

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7569443号
(P7569443)

(45)発行日 令和6年10月17日(2024.10.17)

(24)登録日 令和6年10月8日(2024.10.8)

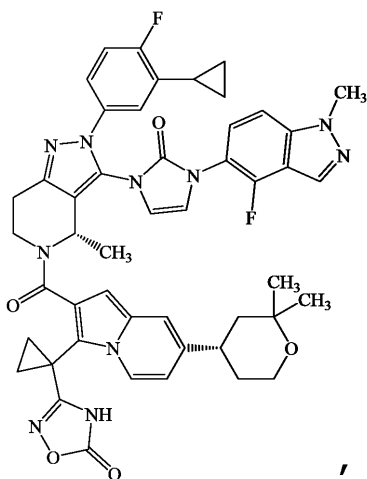
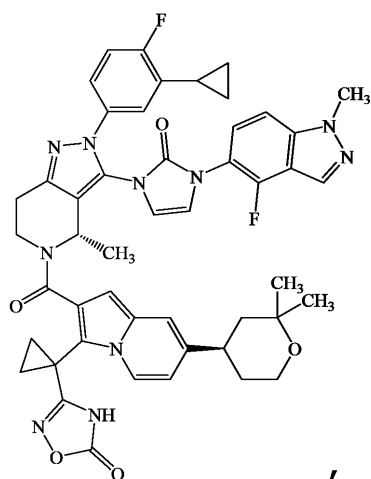
(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00 C S P
A 6 1 K	31/437(2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 1 1
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 P	3/08 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/08
請求項の数 34 (全296頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-504008(P2023-504008)	(73)特許権者	523463959
(86)(22)出願日	令和3年7月20日(2021.7.20)		エコジーン インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2023-534983(P2023-534983 A)		アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ミフリン プレ
(43)公表日	令和5年8月15日(2023.8.15)		イス ワン スイート 4 0 0
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/107216	(74)代理人	100102978
(87)国際公開番号	WO2022/017338		弁理士 清水 初志
(87)国際公開日	令和4年1月27日(2022.1.27)	(74)代理人	100205707
審査請求日	令和6年7月19日(2024.7.19)		弁理士 小寺 秀紀
(31)優先権主張番号	PCT/CN2020/102955	(74)代理人	100160923
(32)優先日	令和2年7月20日(2020.7.20)		弁理士 山口 裕孝
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100119507
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/070120		弁理士 刑部 俊
(32)優先日	令和3年1月4日(2021.1.4)	(74)代理人	100142929
	最終頁に続く		弁理士 井上 隆一
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 テトラヒドロピラゾロ - ピラジニル - ジヒドロイミダゾロンまたはテトラヒドロピラゾロ - ピリジニル - ジヒドロイミダゾロン化合物およびそれを使用する方法

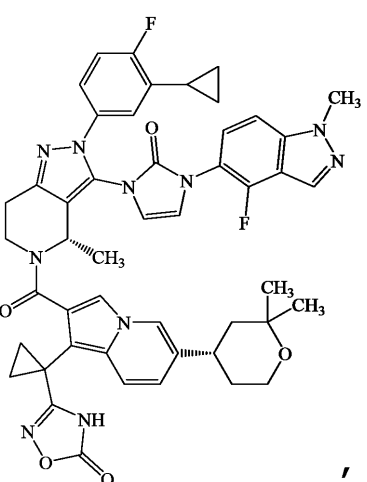
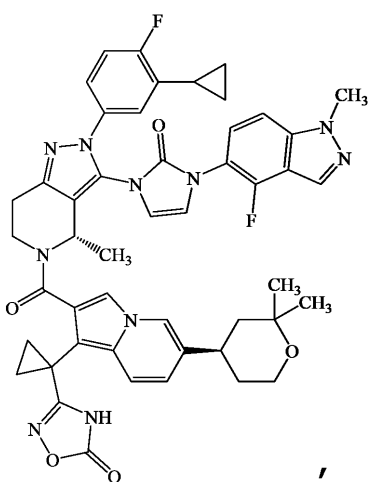
(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記からなる群より選択される化合物：



10



20

30

40

50

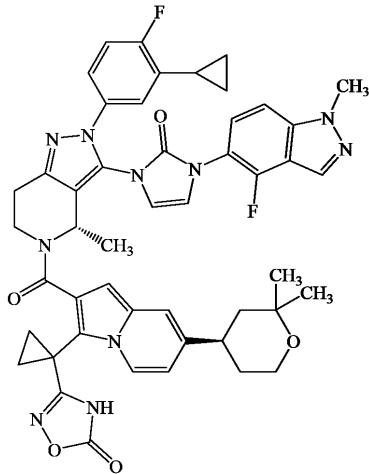


30

【請求項 3】



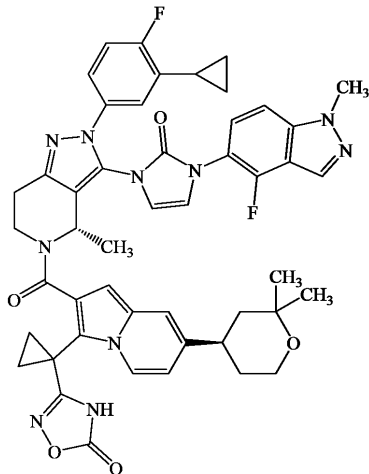
【請求項 4】



10

である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】



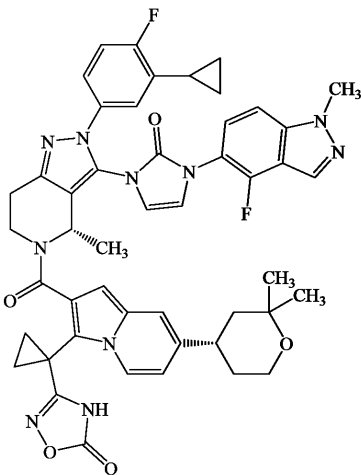
20

の薬学的に許容される塩である、請求項3記載の化合物。

【請求項6】

薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と、請求項3記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体とを含む、薬学的組成物。

【請求項7】

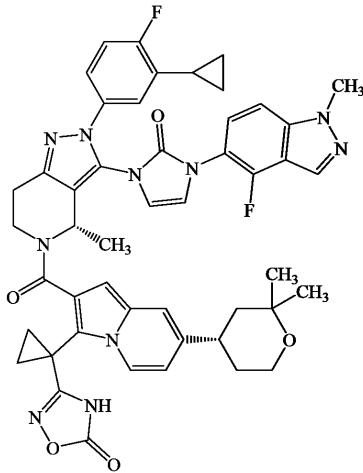


40

である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

50

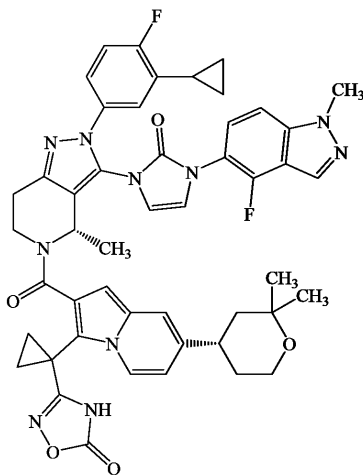
【請求項 8】



10

である、請求項7記載の化合物。

【請求項 9】



20

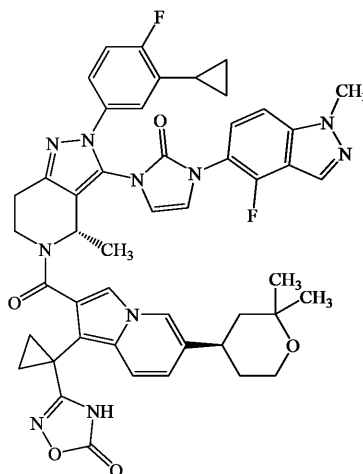
30

の薬学的に許容される塩である、請求項7記載の化合物。

【請求項 10】

薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と、請求項7記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 11】

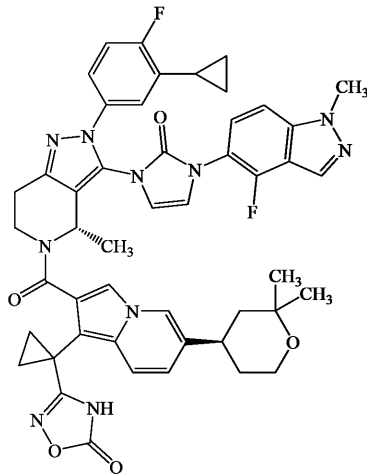


40

50

である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

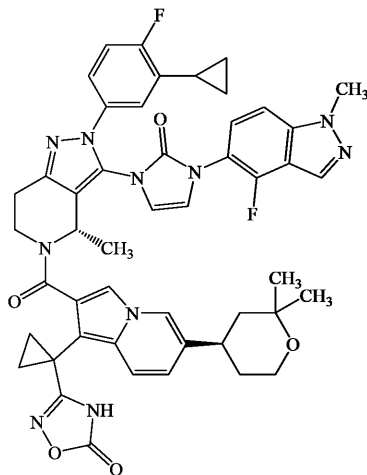
【請求項 1 2】



10

である、請求項11記載の化合物。

【請求項 1 3】



20

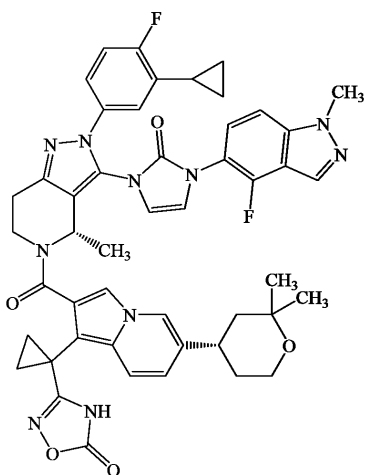
30

の薬学的に許容される塩である、請求項11記載の化合物。

【請求項 1 4】

薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と、請求項11記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 5】

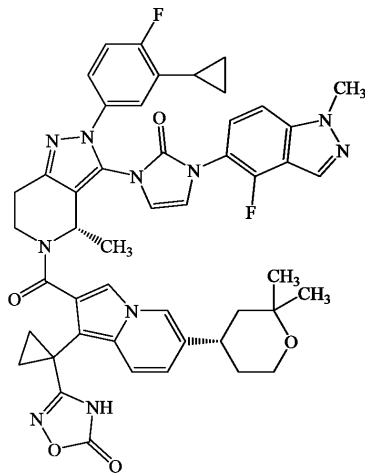


40

50

である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

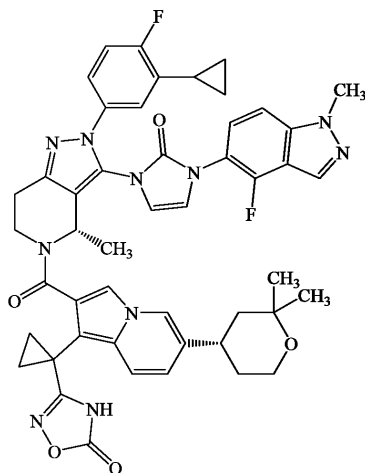
【請求項 16】



10

である、請求項15記載の化合物。

【請求項 17】



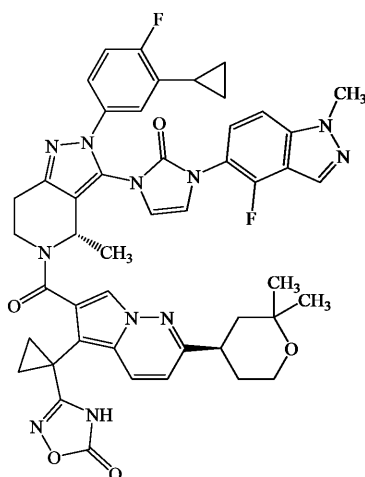
20

の薬学的に許容される塩である、請求項15記載の化合物。

【請求項 18】

薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と、請求項15記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 19】

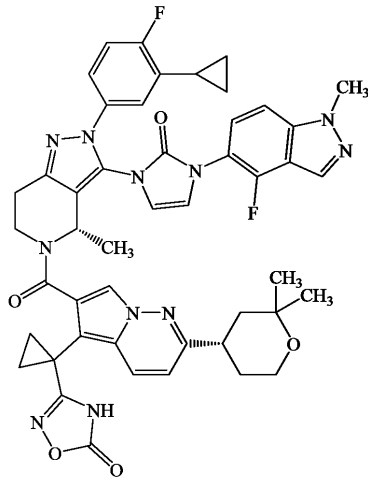


40

50

である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

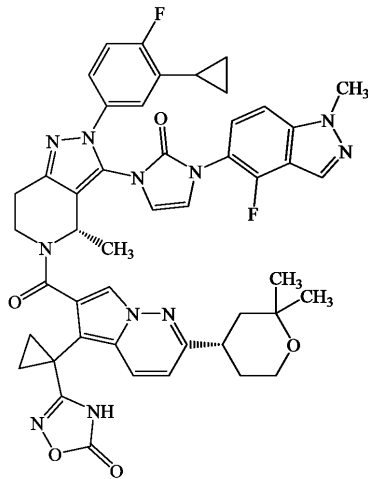
【請求項 2 4】



10

である、請求項23記載の化合物。

【請求項 2 5】



20

30

の薬学的に許容される塩である、請求項23記載の化合物。

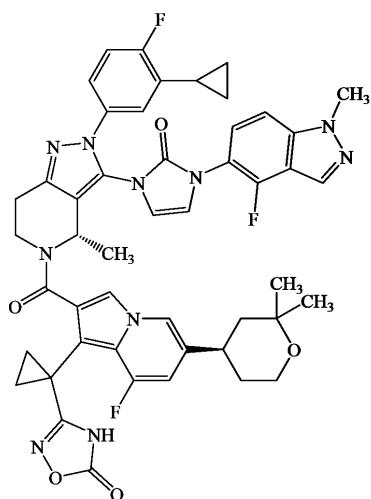
【請求項 2 6】

薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と、請求項23記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 7】

40

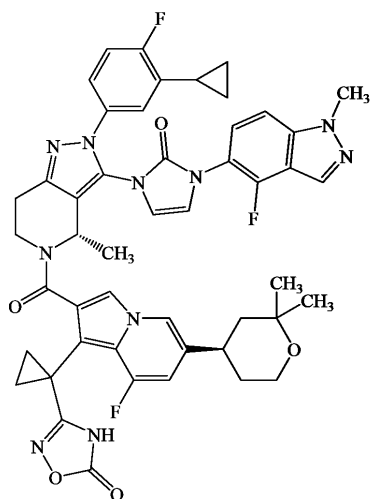
50



10

である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項 2 8】

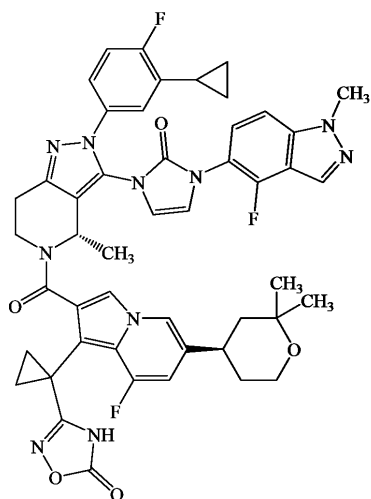


20

30

である、請求項27記載の化合物。

【請求項 2 9】



40

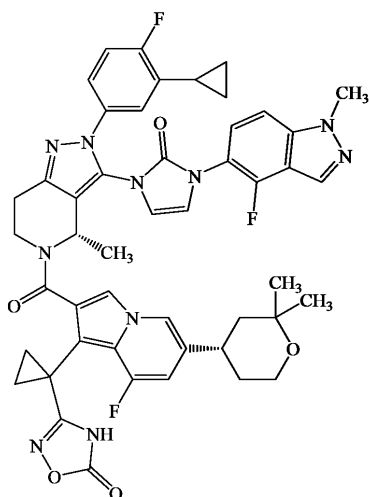
の薬学的に許容される塩である、請求項27記載の化合物。

50

【請求項 3 0】

薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と、請求項27記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 1】

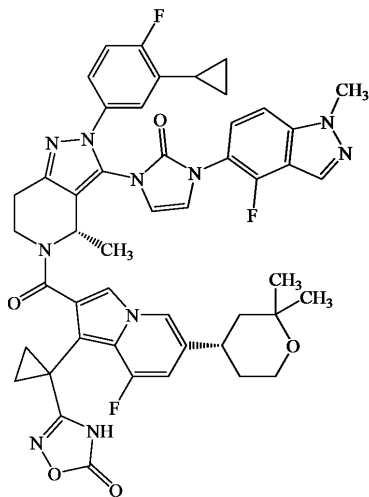


10

である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

20

【請求項 3 2】



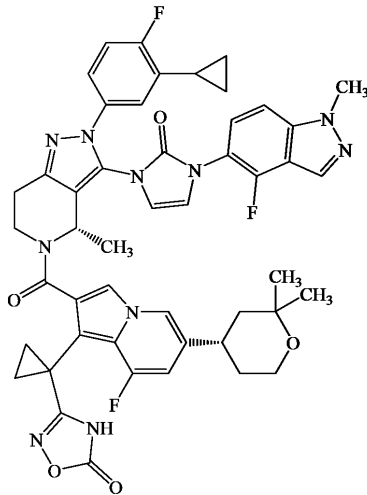
30

である、請求項31記載の化合物。

【請求項 3 3】

40

50



10

の薬学的に許容される塩である、請求項31記載の化合物。

【請求項34】

薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と、請求項31記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体とを含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2020年7月20日出願の国際出願番号PCT/CN2020/102955および2021年1月4日出願の国際出願番号PCT/CN2021/070120の恩典および優先権を主張するものであり、いずれもその内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

背景

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は30または31アミノ酸のインクレチンであり、小腸内のL細胞から分泌される。GLP-1はGLP-1受容体を通じた広範な効果、例えばグルコース依存性インスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の阻害、胃内容物排出の遅延、および摂食の抑制をもたらす。したがって、GLP-1類似体はHbA1c低下および体重減少において強力な効果を示すものであり、糖尿病および肥満の処置に有効な治療剤として開発されている。GLP-1類似体は糖尿病患者において心血管予後を改善しかつ腎機能を保持する上でも有効性を示し、これにより種々の代謝障害および関連併存症の治療機会が得られる。近年、リラグルチドおよびセマグルチド処置が臨床試験において肝脂肪を減少させかつNASH解消を促進することが示されており、これはNASHに対する潜在的有用性を示唆するものである。しかし、これらのGLP-1類似体の大部分は侵襲的皮下投与を必然的に伴う。特定の製剤でのセマグルチドは経口経路で投与可能であるが、なお投与レジメンの不便さおよびバイオアベイラビリティの低さを抱えている。GLP-1類似体の代謝安定性およびバイオアベイラビリティを改善することは、ペプチドの性質が理由で困難である。

30

40

【0003】

現在、糖尿病、またはGLP-1受容体が役割を果たす他の代謝障害についての処置に関して承認された小分子GLP-1受容体アゴニストは存在しない。したがって、これらの障害の処置のための治療オプションとしての小分子GLP-1受容体アゴニストが求められている。本出願はこの要求に対処するものである。

【発明の概要】

【0004】

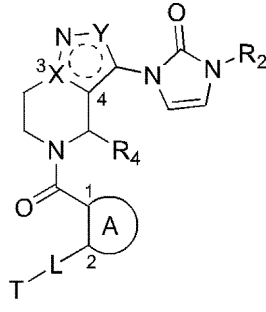
概要

50

本出願は、GLP-1受容体が役割を果たす疾患または障害、例えば糖尿病、肥満、過体重状態、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脳卒中、冠動脈心疾患、うっ血性心不全、不整脈、糖尿病性腎疾患、認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ならびに非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの肝疾患を含むがそれに限定されない本明細書に記載の疾患または障害の処置において有用な、新規GLP-1受容体リガンドを提供する。

【0005】

本出願の第1の局面は、式(I):



の化合物であって、

式中、A、X、Y、T、L、R₂、およびR₄は以下に詳述の通りである、化合物、

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。

【0006】

本出願の別の局面は、式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体とを含む、薬学的組成物に関する。

【0007】

本出願の別の局面は、本明細書に記載のGLP-1受容体媒介疾患または障害(例えば、GLP-1受容体が役割を果たす疾患または障害、またはGLP-1受容体の調節に関連する疾患または障害)(例えば糖尿病、肥満、過体重状態、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脳卒中、冠動脈心疾患、うっ血性心不全、不整脈、糖尿病性腎疾患、認知症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ならびにNAFLDおよびNASHなどの肝疾患)を処置または予防する方法に関する。本方法は、該処置を必要とする対象に、治療有効量の式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、あるいは式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体とを含む、治療有効量の薬学的組成物を投与する段階を含む。

【0008】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体を調節する(例えば活性化または刺激する)方法に関する。本方法は、該調節を必要とする対象に、治療有効量の式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、あるいは式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体とを含む、治療有効量の薬学的組成物を投与する段階を含む。

【0009】

10

20

30

40

50

本出願の別の局面は、GLP-1受容体媒介疾患もしくは障害を処置もしくは予防するかまたはGLP-1受容体を調節する(例えば活性化もしくは刺激する)方法における使用のための、式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体とを含む、薬学的組成物に関する。

【0010】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体媒介疾患もしくは障害を処置もしくは予防するかまたはGLP-1受容体を調節する(例えば活性化もしくは刺激する)ための医薬の製造における、式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは式(I)の化合物もしくは本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体とを含む、薬学的組成物の使用に関する。

【0011】

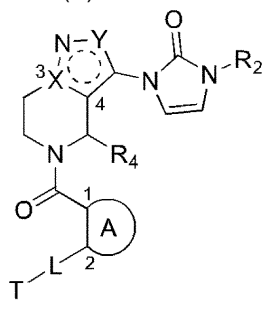
本出願は、糖尿病、肥満、代謝疾患、心血管疾患、肝疾患、NASH、腎疾患、神経変性疾患、およびGLP-1受容体の調節に関連する他の疾患または障害などの疾患の処置における治療剤である、GLP-1受容体の調節剤(例えばアゴニスト)を提供する。

【0012】

本出願はさらに、糖尿病、肥満、代謝疾患、心血管疾患、肝疾患、NASH、腎疾患、神経変性疾患、およびGLP-1受容体の調節に関連する他の疾患を含む様々な種類の疾患の処置に向けて、公知のGLP-1受容体アゴニストおよび代替の投与経路に比べて改善された治療プロファイル(例えば有効性、薬力学、安全性)を示す、化合物および組成物を提供する。

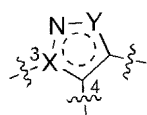
[本発明1001]

式(I):

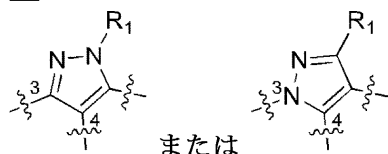


の化合物であって、

式中、



は



または

であり:

R₁は、(CR_CR_C)₀₋₂-C₃₋₆シクロアルキル、(CR_CR_C)₀₋₂-フェニル、または1個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含む(CR_CR_C

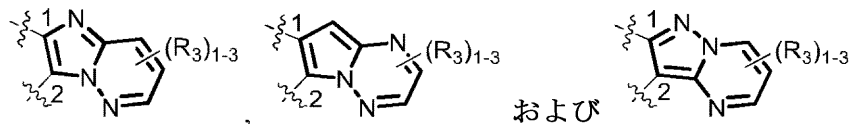
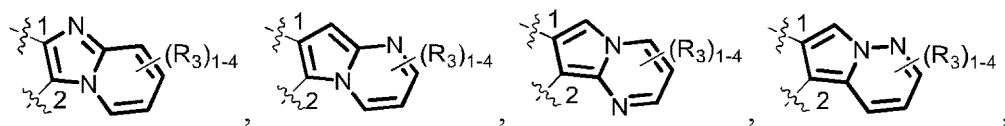
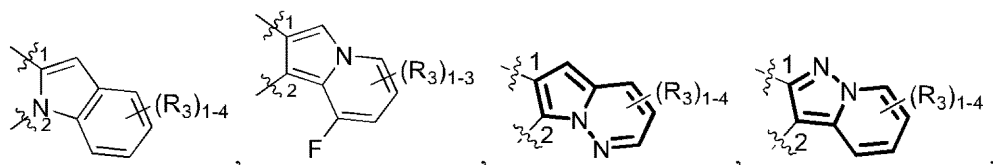
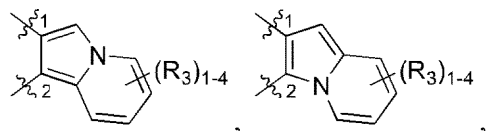
$\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ -ヘテロアリールであり、ここで該シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、 NO_2 、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているとしてもよく、ここで該シクロアルキルはスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルであり；

各 R_C は独立してH、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキルであり；

R_2 は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、フェニル、1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換されているともよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているとしてもよく、ここで該シクロアルキルはスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルであり；



は

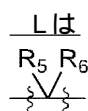


および

より選択される二環式ヘテロアリール環であり；

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、フェニル、1個もしくは2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているとしてもよく、ここで該シクロアルキルはスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルであり、但し、少なくとも1個の R_3 はシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

R_4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、またはCNであり、



またはフェニレニルであり、ここで該フェニレニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、およびハロゲンより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されている場合、
、フェニレニル環中の隣接する炭素原子に結合した2個の置換基で置換されている場合、
該2個の置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O、およびSより
選択される1～3個のヘテロ原子を含んでもよい5員環または6員環を形成してもよく、

10

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、またはハロゲンであり、あるいは、 R_5 および
 R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、およびハロゲンより独立して
選択される1個または複数個の置換基で置換されている場合、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し、かつ

Tは、 $C(O)OH$ 、 $(CH_2)_2NHS(O)_2-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、または1個の5員環もしくは6員環
とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、こ
こで該ヘテロアリールは $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 C_1
 $\sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、またはオキソで置換されている場合、Lが

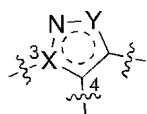
20



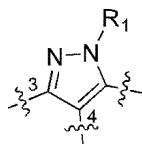
である場合、Tは $C(O)OH$ ではなく、あるいは、Lが、フェニレニル環中の隣接する炭素原
子に結合した2個の置換基で置換されたフェニレニルであり、かつ該2個の置換基が、それ
らが結合している炭素原子と一緒に、5員環または6員環を形成する場合、TはHであ
り、

但し、

30



が

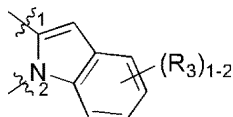


40

であり、



が



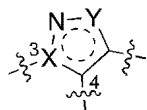
50

であり、Tがオキサジアゾロニルであり、各R₃が独立して、F、1個もしくは2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが置換されていてもよく、Lが

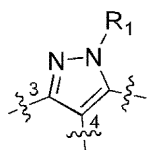


であり、かつR₅およびR₆が、それらが結合している炭素原子と一緒になってC₃～C₆シクロアルキルを形成する場合、該C₃～C₆シクロアルキルは置換されておらず、

但し、



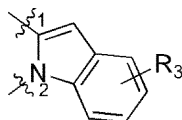
が



であり、



が

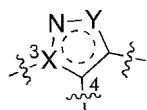


であり、Tがオキサジアゾロニルであり、Lが

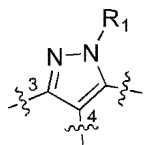


であり、R₅およびR₆が、それらが結合している炭素原子と一緒になって非置換C₃～C₆シクロアルキルを形成し、かつR₃が、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである場合、R₃は置換されており、

但し、



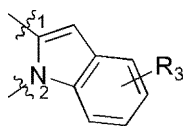
が



であり、



が



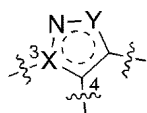
であり、Tがオキサジアゾロニルであり、Lが



10

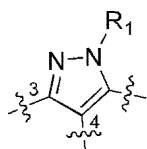
であり、かつR₅およびR₆がそれぞれメチルである場合、R₃は、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールではなく;かつ

但し、



20

が

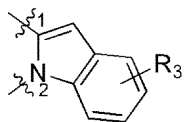


であり、



30

が



であり、Lが



40

であり、R₅およびR₆がそれぞれHであり、かつR₃が、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである場合、R₃は置換されている

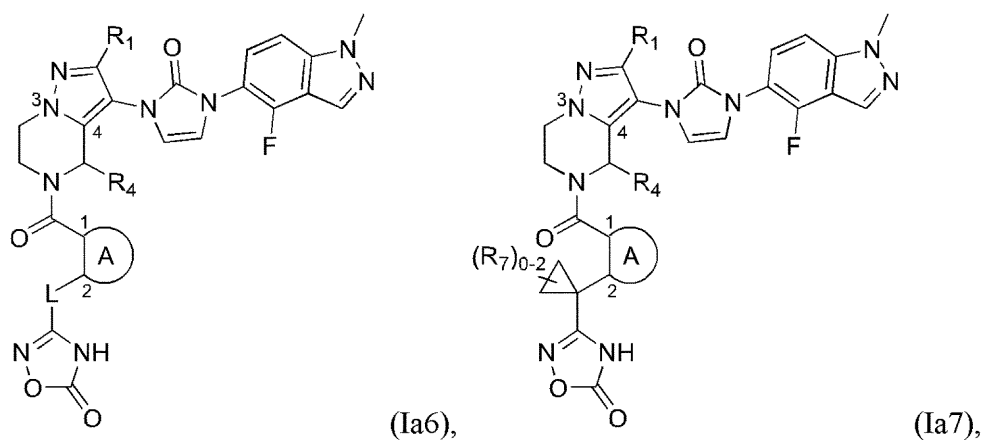
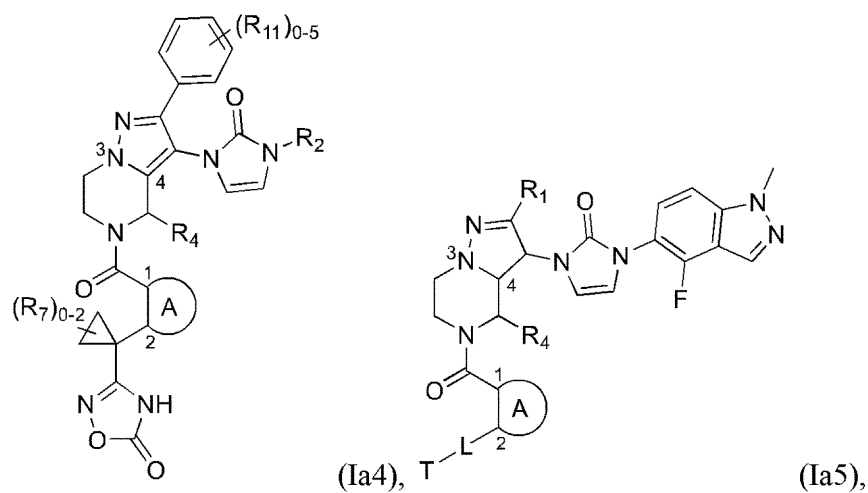
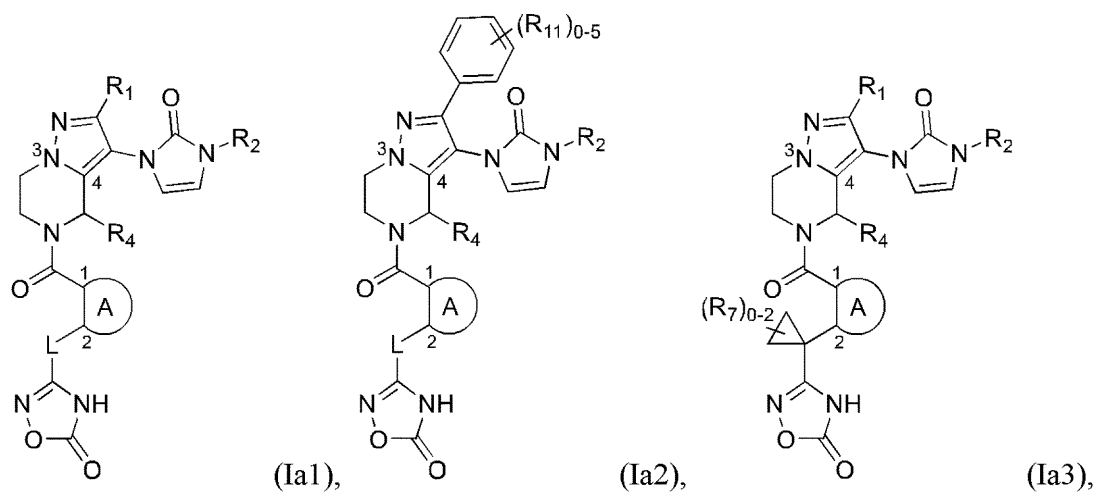
化合物、

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体。

[本発明1002]

式(Ia1)、(Ia2)、(Ia3)、(Ia4)、(Ia5)、(Ia6)、(Ia7)、(Ia8)、(Ia9)、(Ia10)、もしくは(Ia11):

50



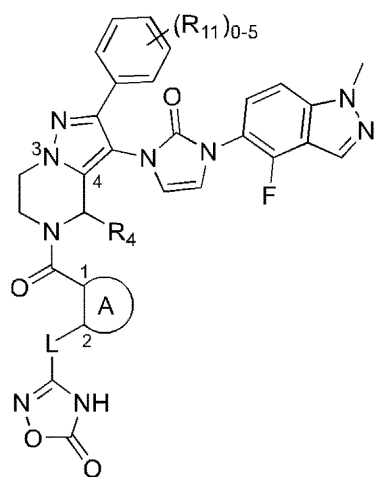
10

20

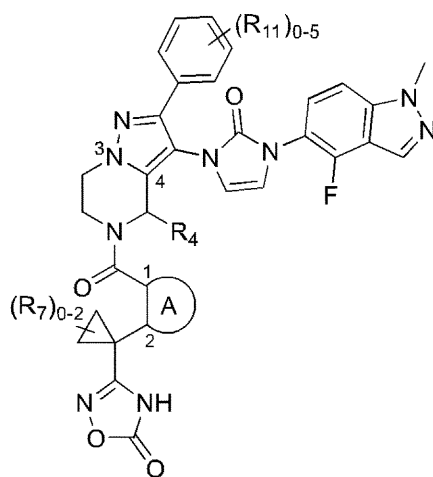
30

40

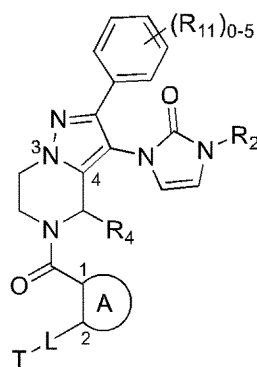
50



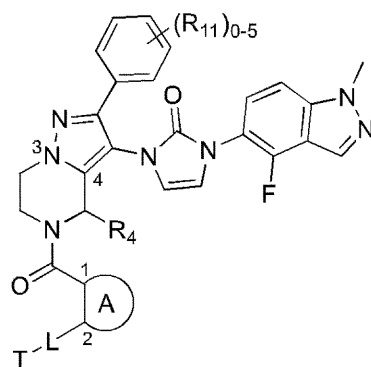
(Ia8),



(Ia9),



(Ia10),



(Ia11)

の構造であって、

式中、

各R₇は独立してC₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、OH、またはハロゲンであり、かつ

各R₁₁は独立してC₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)、N(C₁~C₆アルキル)₂、CN、NO₂、またはC₃~C₆シクロアルキルである、

構造

のものである、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体。

[本発明1003]

式(Ib1)、(Ib2)、(Ib3)、(Ib4)、(Ib5)、(Ib6)、(Ib7)、(Ib8)、(Ib9)、(Ib10)、もしくは(Ib11):

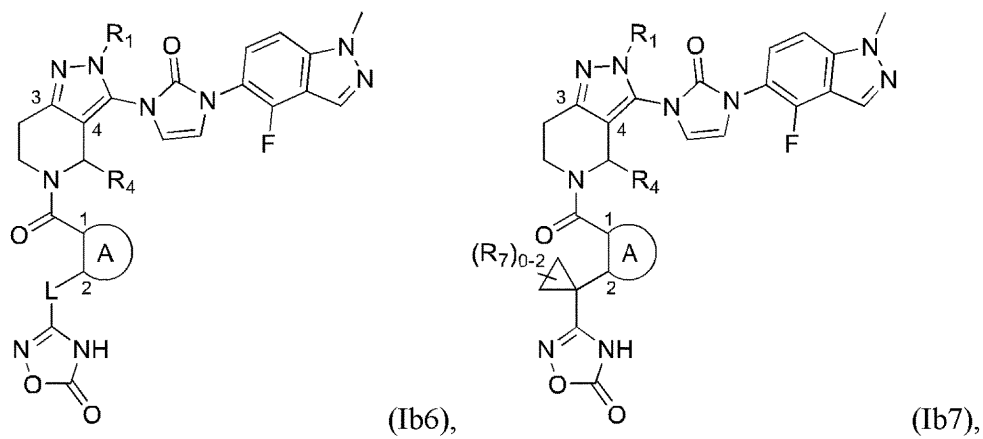
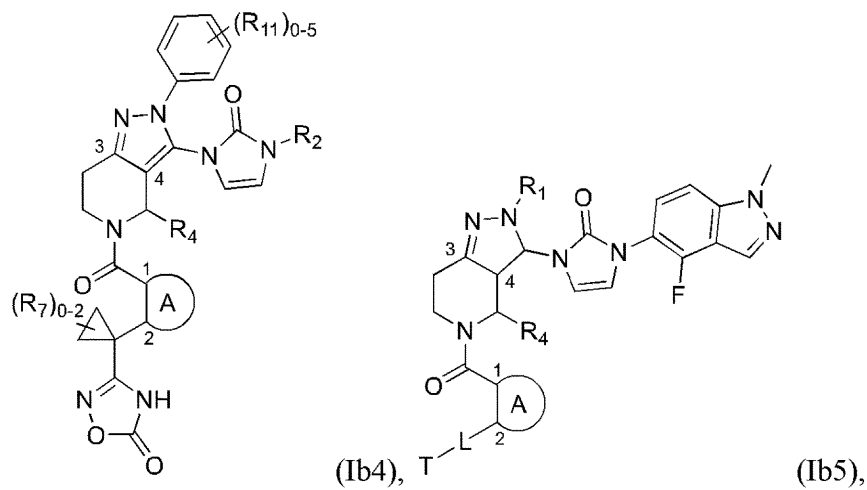
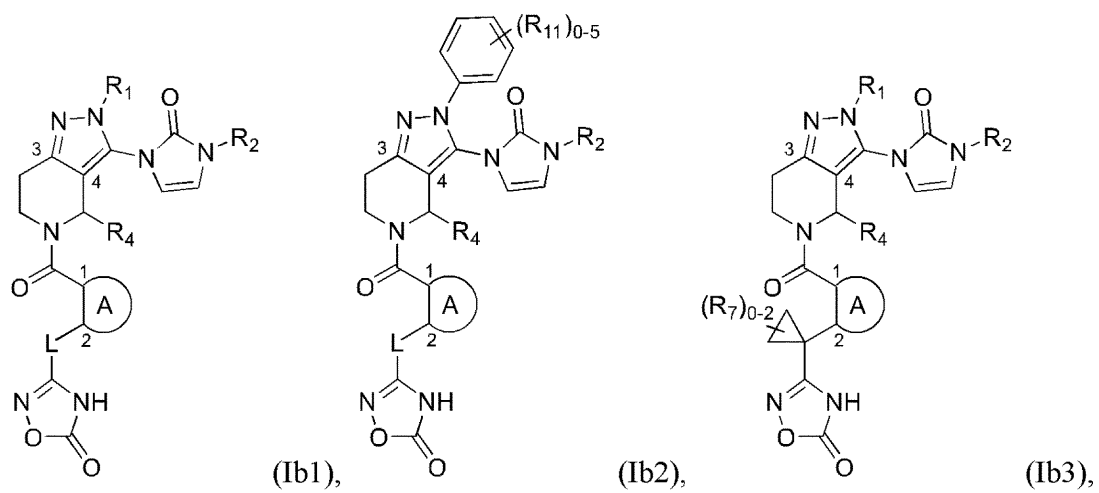
10

20

30

40

50



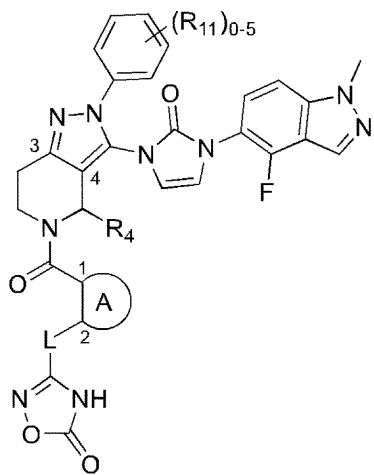
10

20

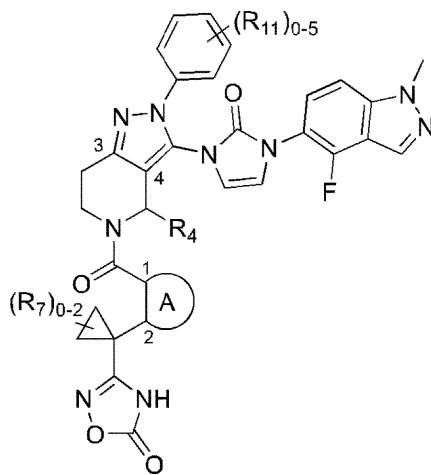
30

40

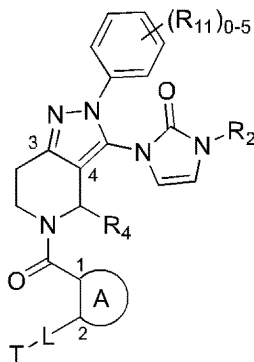
50



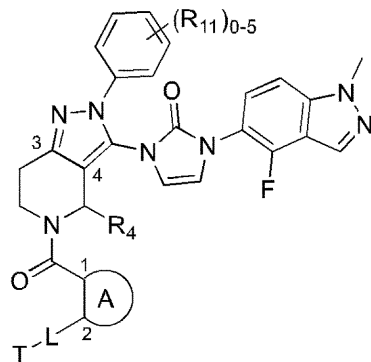
(Ib8),



(Ib9),



(Ib10), もしくは T-L



(Ib11)

の構造であって、
式中、

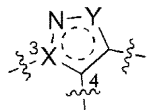
各 R_7 は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、またはハロゲンであり、かつ

各 R_{11} は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH \cdot (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、CN、 O_2 、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、

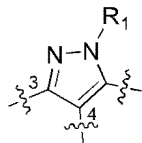
構造

のものである、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体。

[本発明1004]

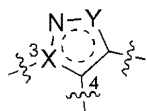


が



である、本発明1001の化合物。

[本発明1005]



10

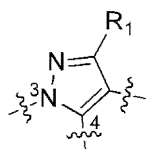
20

30

40

50

が



である、本発明1001の化合物。

[本発明1006]

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているもよい $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

10

[本発明1007]

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているもよいフェニルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1008]

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているもよい $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ - $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルがスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

20

[本発明1009]

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルがスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

30

[本発明1010]

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているもよいシクロヘキシルまたはビスシクロペンタニルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1011]

R_1 が、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリールが、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているもよい、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

40

[本発明1012]

R_1 が、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ、およびハロゲンより独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されている、本発明1001～1011のい

50

れかの化合物。

[本発明1013]

R_2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルがスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルである、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

R_2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されたピシクロオクタニルである、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1015]

R_2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R_2 が、1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R_2 が、
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R_2 が、
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R_2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよいインダゾリルまたはイミダゾピリジニルである、

10

20

30

40

50

本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1020]

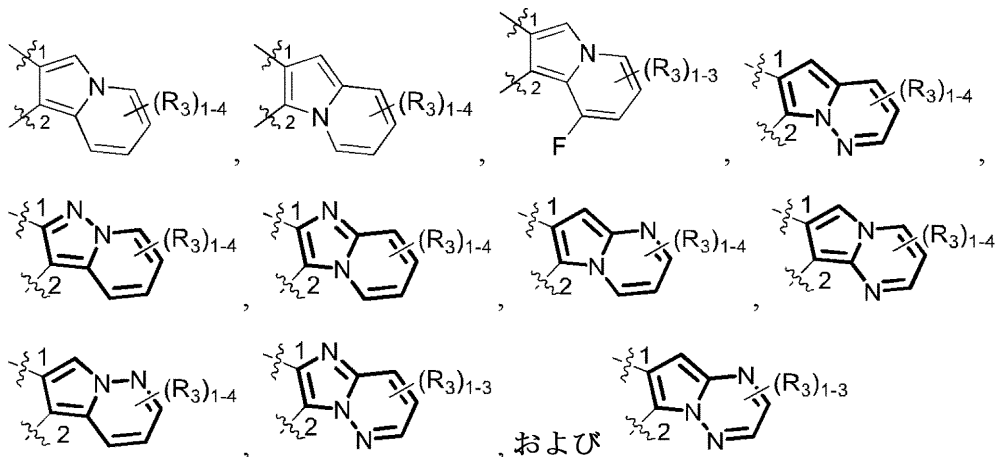
R_2 が、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ、およびハロゲンより独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されている、本発明1001～1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]



10

が



20

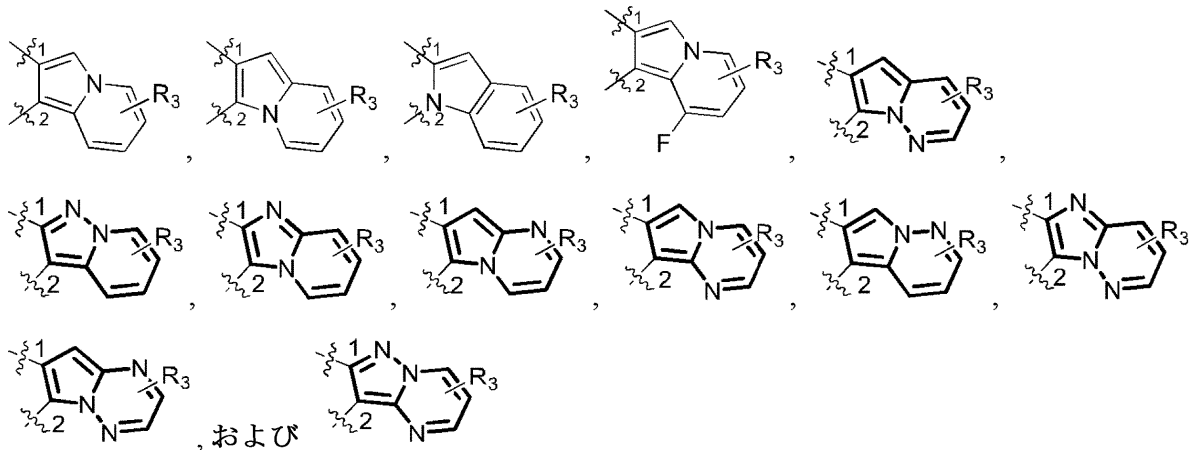
より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

[本発明1022]



30

が



40

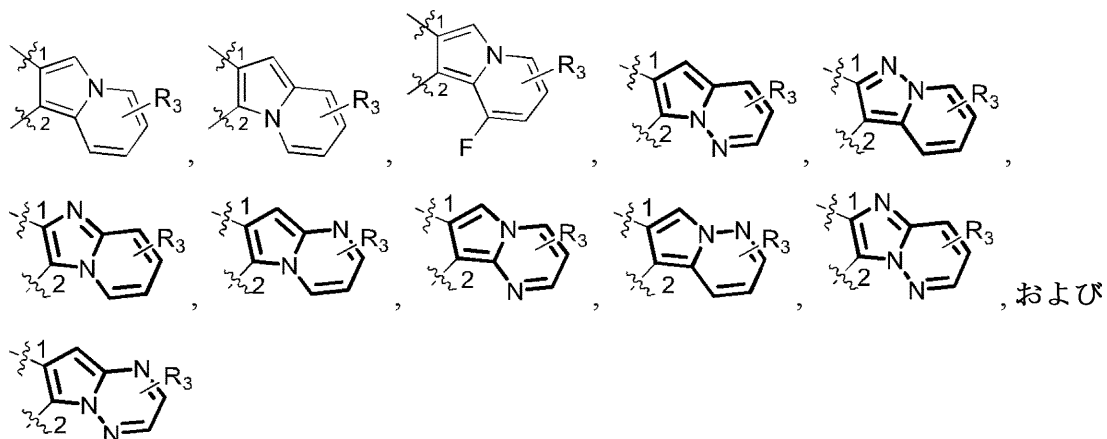
より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

[本発明1023]

50



が



10

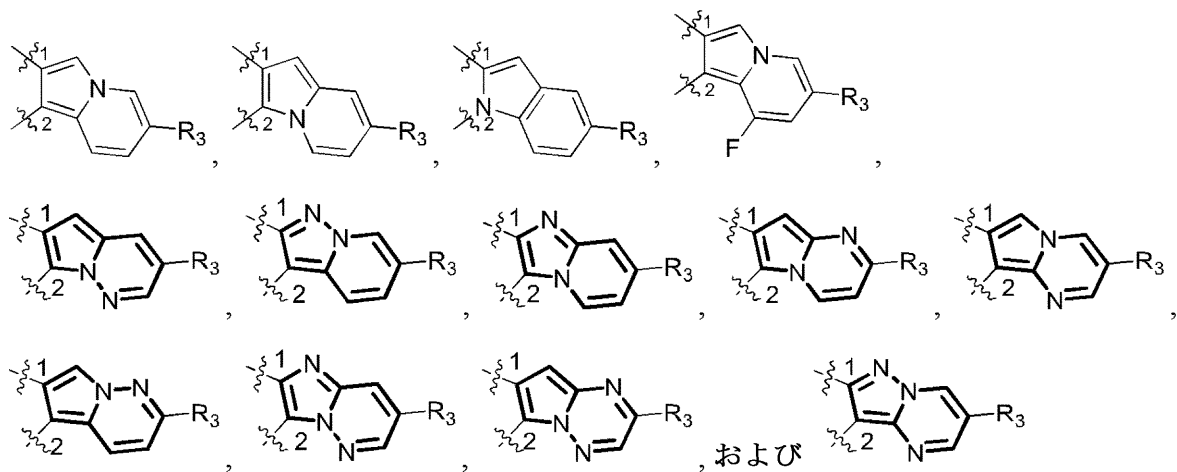
より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

20

[本発明1024]



が



30

より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

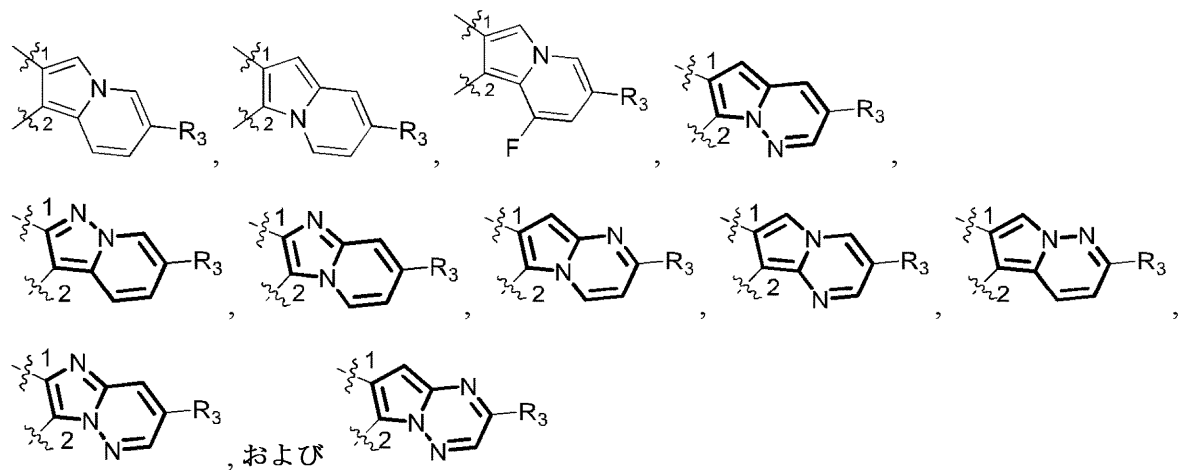
40

[本発明1025]



が

50



10

より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

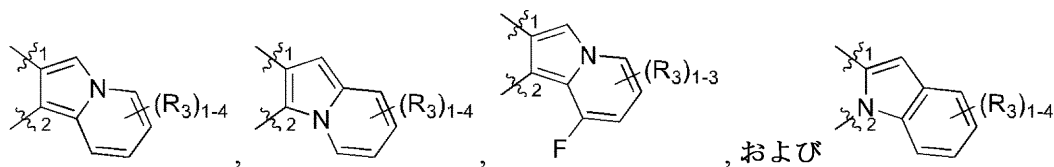
—

[本発明1026]



20

が



より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

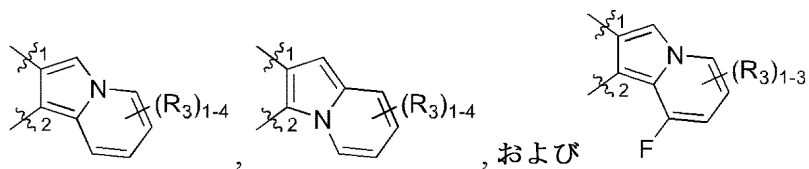
—

[本発明1027]



30

が



40

より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

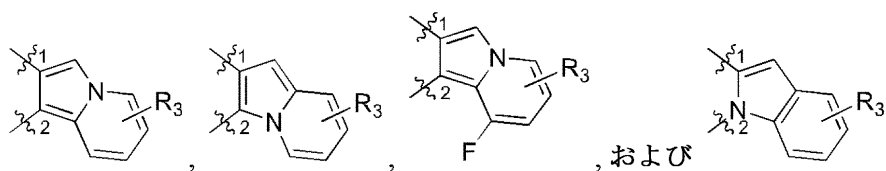
—

[本発明1028]



が

50



より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

—

[本発明1029]



10

が



20

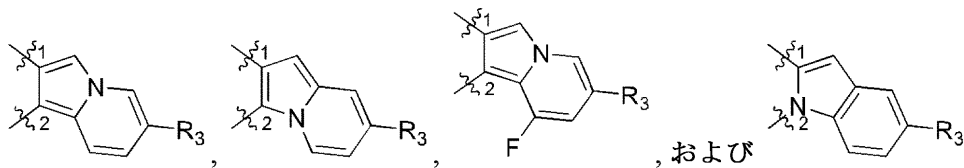
より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

—

[本発明1030]



が



30

より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

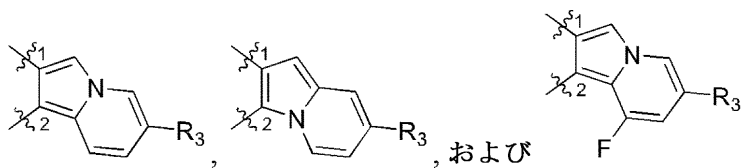
—

[本発明1031]



40

が



より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

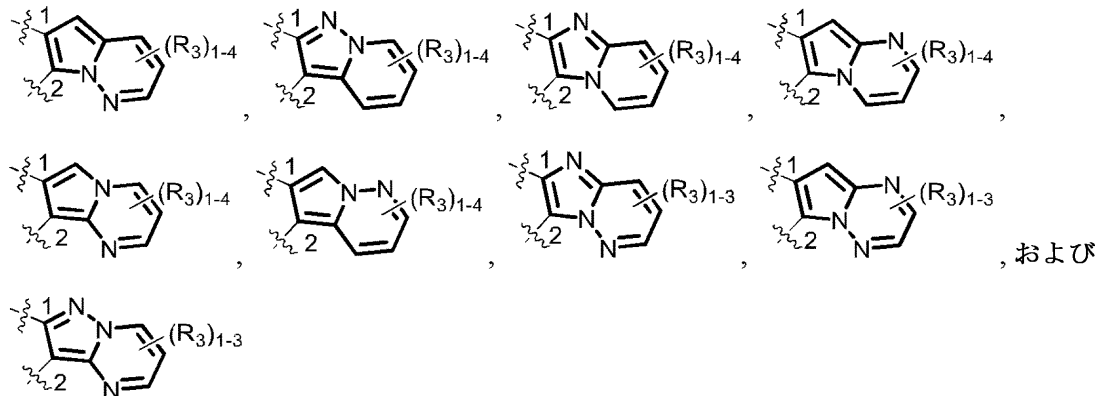
—

50

[本発明1032]



が



10

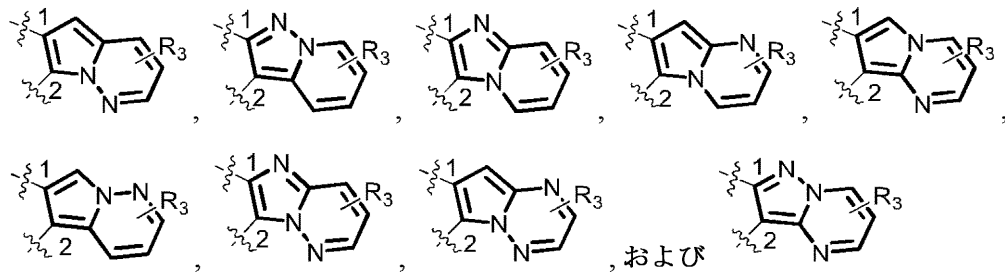
より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

20

[本発明1033]



が



30

より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

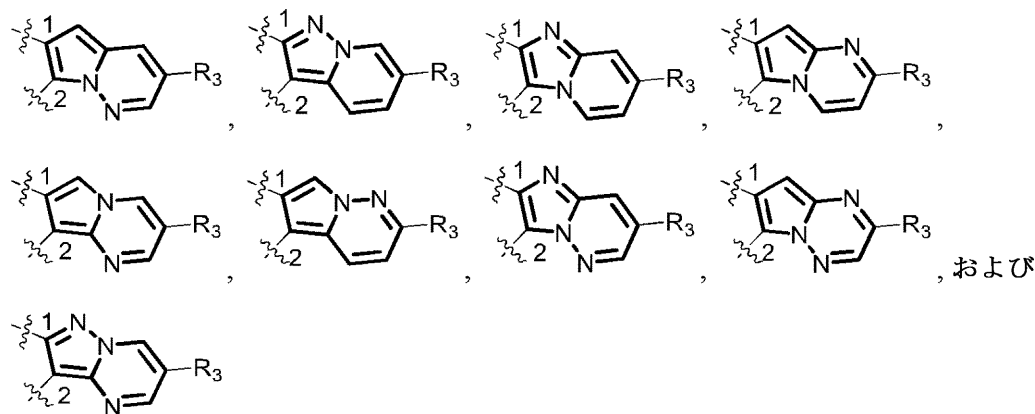
[本発明1034]



が

40

50



10

より選択される二環式ヘテロアリール環である、本発明1001～1020のいずれかの化合物

[本発明1035]

少なくとも1個の R_3 が、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH\cdot(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルがスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルである、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

20

[本発明1036]

少なくとも1個の R_3 が、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH\cdot(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1037]

少なくとも1個の R_3 が、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH\cdot(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル

30

である、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1038]

少なくとも1個の R_3 が、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH\cdot(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、N、O、およびSより選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニル

40

である、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1039]

少なくとも1個の R_3 が、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH\cdot(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール

である、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

50

[本発明1040]

少なくとも1個の R_3 が、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、
 OH、ハロゲン、 NH_2 、 $NH \cdot (C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、CN、およびNO
 2より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、N、O、お
 よびSより選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいピリジル
 である、本発明1001～1034のいずれかの化合物。

[本発明1041]

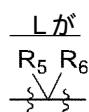
少なくとも1個の R_3 が、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル、直鎖 $C_1 \sim C_4$
 ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$
 アルコキシ、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ、およびハロ
 ゲンより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されている、本発明1001～
 1034のいずれかの化合物。

10

[本発明1042]

R_4 が、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001～1041の
 いずれかの化合物。

[本発明1043]



20

である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1044]

Lが、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコ
 キシ、およびハロゲンより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されてい
 てもよいフェニルである、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1045]

Lが、フェニル環中の隣接する炭素原子に結合した2個の置換基で置換されたフェニ
 ルであり、ここで該2個の置換基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって
 、N、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5員環または6
 員環を形成してもよい、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

30

[本発明1046]

R_5 および R_6 がそれぞれHである、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1047]

R_5 および R_6 のうちの一方が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコ
 キシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、またはハロゲンである、本発明1001～1045のいづ
 れかの化合物。

[本発明1048]

R_5 および R_6 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_1
 $\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、およびハロゲン
 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロ
 アルキルを形成する、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

40

[本発明1049]

R_5 および R_6 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_1
 $\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、およびハロゲン
 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいシクロプロピ
 ルを形成する、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1050]

TがC(O)OHである、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1051]

50

Tが(CH₂)NHS(O)₂-(C₁~C₆アルキル)である、本発明1001~1049のいずれかの化合物。

[本発明1052]

Tが、

C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、またはオキソで置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである、本発明1001~1049のいずれかの化合物。

[本発明1053]

Tが、

C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、またはオキソで置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである、本発明1001~1049のいずれかの化合物。

[本発明1054]

Tが、

C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、またはオキソで置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである、本発明1001~1049のいずれかの化合物。

[本発明1055]

Tが、

C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、またはオキソで各々置換されていてもよい、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾロニル、およびチアジアゾロニルより選択される、ヘテロアリアルである、本発明1001~1049のいずれかの化合物。

[本発明1056]

Tが、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコキシ、OH、およびハロゲンで置換されていてもよいオキサジアゾロニルである、本発明1001~1049のいずれかの化合物。

[本発明1057]

表Aより選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1058]

本発明1001~1057のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1059]

GLP-1受容体媒介疾患もしくは障害を処置もしくは予防するかまたはGLP-1受容体を調節する方法であって、その必要がある対象に、治療有効量の本発明1001~1057のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本発明1058の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

[本発明1060]

前記疾患または障害が、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満、耐糖能異常、過体重状態、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、冠動脈心疾患、うっ血性心不全、不整脈、脳梗塞、脳卒中、肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、認知症、パーキンソン病、および糖尿病性腎疾患より選択される、本発明1059の方法。

[本発明1061]

GLP-1受容体媒介疾患もしくは障害を処置もしくは予防するかまたはGLP-1受容体を調

10

20

30

40

50

節する方法における使用のための、本発明1001~1057のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本発明1058の薬学的組成物。

[本発明1062]

GLP-1受容体媒介疾患もしくは障害を処置もしくは予防するかまたはGLP-1受容体を調節するための医薬の製造における、本発明1001~1057のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本発明1058の薬学的組成物の使用。

【発明を実施するための形態】

【0013】

10

詳細な説明

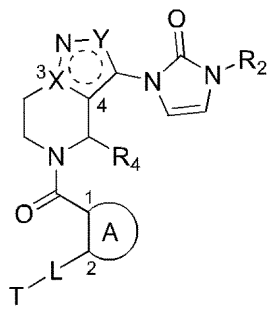
本出願の化合物

本出願は、GLP-1受容体の活性を調節可能な化合物およびその組成物に関する。本出願は、その必要がある対象に、治療有効量の本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与することによって、GLP-1受容体が役割を果たす疾患または障害を、処置する、予防する、または寛解させる方法の特徴とする。本出願の化合物を、GLP-1受容体を刺激することによる種々のGLP-1受容体媒介疾患および障害の処置において使用することができる。GLP-1受容体の活性化または刺激によって、糖尿病、肥満、代謝疾患、心血管疾患、肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、およびGLP-1受容体の調節に関連する他の疾患を含むがそれ限定されない疾患の処置、予防、または寛解が実現される。

20

【0014】

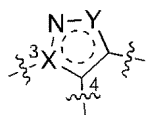
本出願の第1の局面では、式(I):



30

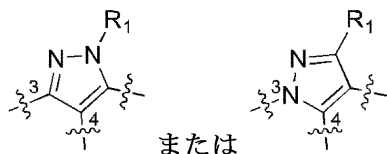
の化合物であって、

式中、



は

40



であり;

R₁は、(CR_CR_C)₀₋₂-C₃~C₆シクロアルキル、(CR_CR_C)₀₋₂-フェニル、または1個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含む(CR_CR_C)₀₋₂-ヘテロアリールであり、ここで該シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリールは、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆ハロアルコ

50

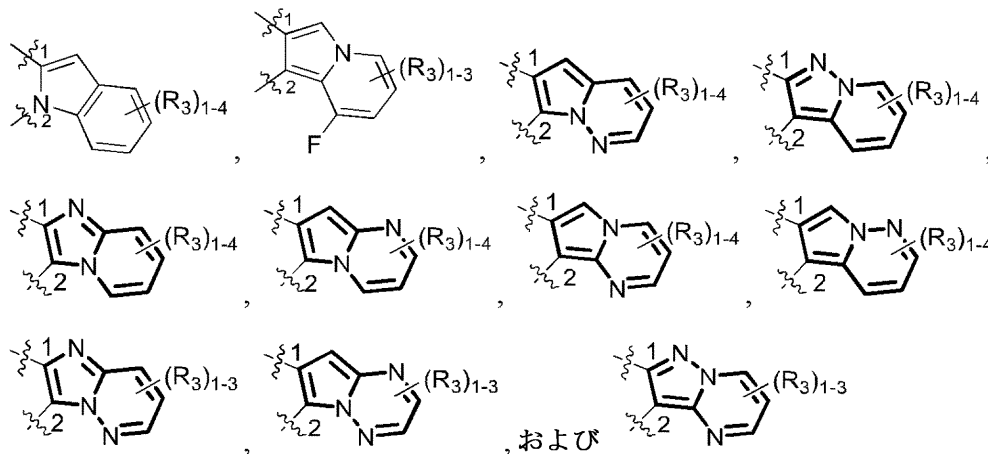
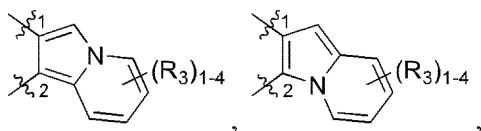
キシ、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、 CN 、 NO_2 、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているとしてもよく、ここで該シクロアルキルはスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルであり；

各 R_C は独立して H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキルであり；

R_2 は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、フェニル、1個もしくは2個の5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシで置換されているもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 OH 、ハロゲン、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、 CN 、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているとしてもよく、ここで該シクロアルキルはスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルであり；



は



より選択される二環式ヘテロアリール環であり；

各 R_3 は独立して、ハロゲン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、フェニル、1個もしくは2個の3～6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 OH 、ハロゲン、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、 CN 、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されているとしてもよく、ここで該シクロアルキルはスピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルであり、但し、少なくとも1個の R_3 はシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

R_4 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、または CN であり；

L は



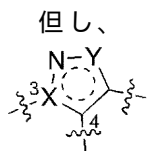
またはフェニレニルであり、ここで該フェニレニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、およびハロゲンより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、あるいは、該フェニレニルが、フェニレニル環中の隣接する炭素原子に結合した2個の置換基で置換されている場合、該2個の置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5員環または6員環を形成してもよく；

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、またはハロゲンであり、あるいは、 R_5 および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、およびハロゲンより独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し；かつ

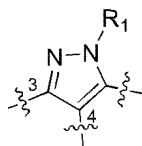
Tは、 $C(O)OH$ 、 $(CH_2)NHS(O)_2 \cdot (C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、または1個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、またはオキソで置換されていてもよく、Lが



である場合、Tは $C(O)OH$ ではなく、あるいは、Lが、フェニレニル環中の隣接する炭素原子に結合した2個の置換基で置換されたフェニレニルであり、かつ該2個の置換基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって5員環または6員環を形成する場合、TはHであり、



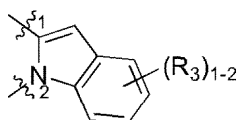
が



であり、



が



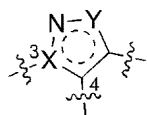
であり、Tがオキサジアゾロニルであり、各 R_3 が独立して、F、1個もしくは2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ

原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルが置換されていてもよく、Lが



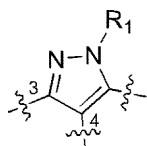
であり、かつR₅およびR₆が、それらが結合している炭素原子と一緒にC₃～C₆シクロアルキルを形成する場合、該C₃～C₆シクロアルキルは置換されておらず、

但し、



10

が

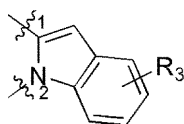


であり、



20

が



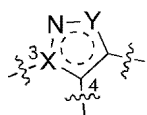
であり、Tがオキサジアゾロニルであり、Lが



30

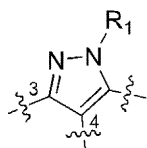
であり、R₅およびR₆が、それらが結合している炭素原子と一緒にC₃～C₆シクロアルキルを形成し、かつR₃が、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである場合、R₃は置換されており、

但し、



40

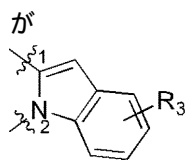
が



であり、



50



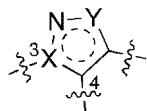
であり、Tがオキサジアゾロニルであり、Lが



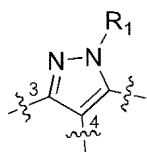
であり、かつR₅およびR₆がそれぞれメチルである場合、R₃は、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールではなく;かつ

10

但し、



が

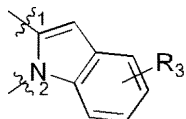


20

であり、



が



30

であり、Lが



であり、R₅およびR₆がそれぞれHであり、かつR₃が、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである場合、R₃は置換されている

、

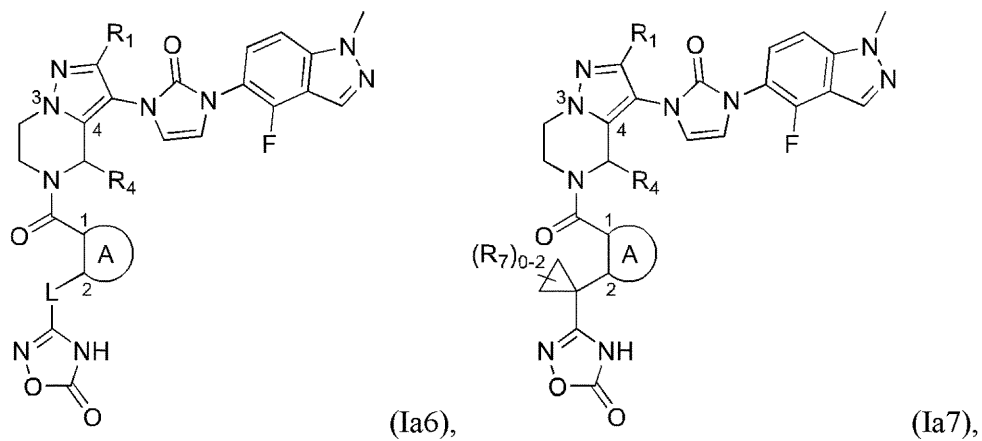
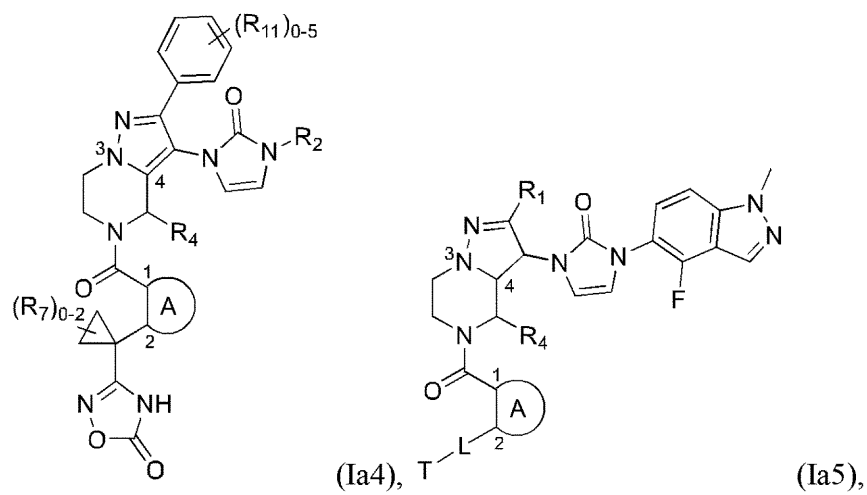
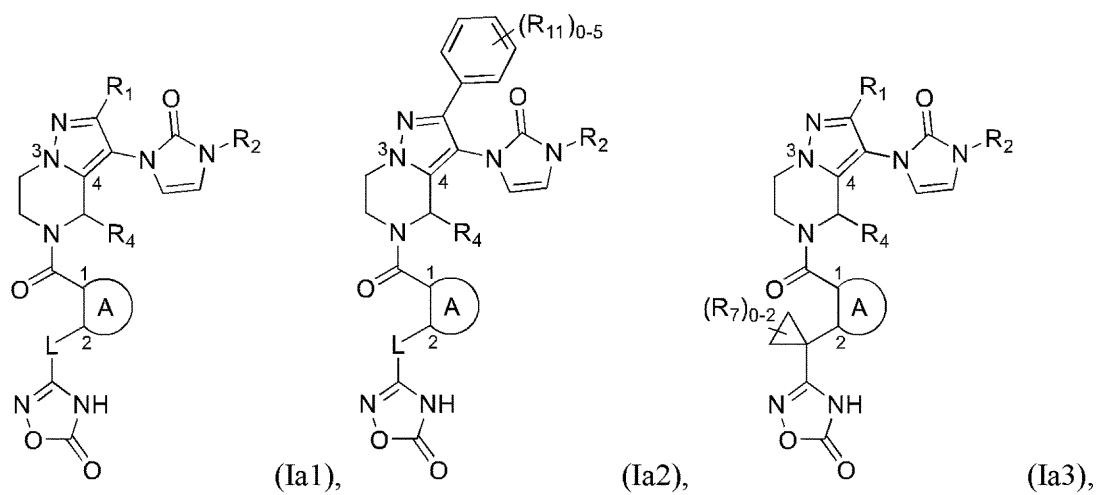
化合物、

40

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体が記載される。

【 0 0 1 5 】

いくつかの態様では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、式(Ia1)、(Ia2)、(Ia3)、(Ia4)、(Ia5)、(Ia6)、(Ia7)、(Ia8)、(Ia9)、(Ia10)、または(Ia11):



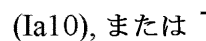
10

20

30

40

50



式中、

各R₁₁は独立してC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、NH₂、NH-(C₁～C₆アルキル)、N(C₁～C₆アルキル)₂、CN、NO₂、またはC₃～C₆シクロアルキルである、

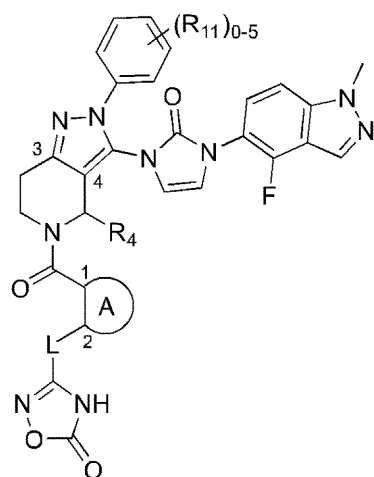
構造

を有する。

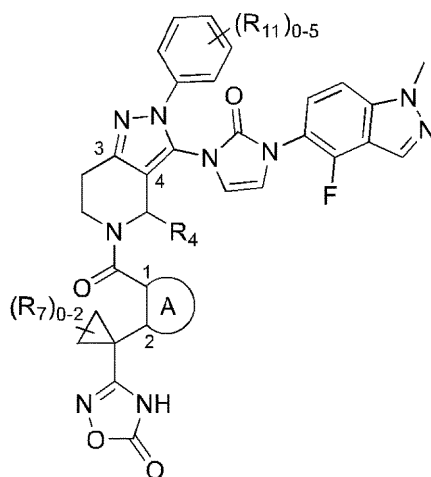
【 0 0 1 6 】

いくつかの態様では、式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、式(1b1)、(1b2)、(1b3)、(1b4)、(1b5)、(1b6)、(1b7)、(1b8)、(1b9)、(1b10)、または(1b11):

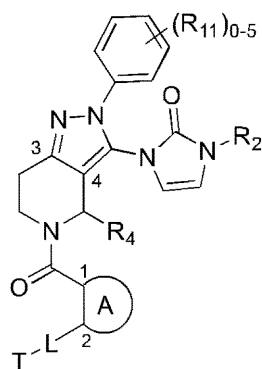




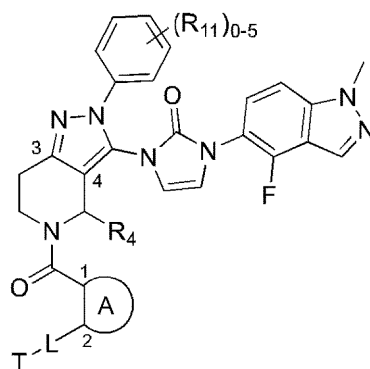
(Ib8),



(Ib9),



(Ib10), または



(Ib11)

の構造であって、

式中、

各R₇は独立してC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、OH、またはハロゲンであり;かつ

各R₁₁は独立してC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、OH、ハロゲン、NH₂、NH-(C₁～C₆アルキル)、N(C₁～C₆アルキル)₂、CN、O₂、またはC₃～C₆シクロアルキルである、

構造

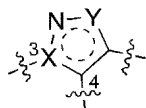
を有する。

【 0 0 1 7 】

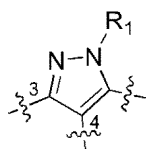
本明細書に記載の各式について、適用可能な場合、以下の通りである。

【 0 0 1 8 】

いくつかの態様では、



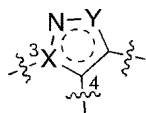
は



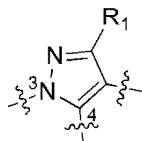
である。

【 0 0 1 9 】

いくつかの態様では、



は



である。

【 0 0 2 0 】

いくつかの態様では、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

【 0 0 2 1 】

いくつかの態様では、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_4$ アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、 $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

【 0 0 2 2 】

いくつかの態様では、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個の

10

20

30

40

50

ハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

【0023】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

10

【0024】

いくつかの態様では、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

【0025】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 1}$ -フェニルである。

【0026】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 1}$ -フェニルである。

20

【0027】

いくつかの態様では、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 1}$ -フェニルである。

【0028】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されたフェニルである。

【0029】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換されたフェニルである。

【0030】

いくつかの態様では、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されたフェニルである。

30

【0031】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換された $CR_C R_C$ -フェニルである。

【0032】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換された $CR_C R_C$ -フェニルである。

【0033】

いくつかの態様では、 R_1 は、メチル、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された $CR_C R_C$ -フェニルである。

40

【0034】

いくつかの態様では、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(

50

例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、N(C₁~C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、NO₂、およびC₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい(CR_CRC)_{0~2}-C₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

10

【0035】

いくつかの態様では、R₁は、直鎖C₁~C₄アルキルまたは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄ハロアルキルまたは分岐C₃~C₄ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄アルコキシまたは分岐C₃~C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖C₁~C₄ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₄ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁~C₄アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、N(C₁~C₄アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、CN、NO₂、およびC₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい(CR_CRC)_{0~2}-C₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

20

【0036】

いくつかの態様では、R₁は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよい(CR_CRC)_{0~2}-C₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

30

【0037】

いくつかの態様では、R₁は、メチル、メトキシ、CF₃、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよい(CR_CRC)_{0~2}-C₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

【0038】

いくつかの態様では、R₁は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい(CR_CRC)_{0~1}-C₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

40

【0039】

いくつかの態様では、R₁は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよい(CR_CRC)_{0~1}-C₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

【0040】

50

いくつかの態様では、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよい($CR_C R_C$) $_0 \sim 1$ - $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

【0041】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよいシクロヘキシルまたはビスシクロペンタニルである。

【0042】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で各々置換されていてもよいシクロヘキシルまたはビスシクロペンタニルである。

10

【0043】

いくつかの態様では、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で各々置換されていてもよいシクロヘキシルまたはビスシクロペンタニルである。

【0044】

いくつかの態様では、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6$ アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む($CR_C R_C$) $_0 \sim 2$ -ヘテロアリールである。

20

30

【0045】

いくつかの態様では、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_4$ アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、 $N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、CN、 NO_2 、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む($CR_C R_C$) $_0 \sim 2$ -ヘテロアリ

40

50

ールである。

【0046】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -ヘテロアリールである。

【0047】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む $(CR_C R_C)_{0 \sim 1}$ -ヘテロアリールである。

【0048】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0049】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -ヘテロアリールである。

【0050】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む $(CR_C R_C)_{0 \sim 1}$ -ヘテロアリールである。

【0051】

いくつかの態様では、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0052】

いくつかの態様では、各 R_C はHである。

【0053】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_C は $C_1 \sim C_3$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、もしくはi-プロピル)または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、もしくはi-プロピル)である。

【0054】

いくつかの態様では、各 R_C は独立して $C_1 \sim C_3$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、もしくはi-プロピル)または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、もしくはi-プロピル)である。

【0055】

いくつかの態様では、 R_2 は、1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリル、または1個もしくは2個の5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例

10

20

30

40

50

例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、N(C₁~C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、およびNO₂より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0056】

いくつかの態様では、R₂は、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルまたは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁~C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₆ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、N(C₁~C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、およびNO₂より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0057】

いくつかの態様では、R₂は、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0058】

いくつかの態様では、R₂は、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0059】

いくつかの態様では、R₂は、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0060】

いくつかの態様では、R₂は、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールは、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルまたは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポ

キシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁~C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₆ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、N(C₁~C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、およびNO₂より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0061】

10

いくつかの態様では、R₂は、2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0062】

いくつかの態様では、R₂は、2個の5員環または6員環とNおよびOより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0063】

いくつかの態様では、R₂は、2個の5員環または6員環とNより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0064】

いくつかの態様では、R₂は、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0065】

いくつかの態様では、R₂は、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0066】

30

いくつかの態様では、R₂は、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

【0067】

いくつかの態様では、R₂は、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルまたは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、N(C₁~C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、

40

50

ペンチル、またはヘキシル)、CN、およびNO₂より独立して選択される1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよいインダゾリルまたはイミダゾピリジニルである。

【0068】

いくつかの態様では、R₂は、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルまたは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁~C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₆ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよいインダゾリルまたはイミダゾピリジニルである。

10

【0069】

いくつかの態様では、R₂は、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルまたは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよいインダゾリルまたはイミダゾピリジニルである。

20

【0070】

いくつかの態様では、R₂は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で各々置換されていてもよいインダゾリルまたはイミダゾピリジニルである。

30

【0071】

いくつかの態様では、R₂は、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルまたは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁~C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₆ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、N(C₁~C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、およびNO₂より独立して選択される1個または複数個の

40

50

置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

【0072】

いくつかの態様では、 R_2 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ (例えばメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されたビスシクロオクタニルである。

【0073】

いくつかの態様では、 R_2 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ (例えばメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されたフェニルである。

【0074】

いくつかの態様では、 R_2 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、また

はヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で各々独立して置換されていてもよい、インダゾリル、イミダゾピリジニル、フェニル、またはビシクロオクタニルである。

10

【0075】

いくつかの態様では、 R_2 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で各々独立して置換されていてもよい、インダゾリル、イミダゾピリジニル、フェニル、またはビシクロオクタニルである。

20

【0076】

いくつかの態様では、 R_2 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で各々独立して置換されていてもよい、インダゾリル、イミダゾピリジニル、フェニル、またはビシクロオクタニルである。

30

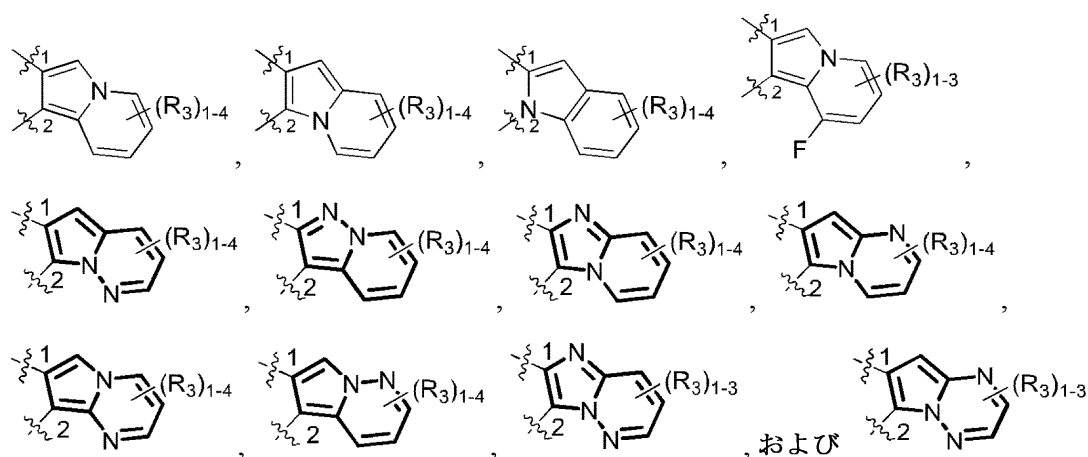
【0077】

いくつかの態様では、



は

40



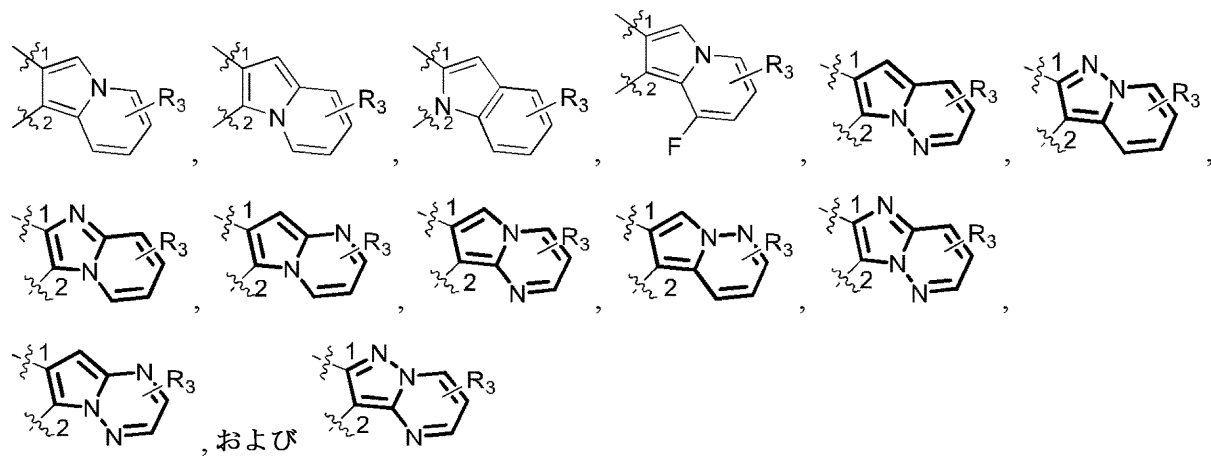
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 7 8 】

いくつかの態様では、



は



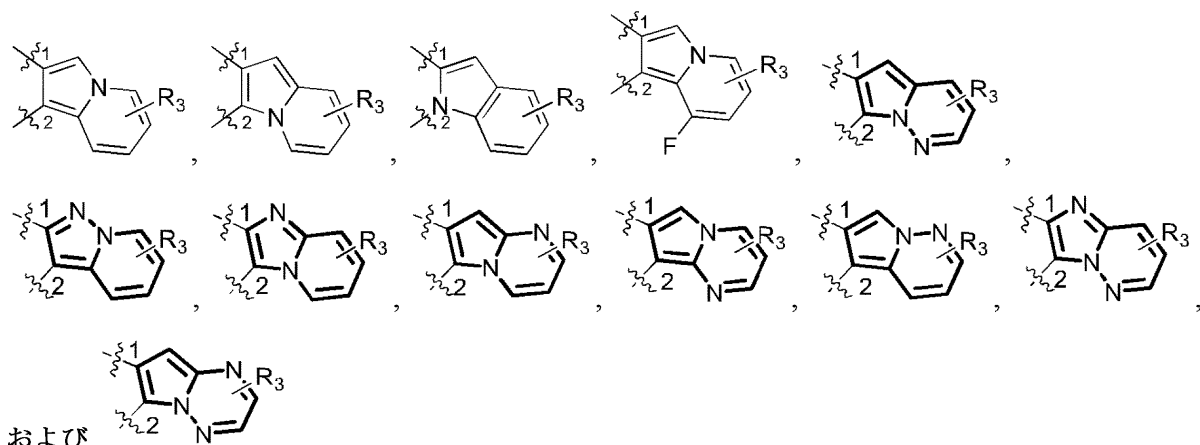
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 7 9 】

いくつかの態様では、



は



10

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

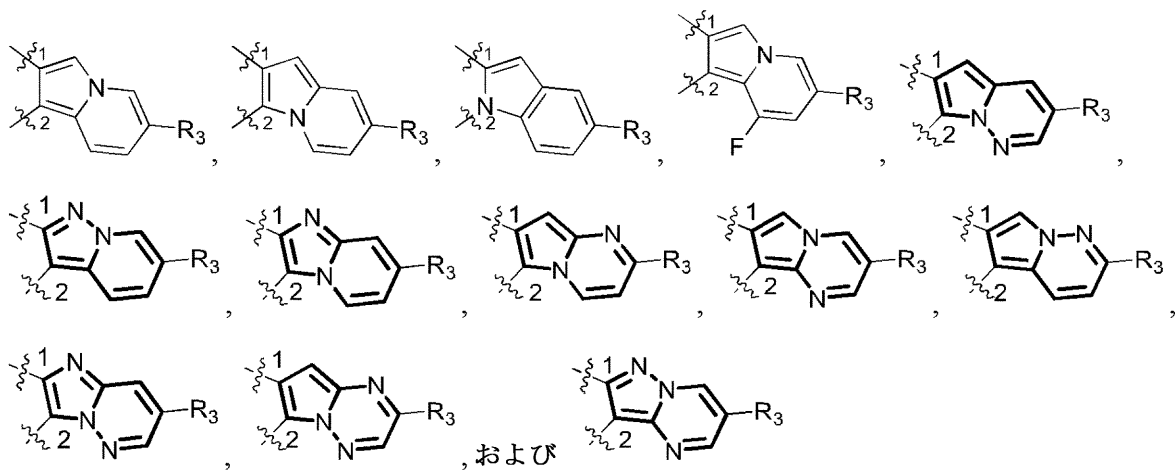
【 0 0 8 0 】

いくつかの態様では、



20

は



30

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 8 1 】

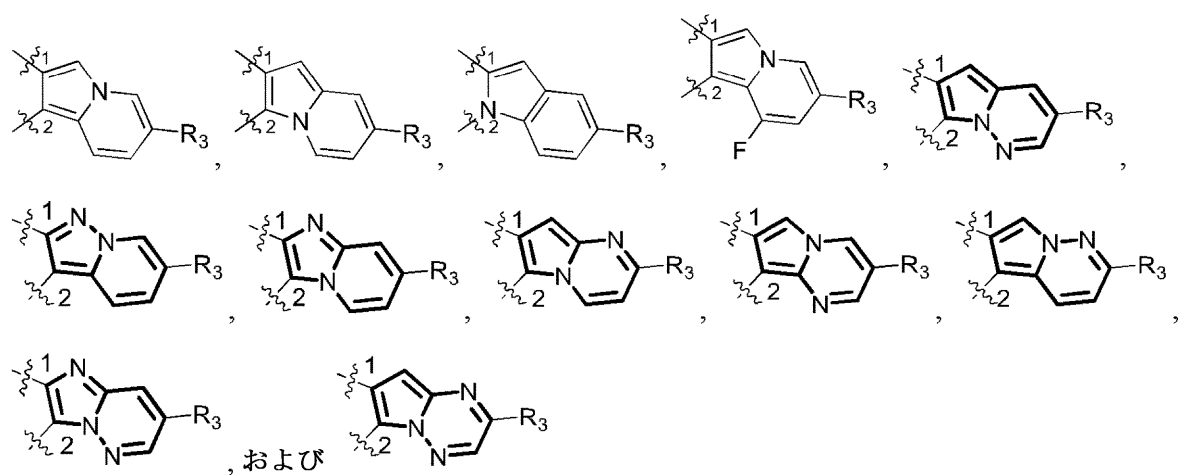
いくつかの態様では、



40

は

50



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

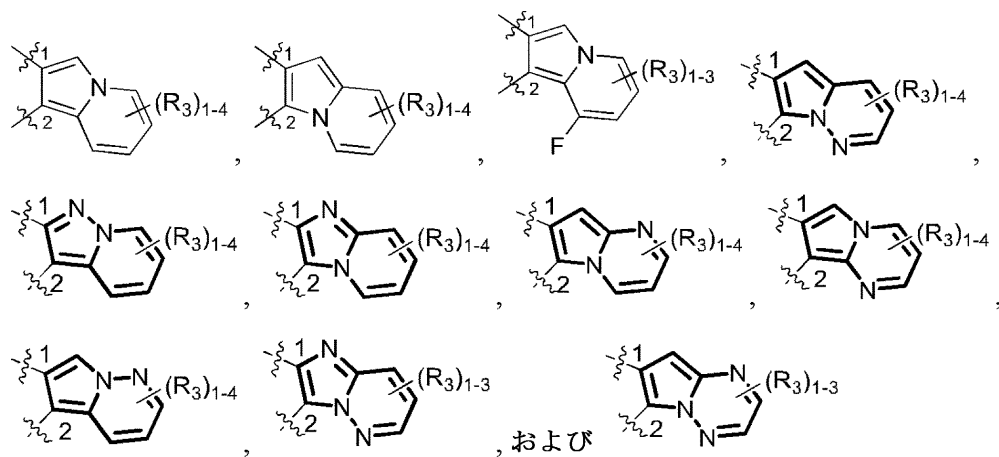
【 0 0 8 2 】

いくつかの態様では、



20

は



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 8 3 】

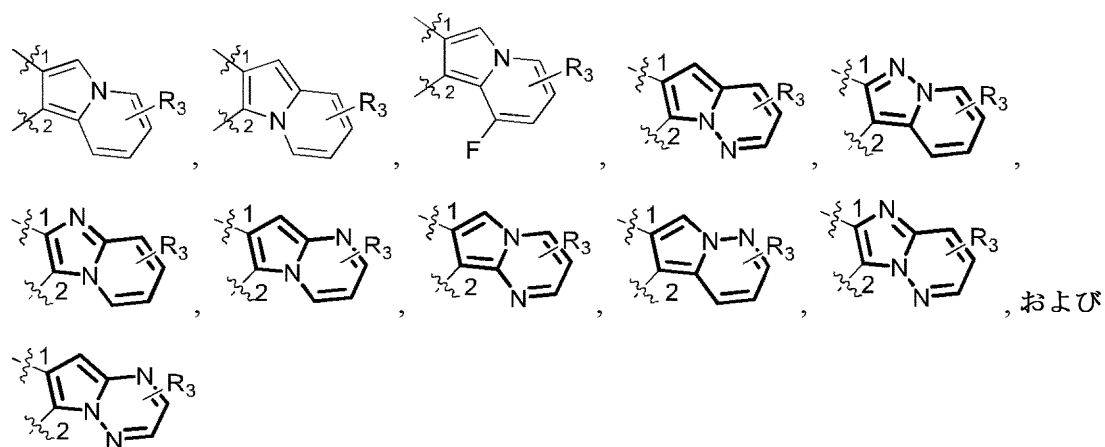
いくつかの態様では、



40

は

50



10

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

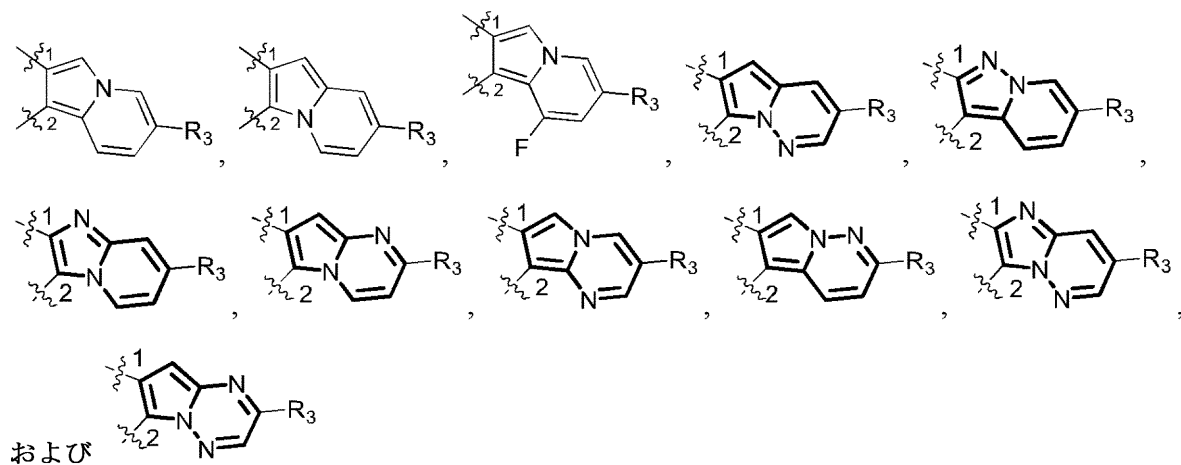
【 0 0 8 4 】

いくつかの態様では、



20

は



30

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

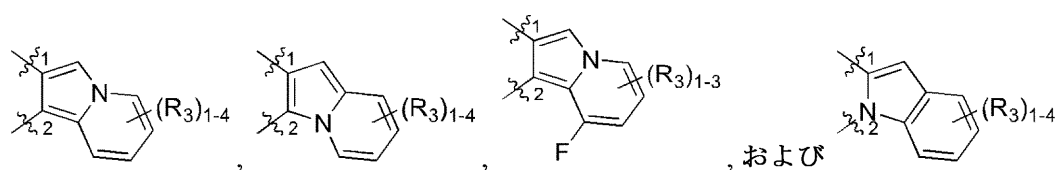
【 0 0 8 5 】

いくつかの態様では、



40

は

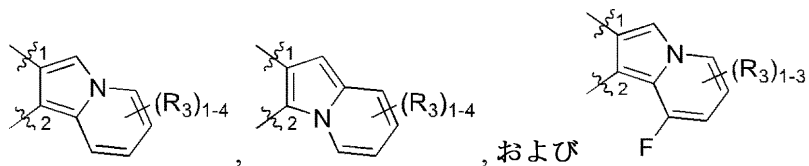


50

いくつかの態様では、



は



10

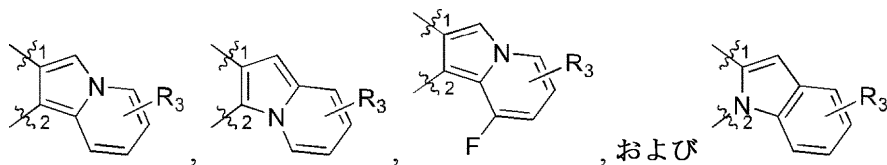
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 8 7 】

いくつかの態様では、



は



20

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

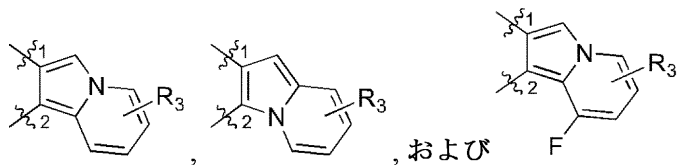
【 0 0 8 8 】

いくつかの態様では、



30

は



40

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

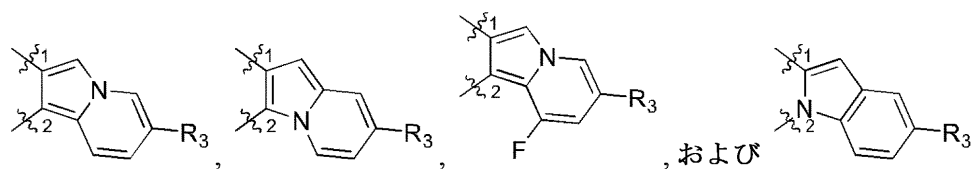
【 0 0 8 9 】

いくつかの態様では、



は

50



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

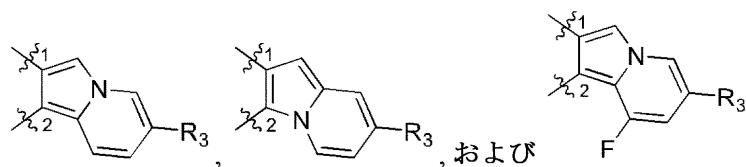
【 0 0 9 0 】

いくつかの態様では、



10

は



20

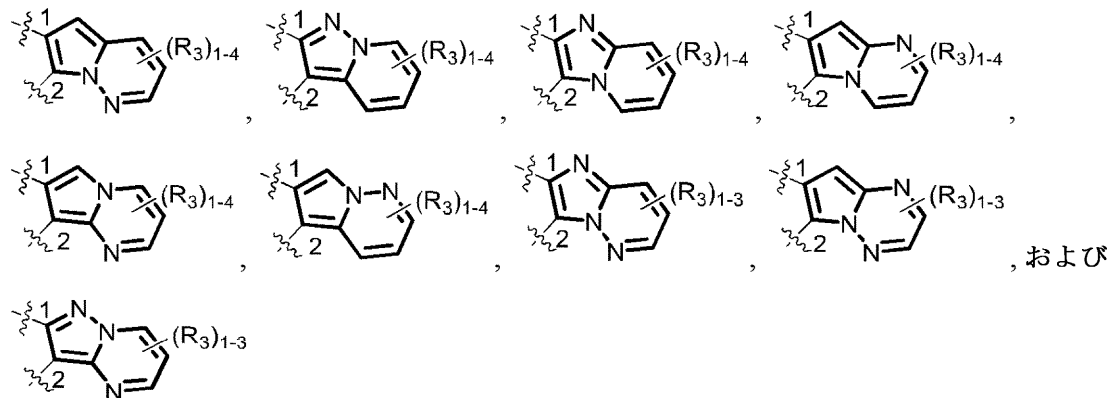
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 9 1 】

いくつかの態様では、



は



30

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

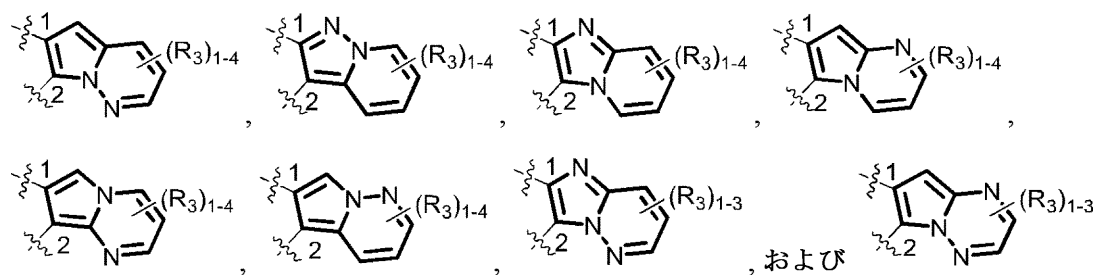
【 0 0 9 2 】

いくつかの態様では、



は

50



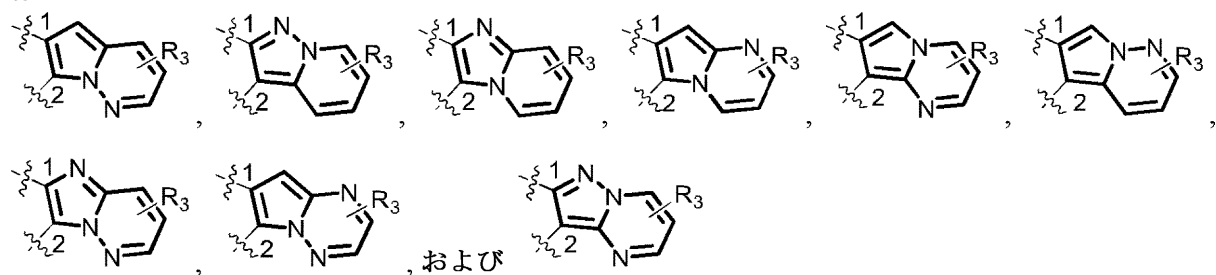
【 0 0 9 3 】

10

いくつかの態様では、



は



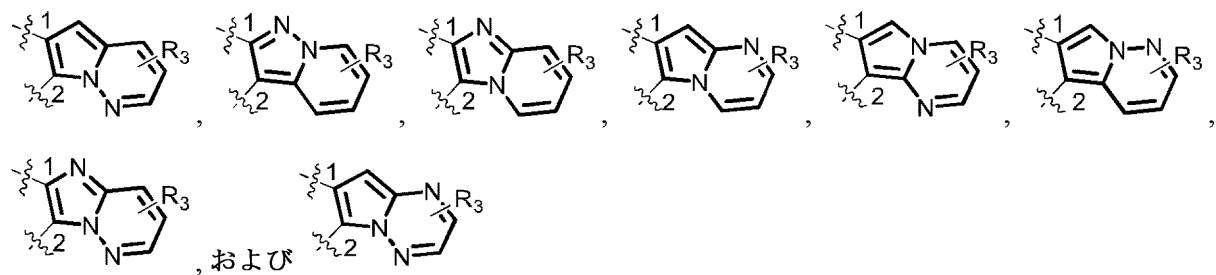
【 0 0 9 4 】

20

いくつかの態様では、



は



【 0 0 9 5 】

30

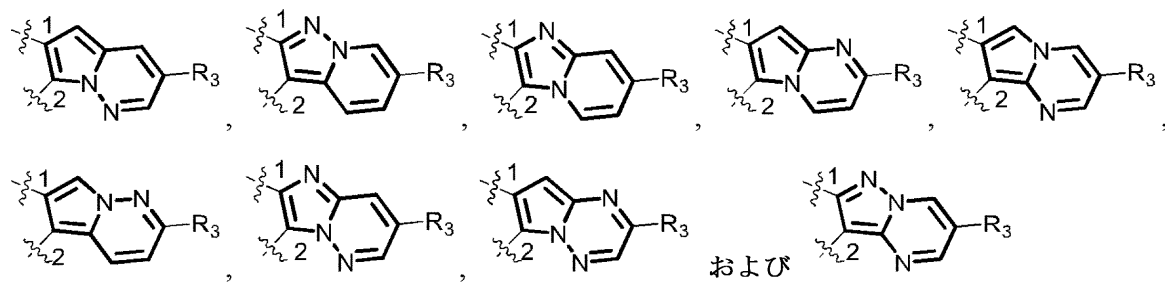
いくつかの態様では、



は

40

50



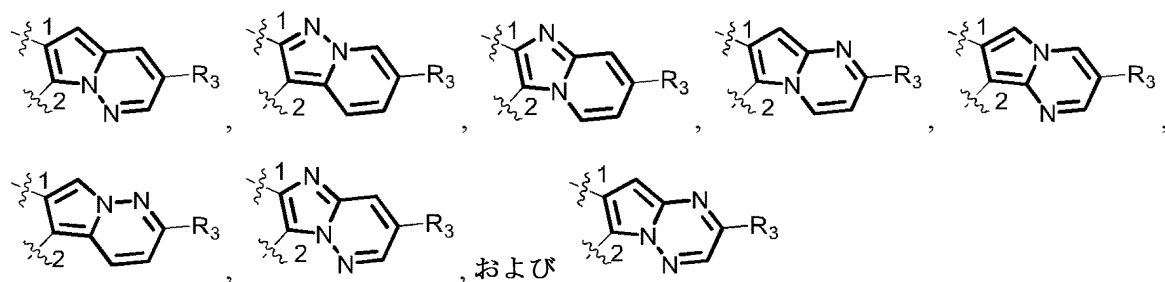
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 9 6 】

いくつかの態様では、



は



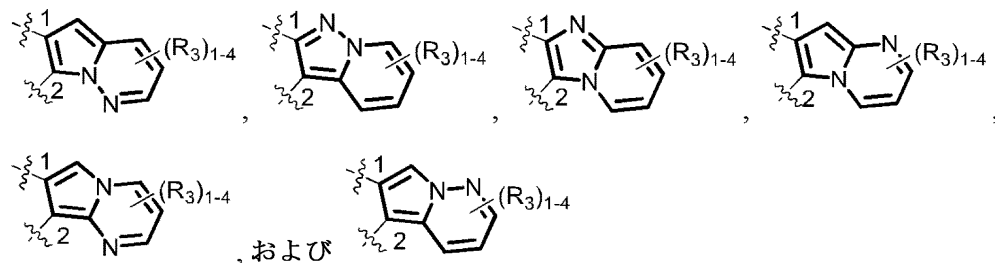
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 9 7 】

いくつかの態様では、



は



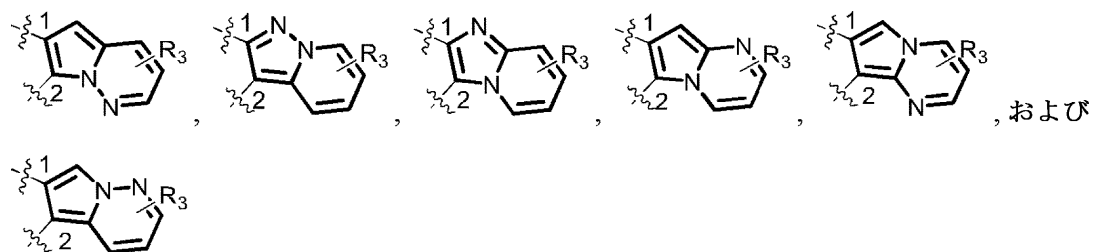
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 9 8 】

いくつかの態様では、



は



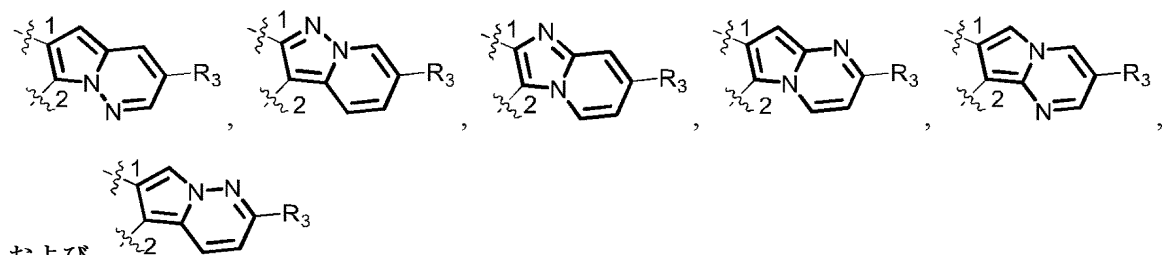
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 0 9 9 】

いくつかの態様では、



は



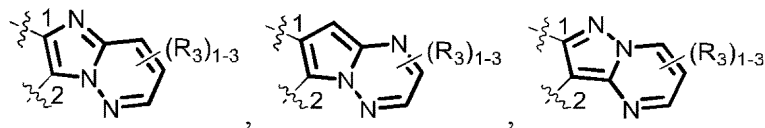
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 0 0 】

いくつかの態様では、



は



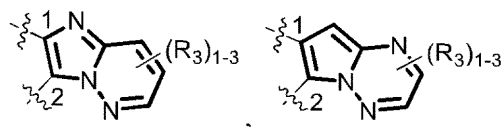
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 0 1 】

いくつかの態様では、



は



10

20

30

40

50

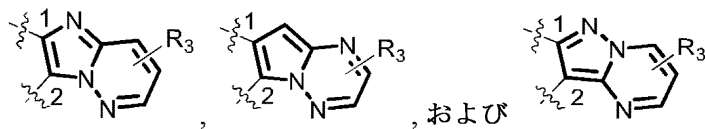
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 0 2 】

いくつかの態様では、



は



10

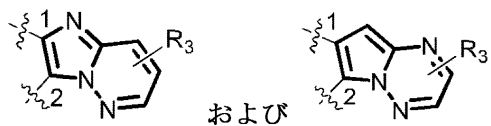
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 0 3 】

いくつかの態様では、



は



20

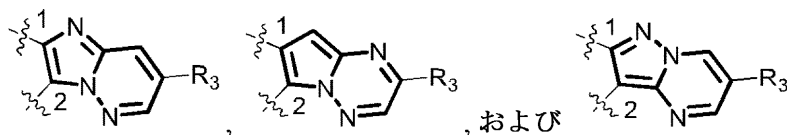
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 0 4 】

いくつかの態様では、



は



30

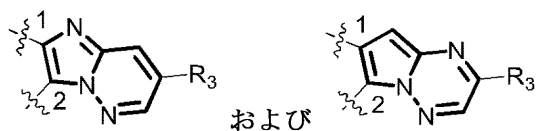
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 0 5 】

いくつかの態様では、



は



40

50

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【0106】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

【0107】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

【0108】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアル

キル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

【0109】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

10

【0110】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

20

【0111】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

30

【0112】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)

40

50

より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0113】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

10

【0114】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

20

【0115】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0116】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されたフェニルである。

【0117】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む該ヘテロシクリルはスピロ環ヘテロシクリルまたは縮合環ヘテロシクリルでありうる。

30

40

【0118】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$

50

アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む該ヘテロシクリルはスピロ環ヘテロシクリルまたは縮合環ヘテロシクリルでありうる。

10

【0119】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む該ヘテロシクリルはスピロ環ヘテロシクリルまたは縮合環ヘテロシクリルでありうる。

20

30

【0120】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む該ヘテロシクリルはスピロ環ヘテロシクリルまたは縮合環ヘテロシクリルでありうる。

40

【0121】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む該ヘテロシクリルはスピロ環ヘテロシクリルまたは縮合環ヘテロシクリルでありうる。

【0122】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個または2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテ

50

口原子とを含むヘテロシクリルであり、ここで2個の3～6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含む該ヘテロシクリルはスピロ環ヘテロシクリルまたは縮合環ヘテロシクリルでありうる。

【0123】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、直鎖C₁～C₆アルキルまたは分岐C₃～C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁～C₆ハロアルキルまたは分岐C₃～C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁～C₆アルコキシまたは分岐C₃～C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁～C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃～C₆ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、NH₂、NH-(C₁～C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、N(C₁～C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、およびNO₂より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0124】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、直鎖C₁～C₆アルキルまたは分岐C₃～C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁～C₆ハロアルキルまたは分岐C₃～C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁～C₆アルコキシまたは分岐C₃～C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁～C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃～C₆ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0125】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、直鎖C₁～C₄アルキルまたは分岐C₃～C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁～C₄ハロアルキルまたは分岐C₃～C₄ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁～C₄アルコキシまたは分岐C₃～C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖C₁～C₄ハロアルコキシまたは分岐C₃～C₄ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0126】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0127】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0128】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0129】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0130】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0131】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0132】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0133】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0134】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0135】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0136】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0137】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0138】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。

【0139】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。

【0140】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されたテトラヒドロピラニルである。

【0141】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、 NH_2 、 $NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ (例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、CN、および NO_2 より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0142】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0143】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-

プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄アルコキシまたは分岐C₃~C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖C₁~C₄ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₄ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0144】

10

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、直鎖C₁~C₄アルキルまたは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄ハロアルキルまたは分岐C₃~C₄ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0145】

20

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0146】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0147】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

30

【0148】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0149】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0150】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

40

【0151】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0152】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₃は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

50

【0153】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0154】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0155】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換された、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

10

【0156】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよいピリジルである。

【0157】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されていてもよいピリジルである。

【0158】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または2個の置換基で置換されたピリジルである。

20

【0159】

いくつかの態様では、 R_4 は直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルもしくは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシもしくは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、OH、またはハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)である。

30

【0160】

いくつかの態様では、 R_4 は直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルもしくは分岐 $C_3 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、またはハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)である。

40

【0161】

いくつかの態様では、 R_4 は直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_6$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)である。

【0162】

いくつかの態様では、 R_4 は直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分岐 $C_3 \sim C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)である。

【0163】

50

いくつかの態様では、Lは



である。

【0164】

いくつかの態様では、Lは、直鎖C₁～C₆アルキルもしくは分岐C₃～C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁～C₆ハロアルキルもしくは分岐C₃～C₆ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁～C₆アルコキシもしくは分岐C₃～C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、直鎖C₁～C₆ハロアルコキシもしくは分岐C₃～C₆ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、OH、またはハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニレニルである。

【0165】

いくつかの態様では、Lは、フェニレニル環中の隣接する炭素原子に結合した2個の置換基で置換されたフェニレニルであり、該2個の置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5員環または6員環を形成してもよい。

【0166】

いくつかの態様では、R₅およびR₆はそれぞれHである。

【0167】

いくつかの態様では、R₅およびR₆のうちの一方は、直鎖C₁～C₆アルキルもしくは分岐C₃～C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁～C₆ハロアルキルもしくは分岐C₃～C₆ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁～C₆アルコキシもしくは分岐C₃～C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、直鎖C₁～C₆ハロアルコキシもしくは分岐C₃～C₆ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、OH、またはハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)である。

【0168】

いくつかの態様では、R₅およびR₆は、それらが結合している炭素原子と一緒に、直鎖C₁～C₆アルキルまたは分岐C₃～C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁～C₆ハロアルキルまたは分岐C₃～C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁～C₆アルコキシまたは分岐C₃～C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁～C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃～C₆ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-

プトキシ、i-プトキシ、s-プトキシ、t-プトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいC₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)を形成する。

【0169】

いくつかの態様では、R₅およびR₆は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、直鎖C₁~C₄アルキルまたは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄ハロアルキルまたは分岐C₃~C₄ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄アルコキシまたは分岐C₃~C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-プトキシ、i-プトキシ、s-プトキシ、またはt-プトキシ)、直鎖C₁~C₄ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₄ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-プトキシ、i-プトキシ、s-プトキシ、またはt-プトキシ)、OH、およびハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよいC₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)を形成する。

【0170】

いくつかの態様では、R₅およびR₆は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1個または複数個の直鎖C₁~C₄アルキルまたは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)で置換されていてもよいC₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)を形成する。

【0171】

いくつかの態様では、R₅およびR₆は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1個または2個の直鎖C₁~C₆アルキルまたは分岐C₃~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)で置換されていてもよいシクロプロピルを形成する。

【0172】

いくつかの態様では、R₅およびR₆は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1個または2個の直鎖C₁~C₄アルキルまたは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)で置換されていてもよいシクロプロピルを形成する。

【0173】

いくつかの態様では、R₅およびR₆は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する。

【0174】

いくつかの態様では、TはC(O)OHである。

【0175】

いくつかの態様では、Tは(CH₂)NHS(O)₂-(C₁~C₆アルキル)である。

【0176】

いくつかの態様では、Tは、直鎖C₁~C₆アルキルまたは分岐C₃~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルまたは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、またはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-プトキシ、i-プトキシ、s-プトキシ、t-プトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、直鎖C₁~C₆ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₆ハロアルコキシ(例

10

20

30

40

50

例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、またはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、およびオキソ(すなわち=O)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0177】

いくつかの態様では、Tは、直鎖C₁~C₄アルキルまたは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄ハロアルキルまたは分岐C₃~C₄ハロアルキル(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄アルコキシまたは分岐C₃~C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、直鎖C₁~C₄ハロアルコキシまたは分岐C₃~C₄ハロアルコキシ(例えば、1個または複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、またはt-ブトキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、およびオキソ(すなわち=O)より独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0178】

いくつかの態様では、Tは、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0179】

いくつかの態様では、Tは、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0180】

いくつかの態様では、Tは、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよい、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾロニル、およびチアジアゾロニルより選択される、ヘテロアリールである。

【0181】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は直鎖C₁~C₆アルキルもしくは分岐C₃~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルもしくは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシもしくは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、直鎖C₁~C₆ハロアルコキシもしくは分岐C₃~C₆ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、OH、またはハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)である。

【0182】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は直鎖C₁~C₄アルキルもしくは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄ハロアルキルもしくは分岐C₃~C₄ハロアルキル(例え

ば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄アルコキシもしくは分岐C₃~C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、もしくはt-ブトキシ)、直鎖C₁~C₄ハロアルコキシもしくは分岐C₃~C₄ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、もしくはt-ブトキシ)、OH、またはハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)である。

【0183】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は直鎖C₁~C₄アルキルまたは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、またはt-ブチル)である。

【0184】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₁₁は直鎖C₁~C₆アルキルもしくは分岐C₃~C₆アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁~C₆ハロアルキルもしくは分岐C₃~C₆ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、直鎖C₁~C₆アルコキシもしくは分岐C₃~C₆アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、直鎖C₁~C₆ハロアルコキシもしくは分岐C₃~C₆ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、もしくはヘキシルオキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)、NH₂、NH-(C₁~C₆アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、N(C₁~C₆アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、もしくはヘキシル)、CN、NO₂、またはC₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル)である。

【0185】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₁₁は直鎖C₁~C₄アルキルもしくは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄ハロアルキルもしくは分岐C₃~C₄ハロアルキル(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄アルコキシもしくは分岐C₃~C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、もしくはt-ブトキシ)、直鎖C₁~C₄ハロアルコキシもしくは分岐C₃~C₄ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、もしくはt-ブトキシ)、OH、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)、NH₂、NH-(C₁~C₄アルキル)(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、N(C₁~C₄アルキル)₂(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、CN、O₂、またはC₃~C₆シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル)である。

【0186】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₁₁は直鎖C₁~C₄アルキルもしくは分岐C₃~C₄アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄ハロアルキルもしくは分岐C₃~C₄ハロアルキル(例え

10

20

30

40

50

ば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、もしくはt-ブチル)、直鎖C₁~C₄アルコキシもしくは分岐C₃~C₄アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、もしくはt-ブトキシ)、直鎖C₁~C₄ハロアルコキシもしくは分岐C₃~C₄ハロアルコキシ(例えば、1個もしくは複数個のハロゲン(例えばF、Cl)で各々置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、もしくはt-ブトキシ)、またはハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)である。

【0187】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₁₁はFである。

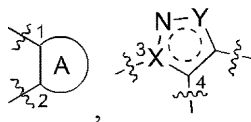
10

【0188】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₁₁はFであり、少なくとも1個のR₁₁はメチルである。

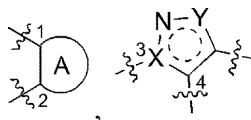
【0189】

本明細書に記載の



、L、T、R₁、R_C、R₁₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR₇のうちいずれか1つについての任意の部分を、本明細書に記載の

20

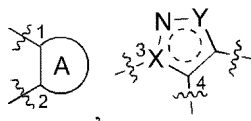


、L、T、R₁、R_C、R₁₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR₇の残りのうちいずれか1つについての任意の部分と組み合わせることができる。

【0190】

いくつかの態様では、

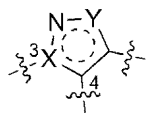
30



、L、T、R₁、R_C、R₁₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR₇を以下のように組み合わせることができる。

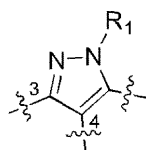
【0191】

(A-1') いくつかの態様では、



40

は

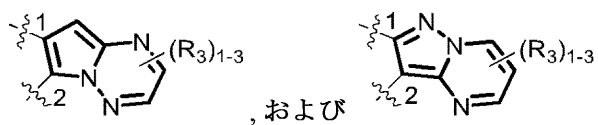
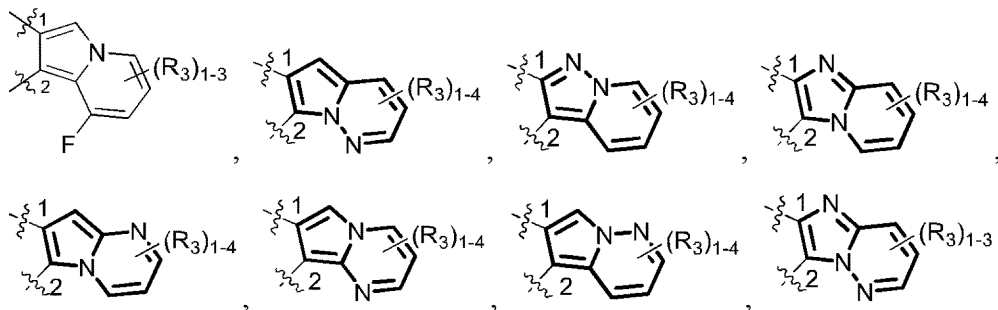
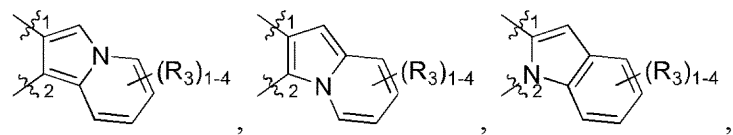


であり;

50



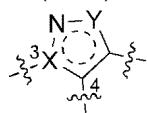
は



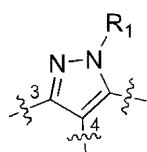
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 9 2 】

(A-1) いくつかの態様では、



は



であり、



は

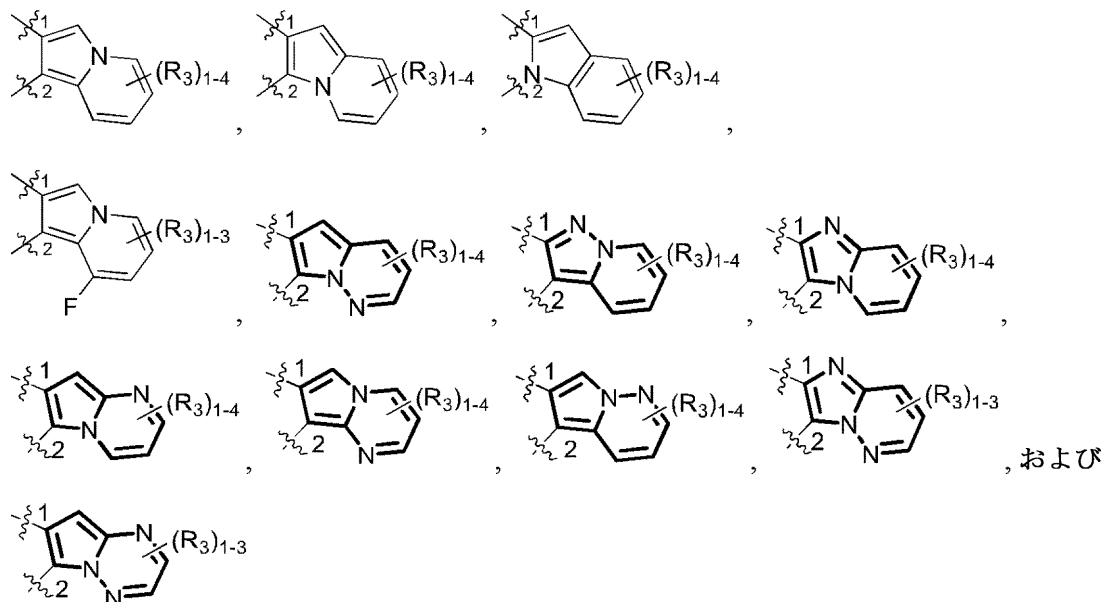
10

20

30

40

50

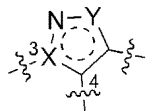


10

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

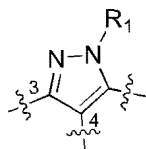
【 0 1 9 3 】

(A-2) いくつかの態様では、



20

は

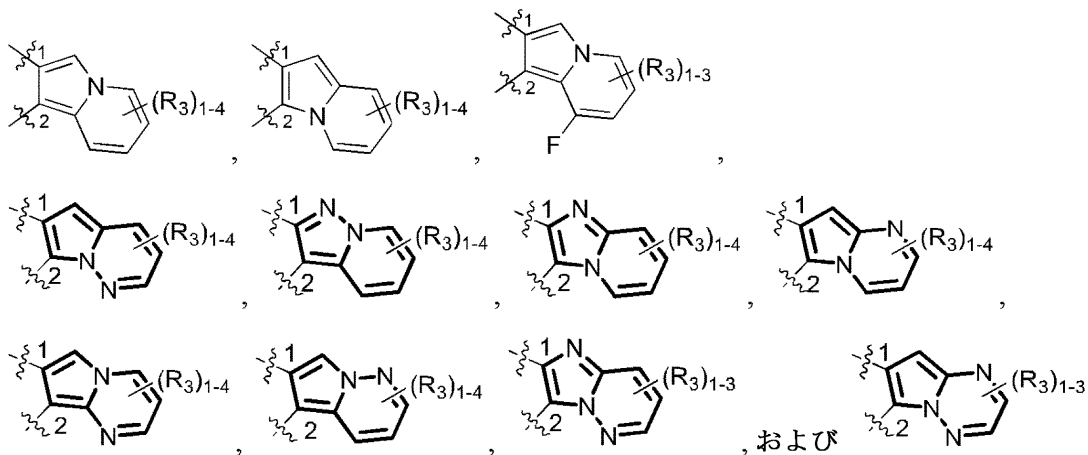


30

であり、



は



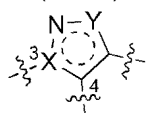
40

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

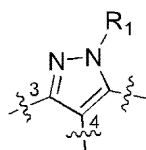
50

【 0 1 9 4 】

(A-3') いくつかの態様では、



は

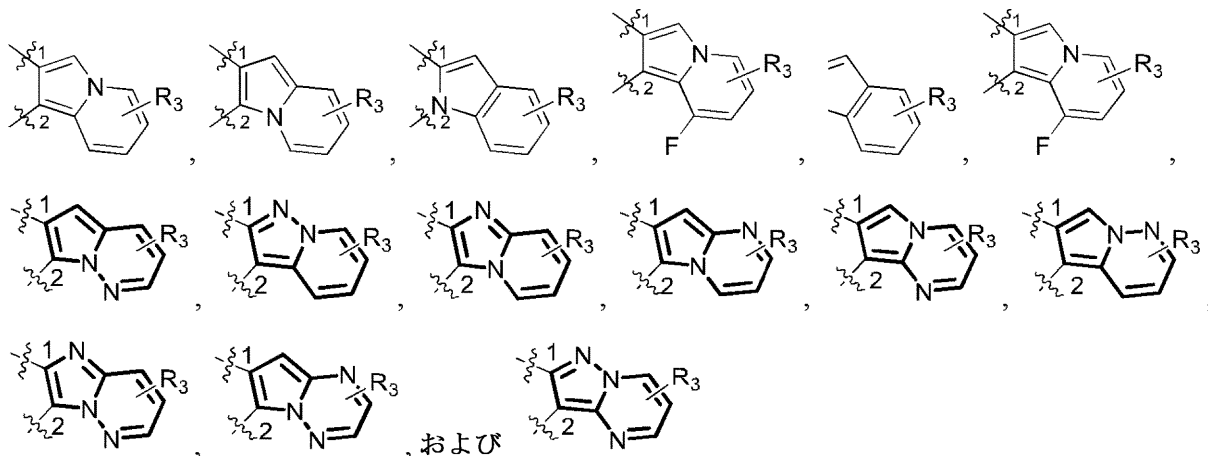


10

であり、



は



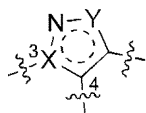
20

30

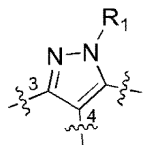
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 9 5 】

(A-3) いくつかの態様では、



は



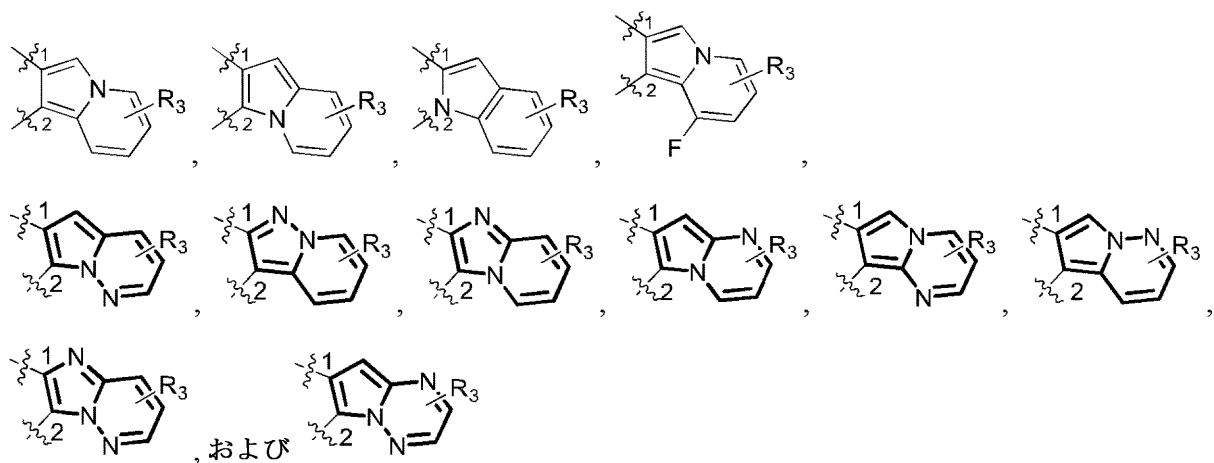
40

であり、



は

50

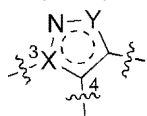


10

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

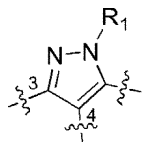
【0196】

(A-4) いくつかの態様では、



20

は

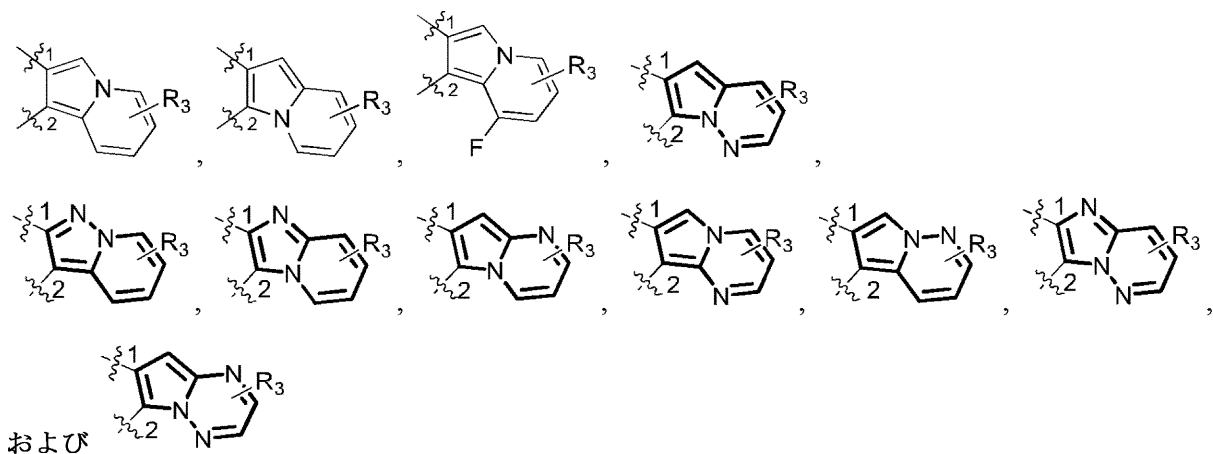


であり、



30

は



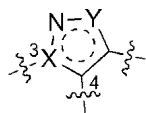
40

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

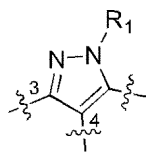
【0197】

(A-5') いくつかの態様では、

50



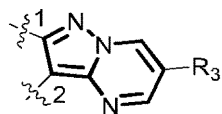
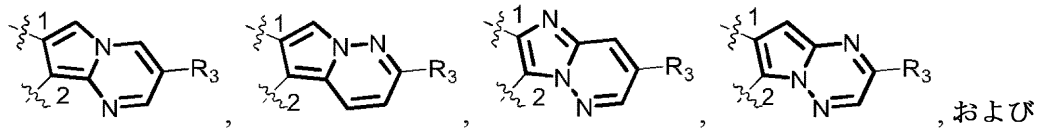
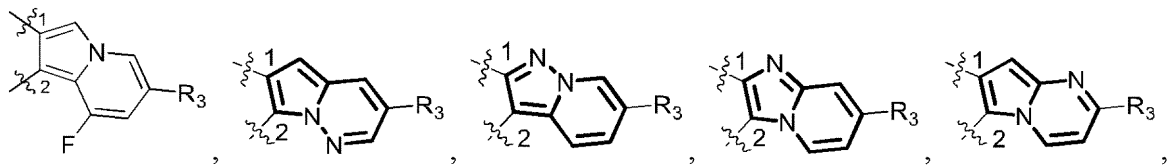
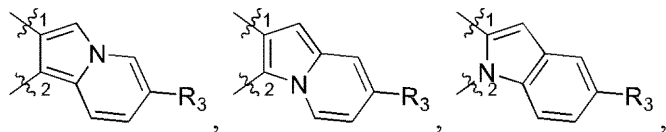
は



であり;



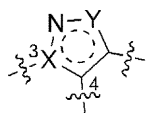
は



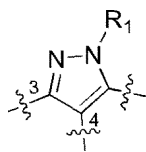
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 1 9 8 】

(A-5) いくつかの態様では、



は



であり;



10

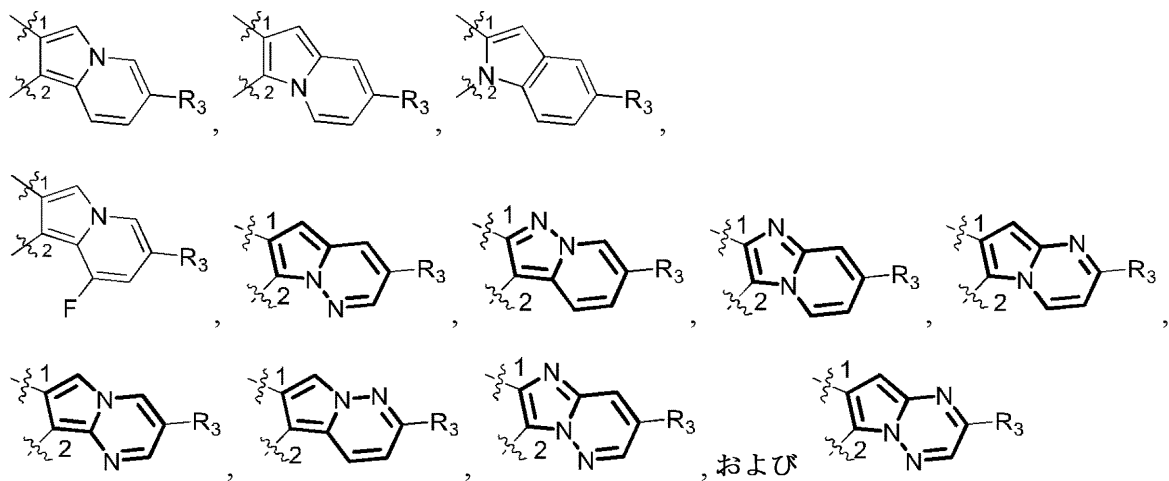
20

30

40

50

は

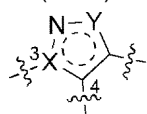


10

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

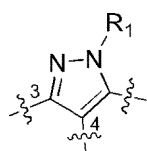
【0199】

(A-6) いくつかの態様では、



20

は

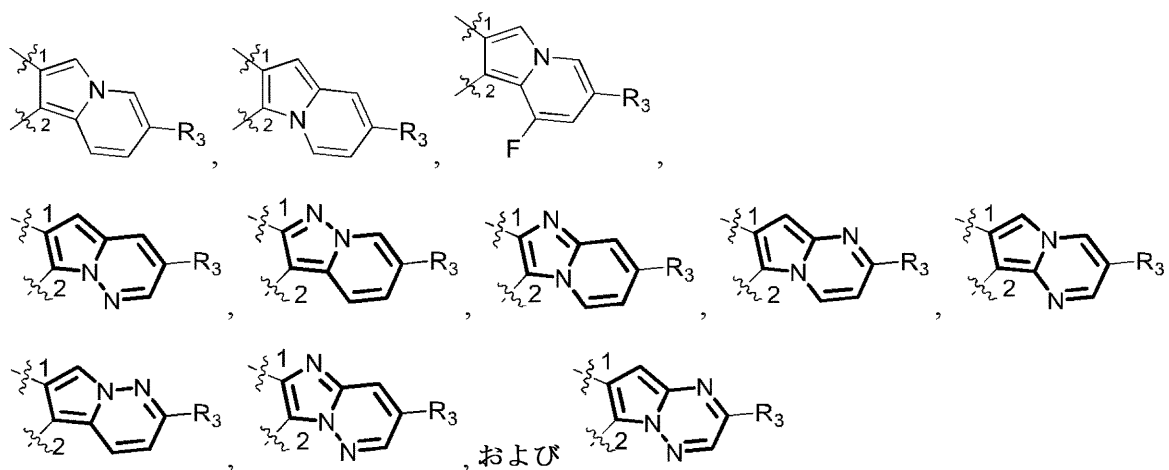


であり;



30

は



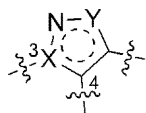
40

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

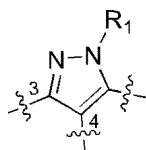
【0200】

50

(A-7) いくつかの態様では、



は

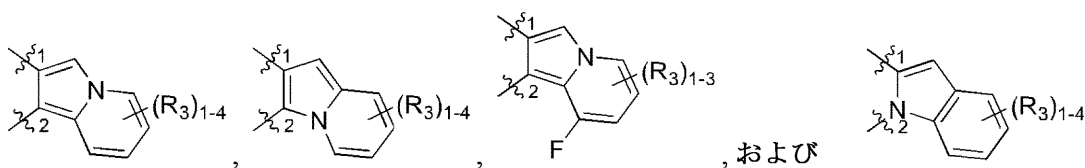


10

であり、



は

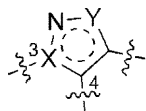


20

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

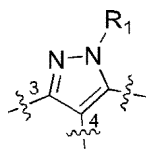
【 0 2 0 1 】

(A-8) いくつかの態様では、



30

は

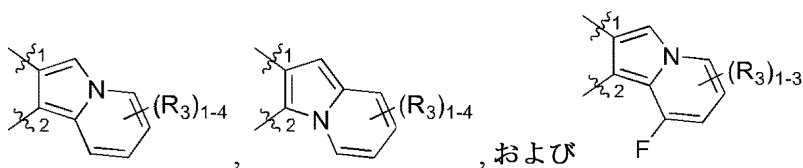


であり、



40

は

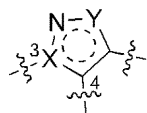


より選択される二環式ヘテロアリール環である。

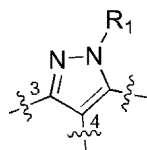
【 0 2 0 2 】

50

(A-9) いくつかの態様では、



は

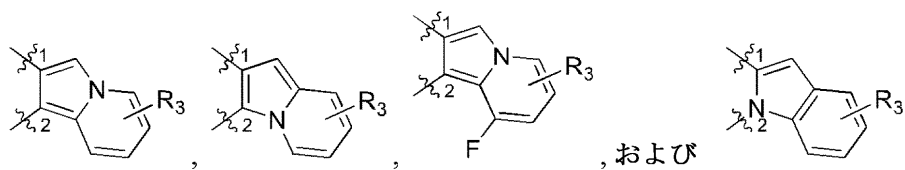


10

であり、



は

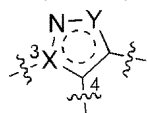


20

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

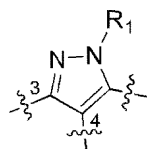
【 0 2 0 3 】

(A-10) いくつかの態様では、



30

は

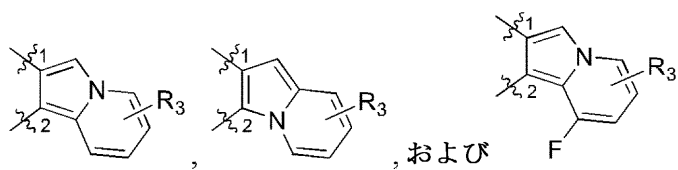


であり、



40

は

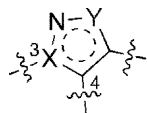


より選択される二環式ヘテロアリール環である。

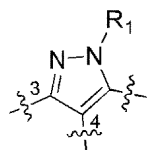
【 0 2 0 4 】

50

(A-11) いくつかの態様では、



は

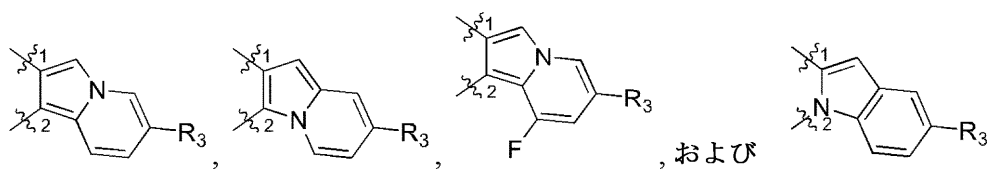


10

であり、



は

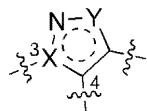


20

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

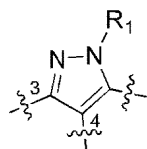
【 0 2 0 5 】

(A-12) いくつかの態様では、



30

は

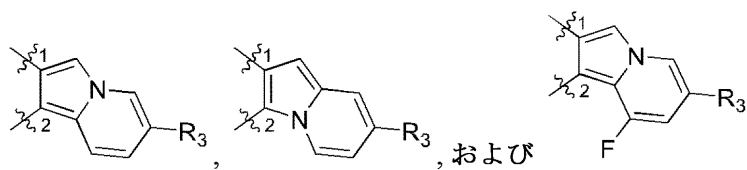


であり、



40

は

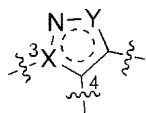


より選択される二環式ヘテロアリール環である。

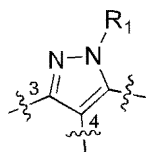
【 0 2 0 6 】

50

(A-13) いくつかの態様では、



は

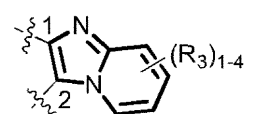
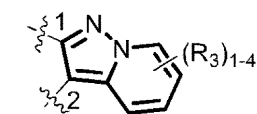
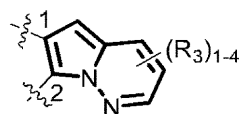


10

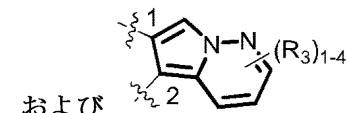
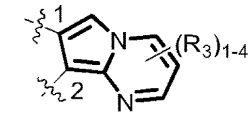
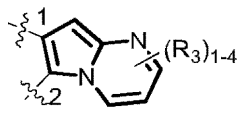
であり;



は



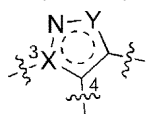
20



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

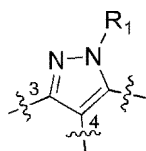
【 0 2 0 7 】

(A-14) いくつかの態様では、



30

は



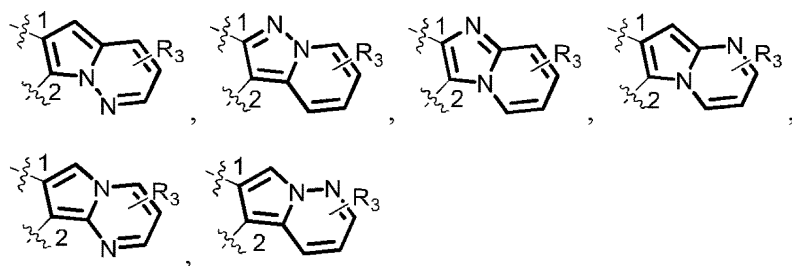
であり;



40

は

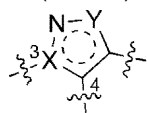
50



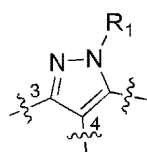
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 0 8 】

(A-15) いくつかの態様では、



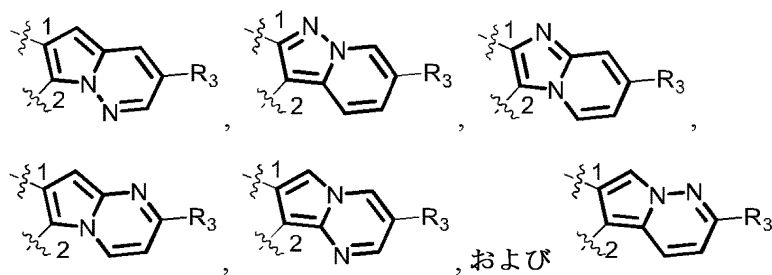
は



であり、



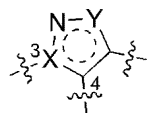
は



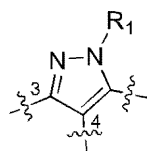
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 0 9 】

(A-16') いくつかの態様では、



は



であり、

10

20

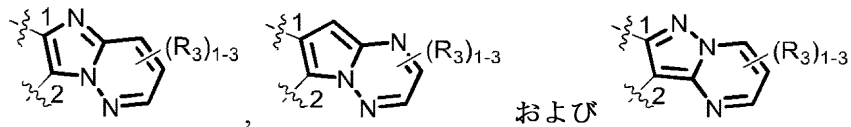
30

40

50



は

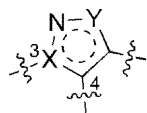


10

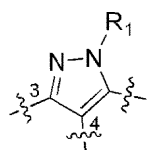
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 1 0 】

(A-16) いくつかの態様では、



は

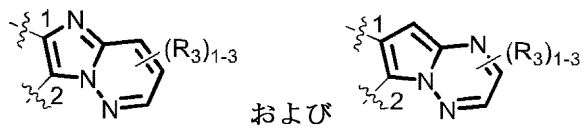


20

であり;



は

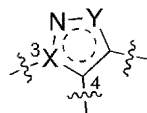


30

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

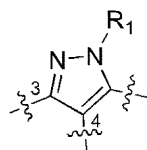
【 0 2 1 1 】

(A-17') いくつかの態様では、



40

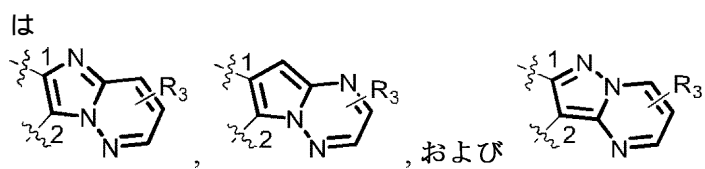
は



であり;



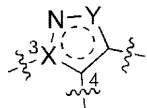
50



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

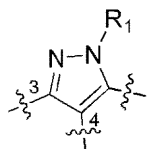
【 0 2 1 2 】

(A-17) いくつかの態様では、



10

は

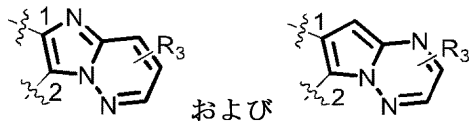


であり;



20

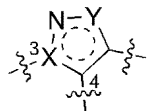
は



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

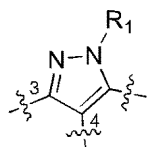
【 0 2 1 3 】

(A-18') いくつかの態様では、



30

は



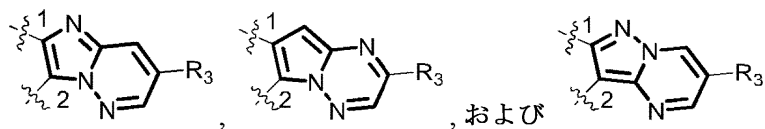
40

であり;



は

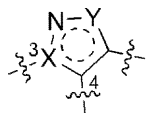
50



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

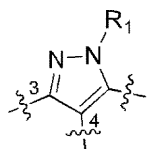
【 0 2 1 4 】

(A-18) いくつかの態様では、



10

は

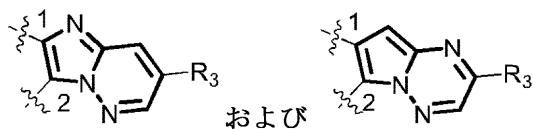


であり;



20

は

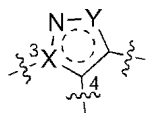


より選択される二環式ヘテロアリール環である。

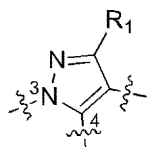
30

【 0 2 1 5 】

(B-1') いくつかの態様では、



は



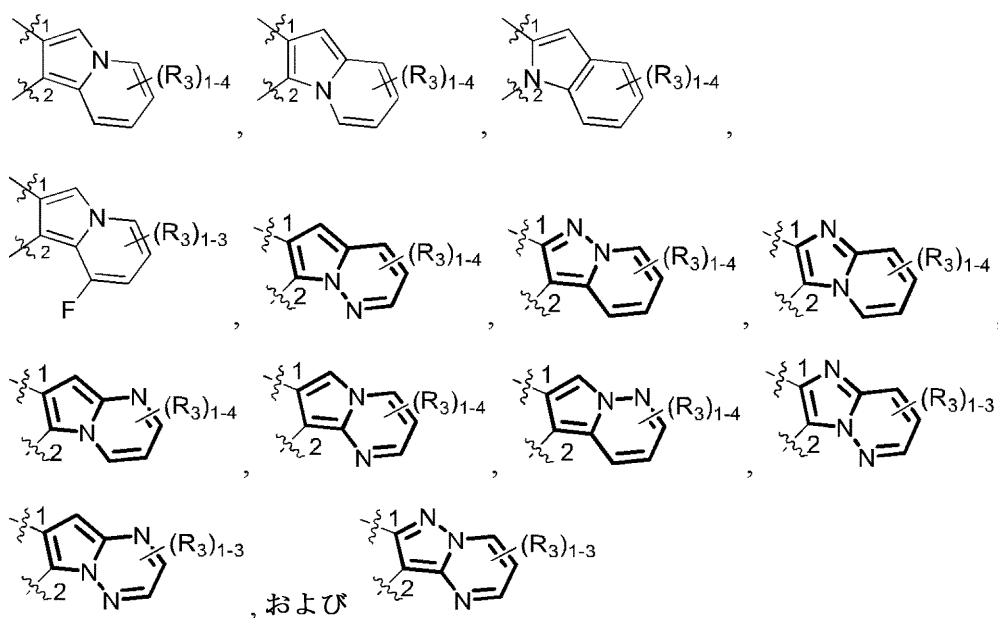
40

であり;



は

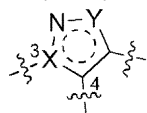
50



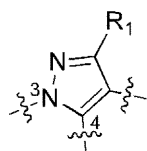
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 1 6 】

(B-1) いくつかの態様では、



は



であり;



は

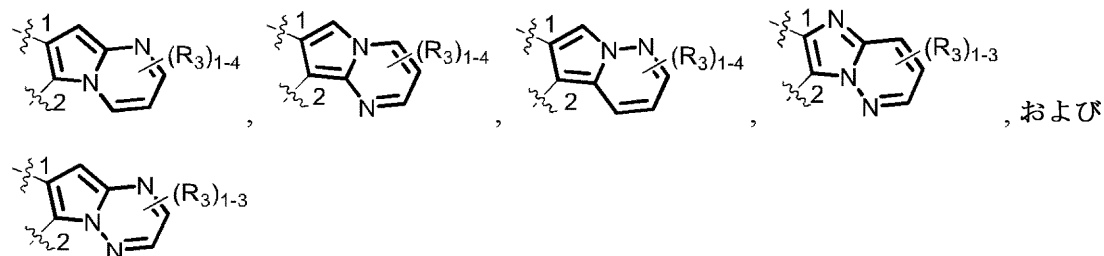
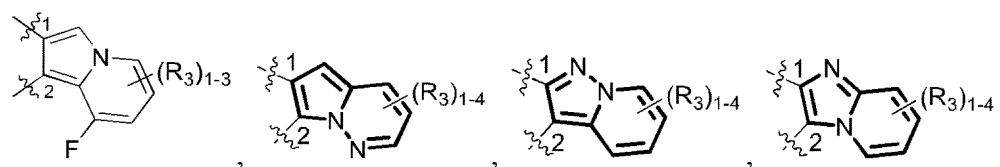
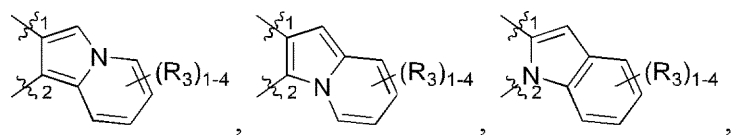
10

20

30

40

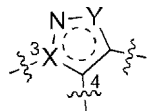
50



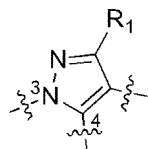
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 1 7 】

(B-2') いくつかの態様では、



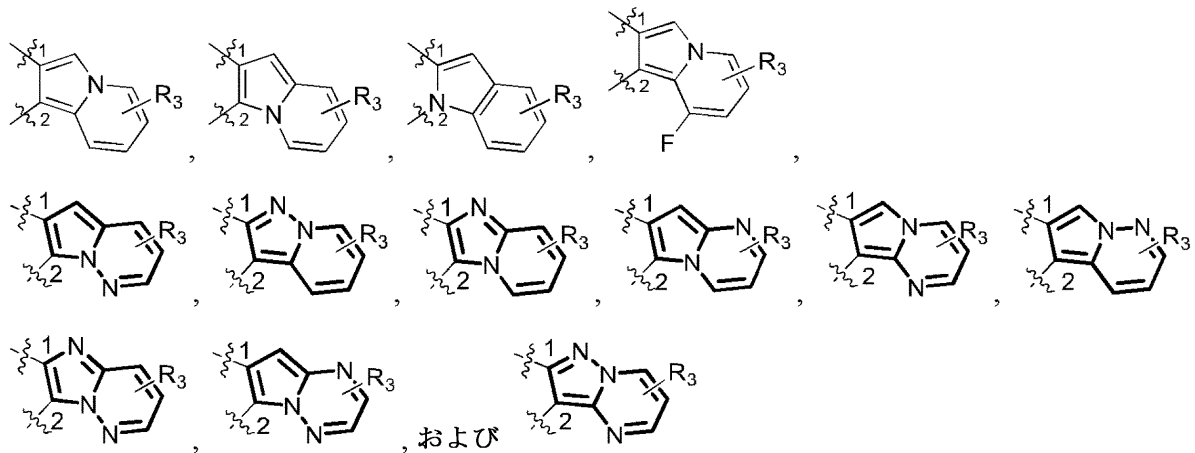
は



であり、



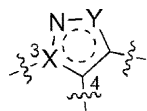
は



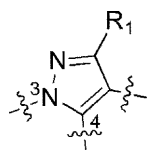
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 1 8 】

(B-2) いくつかの態様では、



は

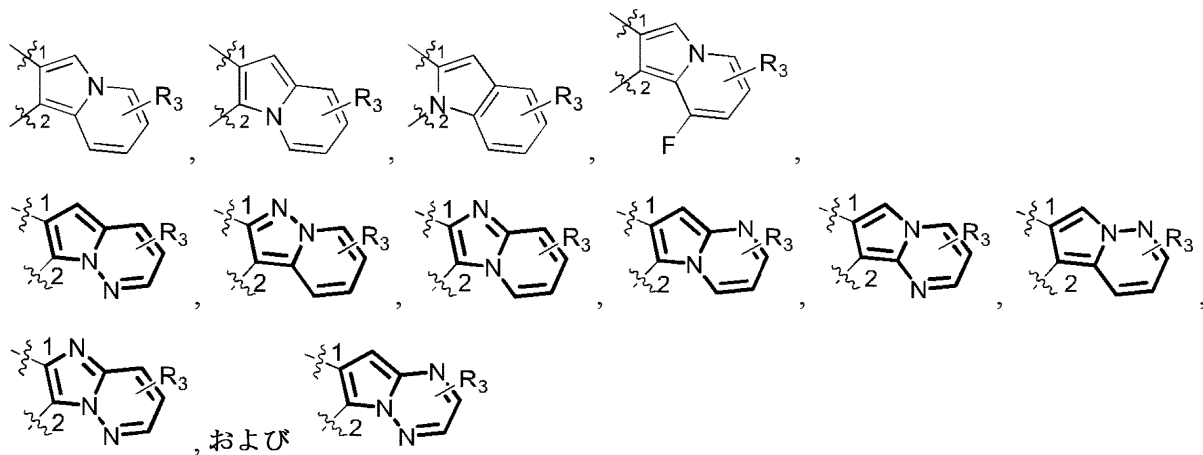


10

であり、



は



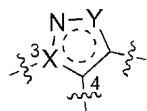
20

30

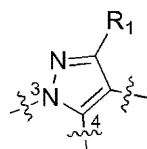
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 1 9 】

(B-3') いくつかの態様では、



は



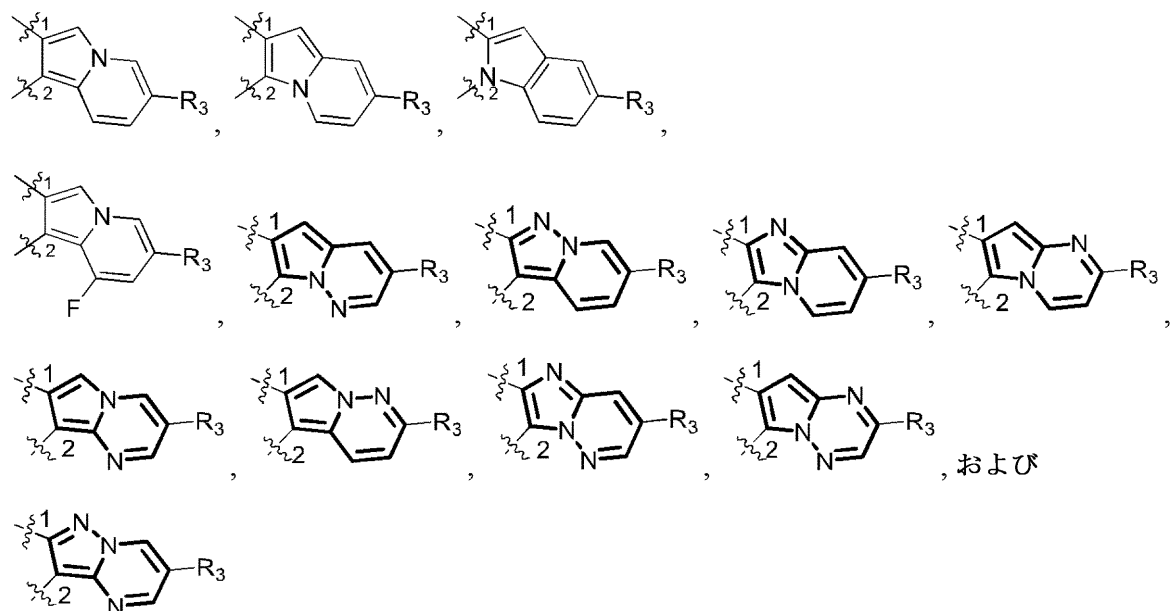
40

であり、



は

50



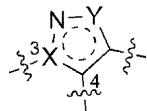
10

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

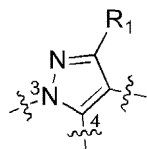
【 0 2 2 0 】

(B-3) いくつかの態様では、

20



は

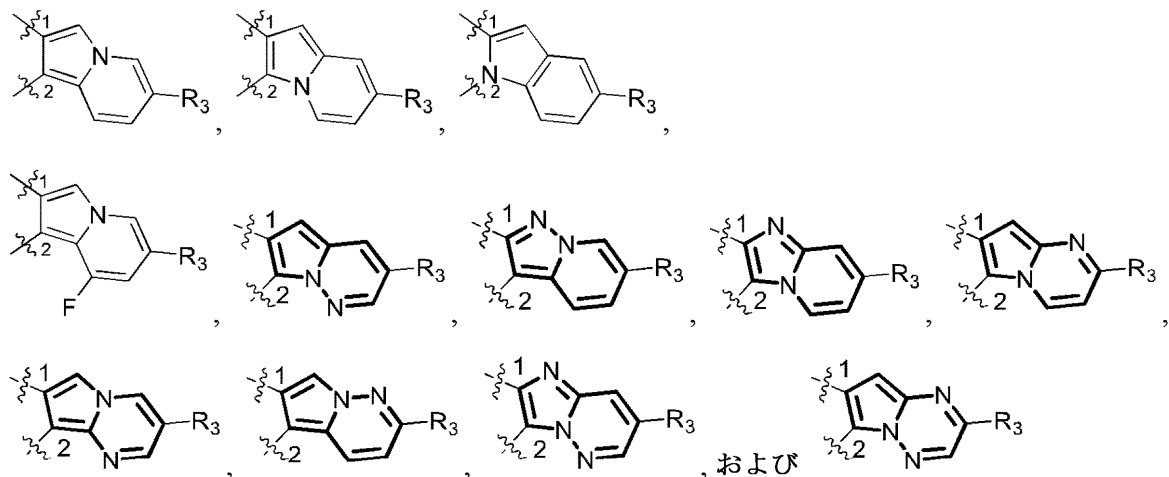


30

であり、



は



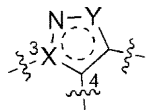
40

50

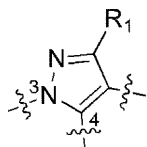
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 2 1 】

(B-4) いくつかの態様では、



は

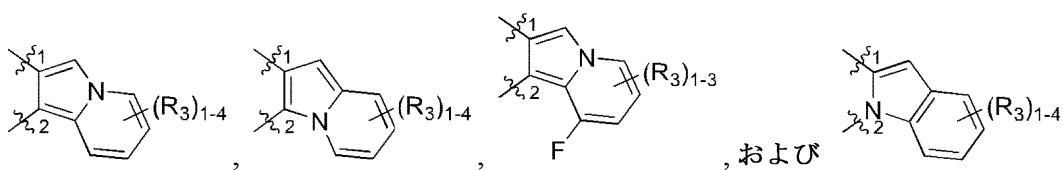


10

であり;



は

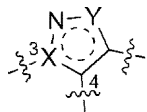


20

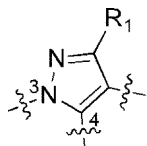
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 2 2 】

(B-5) いくつかの態様では、



は

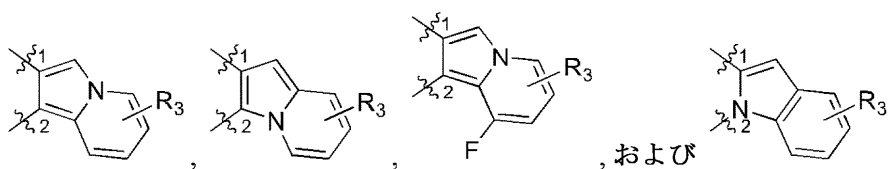


30

であり;



は



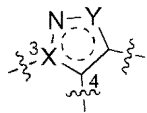
40

50

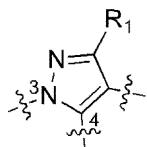
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 2 3 】

(B-6) いくつかの態様では、



は

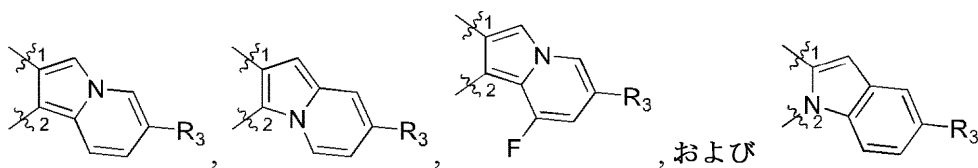


10

であり;



は

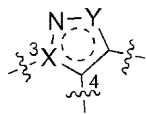


20

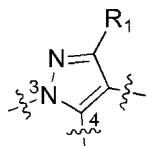
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 2 4 】

(B-7) いくつかの態様では、



は



であり;

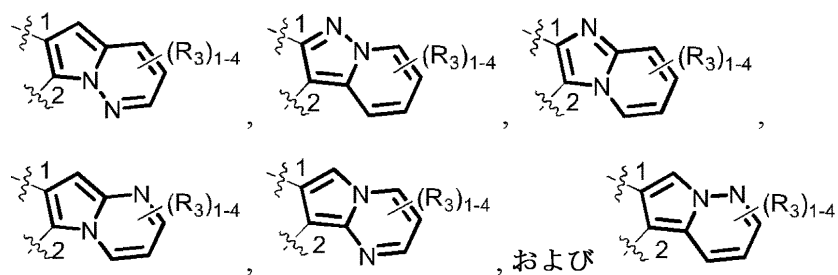


は

30

40

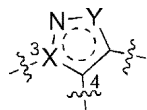
50



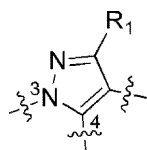
【 0 2 2 5 】

10

(B-8) いくつかの態様では、



は

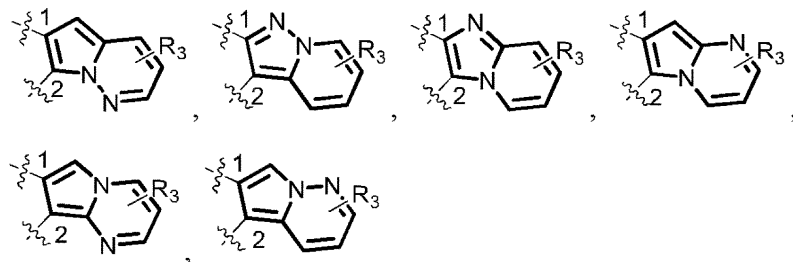


20

であり、



は

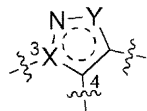


30

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

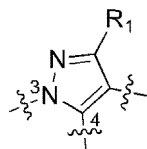
【 0 2 2 6 】

(B-9) いくつかの態様では、



40

は

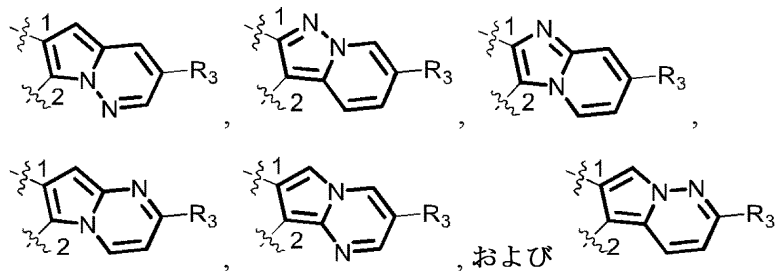


であり、

50



は

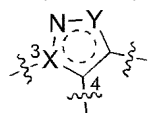


10

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

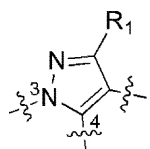
【0227】

(B-10') いくつかの態様では、



20

は

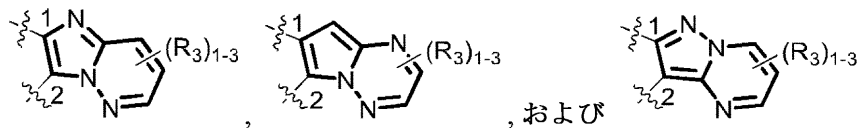


であり;



30

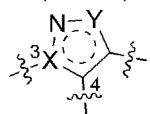
は



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

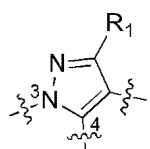
【0228】

(B-10) いくつかの態様では、



40

は

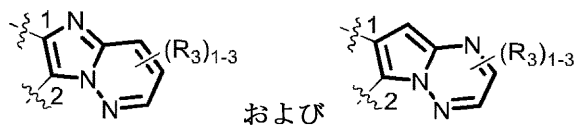


50

であり;



は

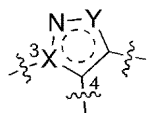


10

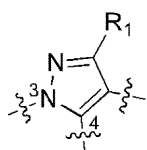
より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【 0 2 2 9 】

(B-11') いくつかの態様では、



は

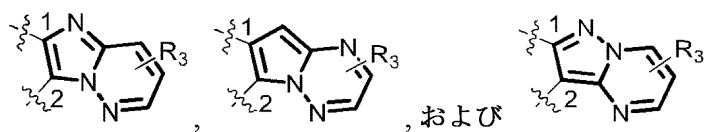


20

であり;



は

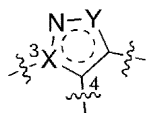


30

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

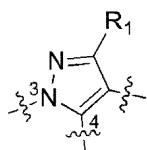
【 0 2 3 0 】

(B-11) いくつかの態様では、



40

は

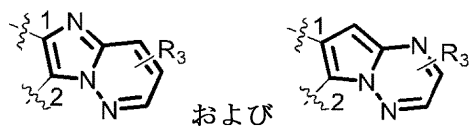


であり;

50



は

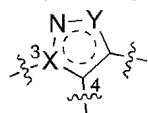


より選択される二環式ヘテロアリール環である。

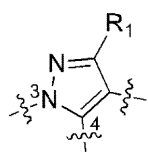
10

【 0 2 3 1 】

(B-12') いくつかの態様では、



は

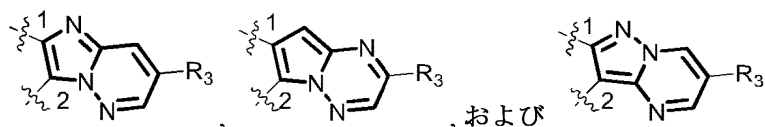


20

であり、



は

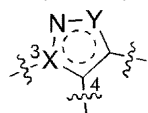


30

より選択される二環式ヘテロアリール環である。

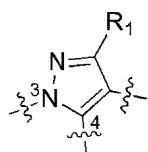
【 0 2 3 2 】

(B-12) いくつかの態様では、



40

は

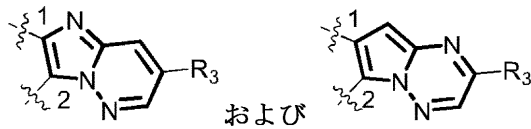


であり、



50

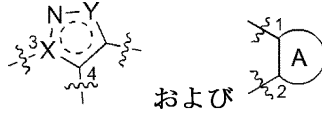
は



より選択される二環式ヘテロアリール環である。

【0233】

(C-1) いくつかの態様では、

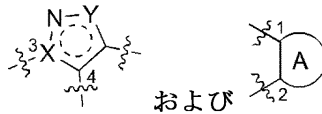


10

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

【0234】

(C-2) いくつかの態様では、

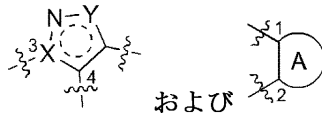


20

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

【0235】

(C-3) いくつかの態様では、

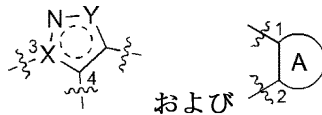


は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された $(CR_C R_C)_{0 \sim 2}$ -フェニルである。

30

【0236】

(C-4) いくつかの態様では、

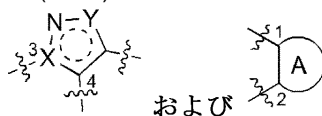


は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されたフェニルである。

40

【0237】

(C-5) いくつかの態様では、

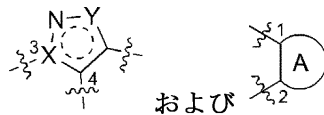


は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換されたフェニルである。

【0238】

(C-6) いくつかの態様では、

50

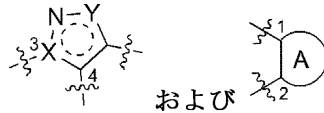


および

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されたフェニルである。

【0239】

(C-7) いくつかの態様では、



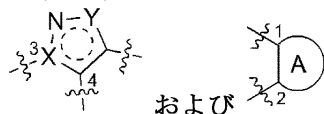
および

10

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換された $CR_C R_C$ -フェニルである。

【0240】

(C-8) いくつかの態様では、



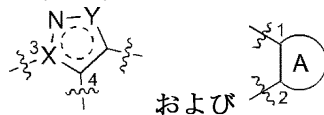
および

20

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換された $CR_C R_C$ -フェニルである。

【0241】

(C-9) いくつかの態様では、



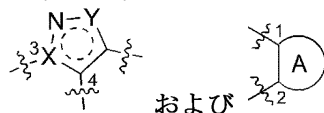
および

30

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、メチル、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換された $CR_C R_C$ -フェニルである。

【0242】

(C-10) いくつかの態様では、



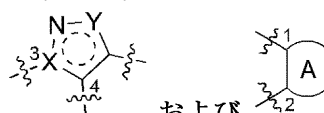
および

40

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい $(CR_C R_C)_{0-2}-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタニル、ビスシクロペンタニル、またはビスシクロヘキサニル)である。

【0243】

(C-11) いくつかの態様では、



および

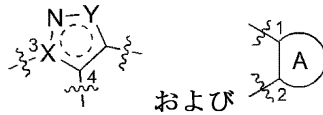
50

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよい $(CR_C R_C)_{0-2}-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロブタ

ニル、ビスクロペンタニル、またはビスクロヘキサニル)である。

【0244】

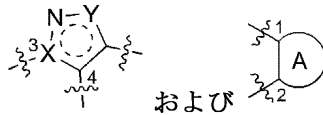
(C-12) いくつかの態様では、



は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよい($C(R_C R_C)_{0 \sim 2}-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスクロブタニル、ビスクロペンタニル、またはビスクロヘキサニル)である。

【0245】

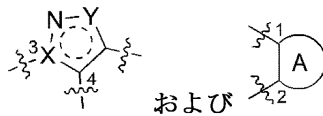
(C-13) いくつかの態様では、



は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよいシクロヘキシルまたはビスクロペンタニルである。

【0246】

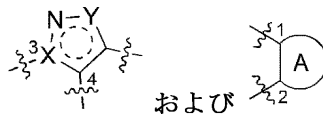
(C-14) いくつかの態様では、



は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載の1個、2個、または3個の置換基で各々置換されていてもよいシクロヘキシルまたはビスクロペンタニルである。

【0247】

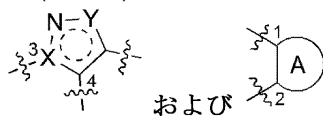
(C-15) いくつかの態様では、



は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、メチル、メトキシ、 CF_3 、F、およびClより選択される1個、2個、または3個の置換基で各々置換されていてもよいシクロヘキシルまたはビスクロペンタニルである。

【0248】

(C-16) いくつかの態様では、



は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含む($C(R_C R_C)_{0 \sim 2}$ -ヘテロアリアル)である。

【0249】

(C-17) いくつかの態様では、

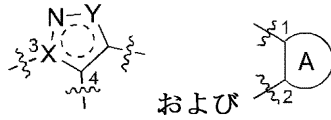
10

20

30

40

50

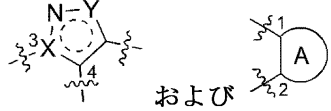


および

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0250】

(C-18) いくつかの態様では、



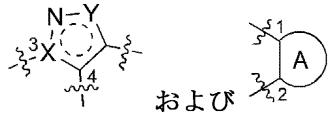
および

10

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含む(CR_CR_C)₀₋₂-ヘテロアリールである。

【0251】

(C-19) いくつかの態様では、



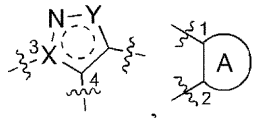
および

20

は(A-1') ~ (B-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_1 は、本明細書に記載のように置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0252】

(D-1) いくつかの態様では、



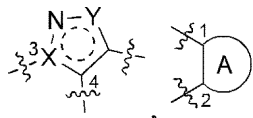
、

30

、および R_1 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_2 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0253】

(D-2) いくつかの態様では、



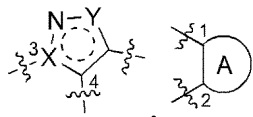
、

40

、および R_1 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_2 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0254】

(D-3) いくつかの態様では、



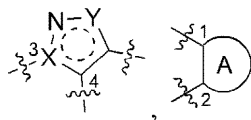
、

50

、およびR₁は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり
 、R₂は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

【0255】

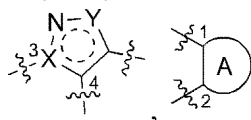
(D-4) いくつかの態様では、



、およびR₁は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり
 、R₂は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0256】

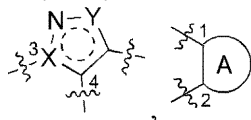
(D-5) いくつかの態様では、



、およびR₁は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり
 、R₂は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0257】

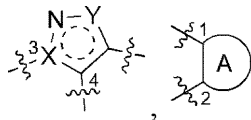
(D-6) いくつかの態様では、



、およびR₁は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり
 、R₂は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0258】

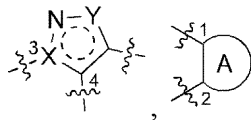
(D-7) いくつかの態様では、



、およびR₁は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり
 、R₂は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0259】

(D-8) いくつかの態様では、



、およびR₁は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり
 、R₂は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよいインダゾリルまたはイミダゾピリジニルである。

10

20

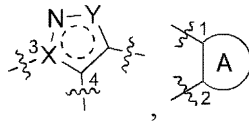
30

40

50

【 0 2 6 0 】

(D-9) いくつかの態様では、

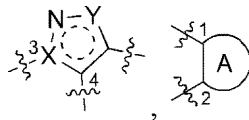


、および R_1 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_2 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

10

【 0 2 6 1 】

(D-10) いくつかの態様では、

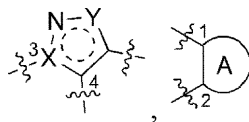


、および R_1 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_2 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよいビスシクロオクチルである。

20

【 0 2 6 2 】

(D-11) いくつかの態様では、

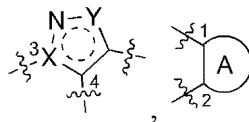


、および R_1 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (C-19)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 R_2 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

30

【 0 2 6 3 】

(E-1) いくつかの態様では、

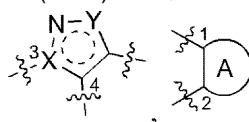


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、スピロ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、架橋 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、またはモノ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル(例えば、各々スピロシクロアルキル、架橋シクロアルキル、またはモノシクロアルキルでありうる、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)である。

40

【 0 2 6 4 】

(E-2) いくつかの態様では、



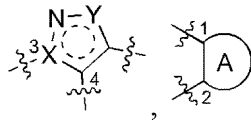
、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されてい

50

てもよいフェニルである。

【 0 2 6 5 】

(E-3) いくつかの態様では、

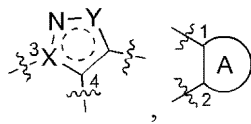


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の3 ~ 6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

10

【 0 2 6 6 】

(E-4) いくつかの態様では、

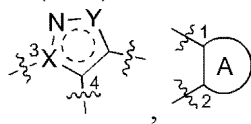


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

20

【 0 2 6 7 】

(E-5) いくつかの態様では、

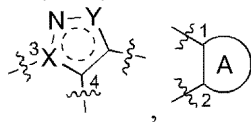


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

30

【 0 2 6 8 】

(E-6) いくつかの態様では、

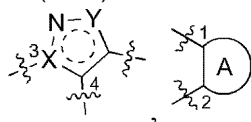


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルである。

40

【 0 2 6 9 】

(E-7) いくつかの態様では、

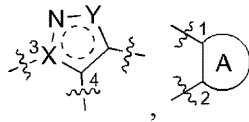


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。

50

【 0 2 7 0 】

(E-8) いくつかの態様では、

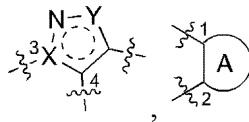


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

10

【 0 2 7 1 】

(E-9) いくつかの態様では、

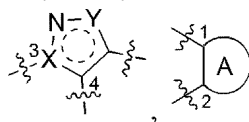


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

20

【 0 2 7 2 】

(E-10) いくつかの態様では、

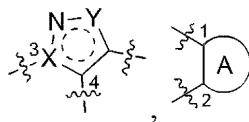


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

30

【 0 2 7 3 】

(E-11) いくつかの態様では、

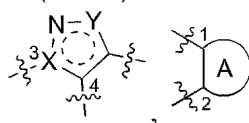


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

40

【 0 2 7 4 】

(E-12) いくつかの態様では、

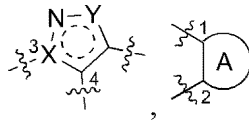


、 R_1 、および R_2 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (D-11)のうちいずれか1つに記載の通りであり、少なくとも1個の R_3 は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよいピリジルである。

【 0 2 7 5 】

50

(F-1) いくつかの態様では、



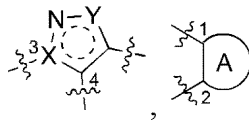
、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (E-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 L は



であり、 R_5 および R_6 はそれぞれHである。

【0276】

(F-2) いくつかの態様では、



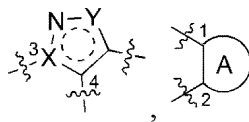
、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (E-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 L は



であり、 R_5 および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)を形成する。

【0277】

(F-3) いくつかの態様では、



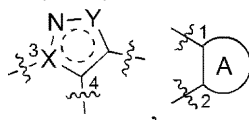
、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、適用可能な場合、(A-1') ~ (E-12)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 L は



であり、 R_5 および R_6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよいシクロプロピルを形成する。

【0278】

(G-1) いくつかの態様では、



、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、および L は、適用可能な場合、(A-1') ~ (F-3)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 T は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環または6員環とN、O、およびSより選択される1 ~ 3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリアルである。

【0279】

(G-2) いくつかの態様では、

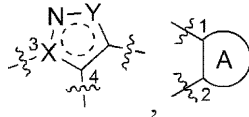
10

20

30

40

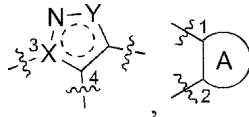
50



、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、および L は、適用可能な場合、(A-1') ~ (F-3)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 T は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の5員環と N 、 O 、および S より選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0280】

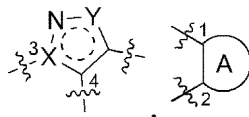
(G-3) いくつかの態様では、



、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、および L は、適用可能な場合、(A-1') ~ (F-3)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 T は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、1個の6員環と N 、 O 、および S より選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールである。

【0281】

(G-4) いくつかの態様では、



、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、および L は、適用可能な場合、(A-1') ~ (F-3)のうちいずれか1つに記載の通りであり、 T は、本明細書に記載の1個または複数個の置換基で各々置換されていてもよい、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾロニル、およびチアジアゾロニルより選択される、ヘテロアリールである。

【0282】

本出願の非限定的で例示的な化合物を表Aに列挙する。表A、他の化合物表、実施例、スキーム、および本出願全体にわたる化合物に示すように、「or 1」(または「Or 1」)および「or 2」(または「Or 2」)は1つの立体異性配置を示すが、指定のキラル炭素原子の絶対立体化学配置は確定しておらず、「& 1」は指定のキラル炭素原子の立体異性体の混合物を示す。

【0283】

(表A)

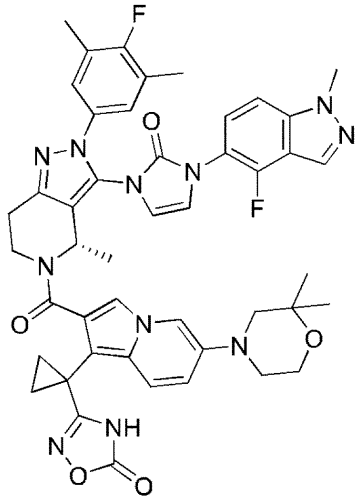
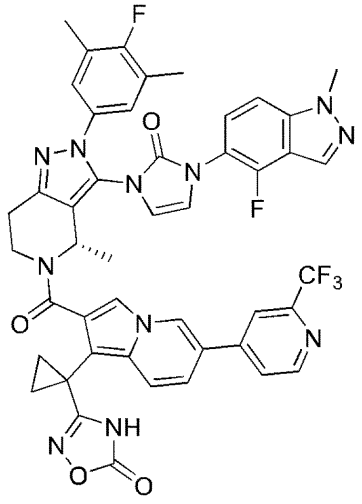
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
1		<p>(S)-3-(1-(6-(2,2-ジメチルモルホリノ)-2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
2		<p>(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>

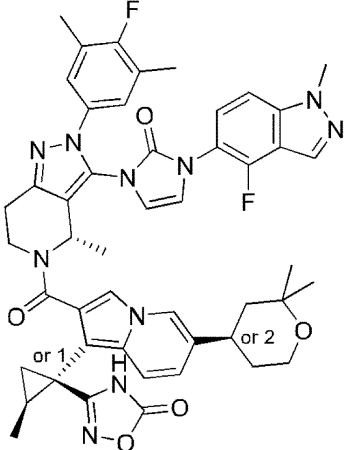
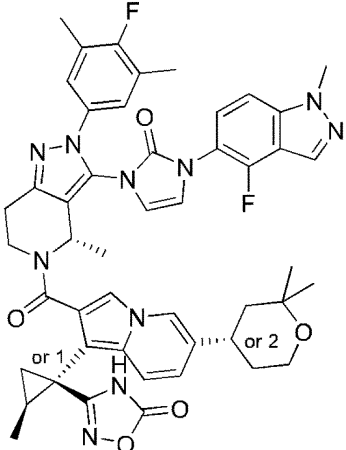
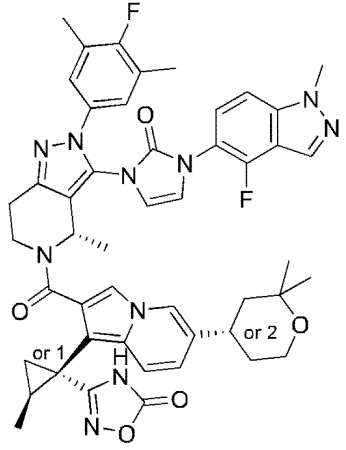
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
3		3-((1R,2S)-1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)-2-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
4		3-((1R,2S)-1-(6-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)-2-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
5		3-((1S,2S)-1-(6-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)-2-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

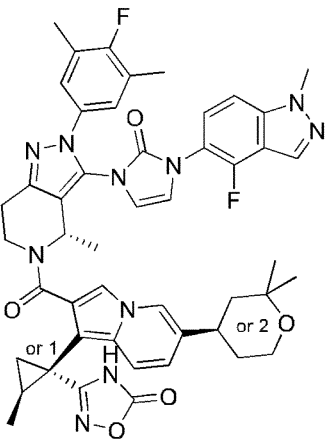
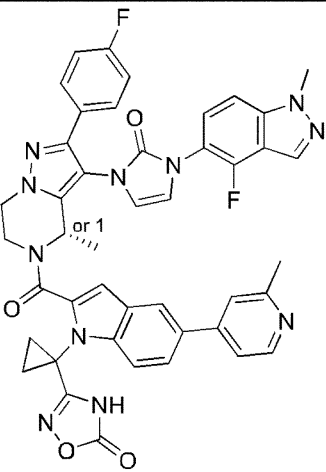
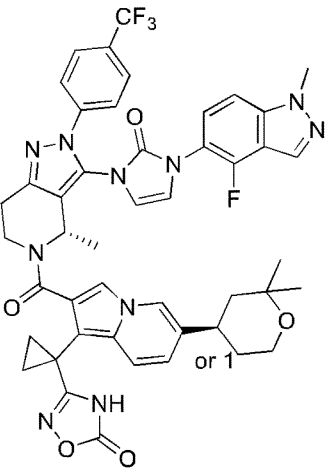
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
6		3-((1S,2S)-1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)-2-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
7		(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
8		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
12		3-(1-(2-((S)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
13		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
14		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
15		(S)-3-((2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)インドリジン-1-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
16		3-(1-(6-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(3-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
17		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(3-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

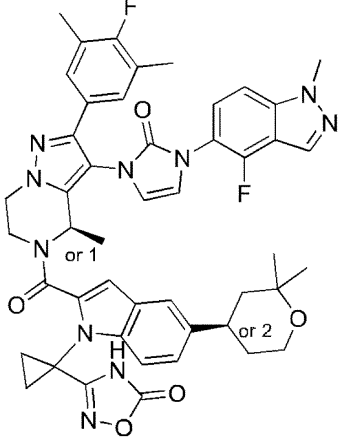
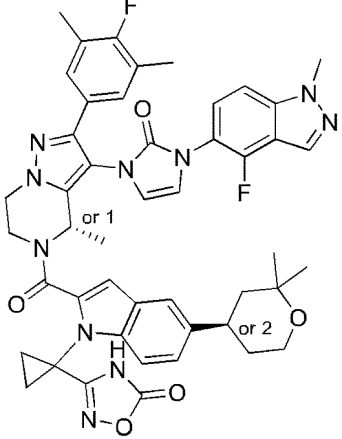
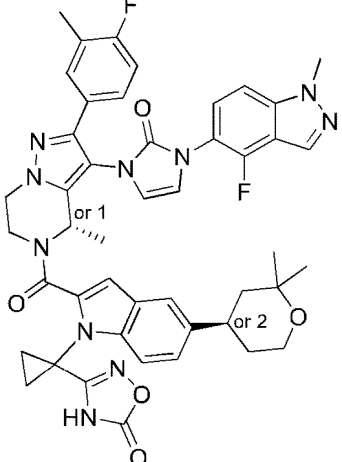
化合物 番号	構造	化学名
21		3-((6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) -4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c] ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)メチル) -1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
22		3-((6-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) -4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c] ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)メチル) -1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
23		3-(1-(2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル -4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5- カルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イン ドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサ ジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

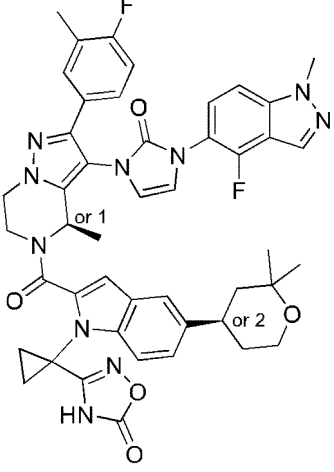
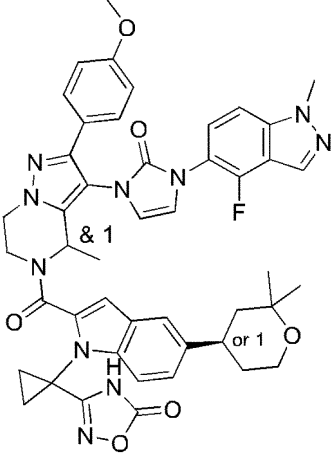
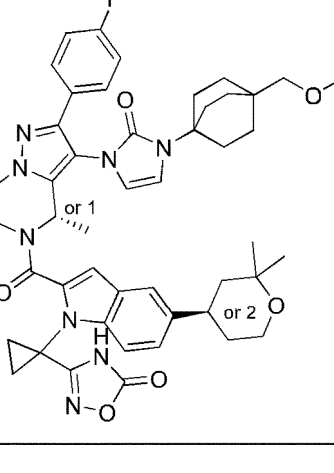
化合物 番号	構造	化学名
24		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((R)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
25		3-(1-(5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
26		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

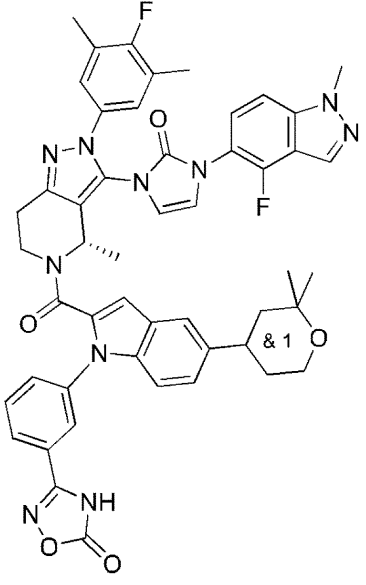
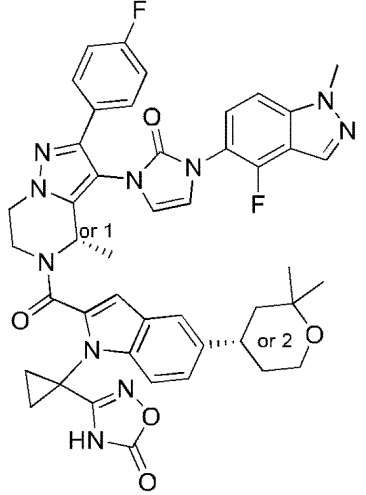
化合物 番号	構造	化学名
27		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((R)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
28		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
29		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-(メトキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
30		<p>3-(3-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
31		<p>3-(1-(5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>

10

20

30

40

50

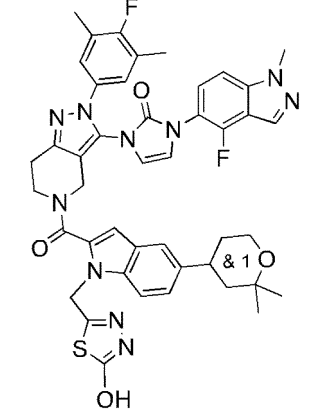
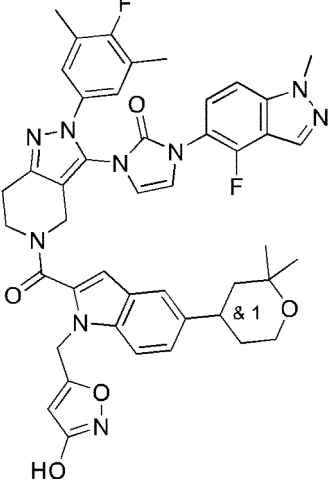
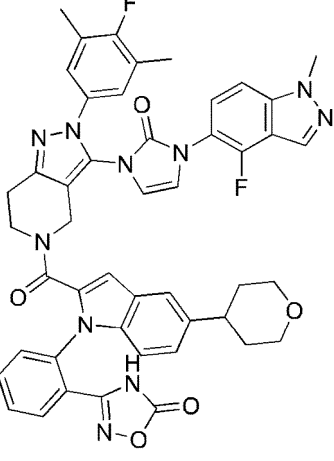
化合物 番号	構造	化学名
32		3-(1-(5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((R)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
33		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
34		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((R)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
35		<p>1-(5-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-((5-ヒドロキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) メチル)-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ -3,5-ジメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H- ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1- メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H- イミダゾール-2-オン</p>
36		<p>1-(5-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)メチル) -1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラ ゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1-メチル -1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H- イミダゾール-2-オン</p>
37		<p>3-(2-(2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) -4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン -5-カルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-インドール-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジア ゾール-5(4H)-オン</p>

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
38		<p>3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-((R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
39		<p>3-(1-(5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>

10

20

30

40

50

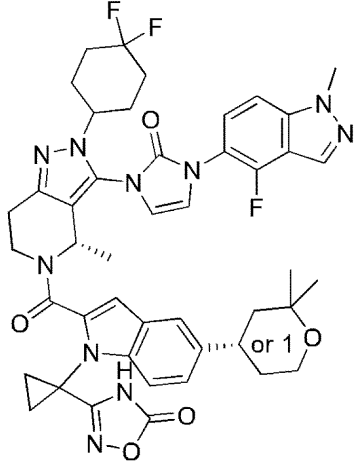
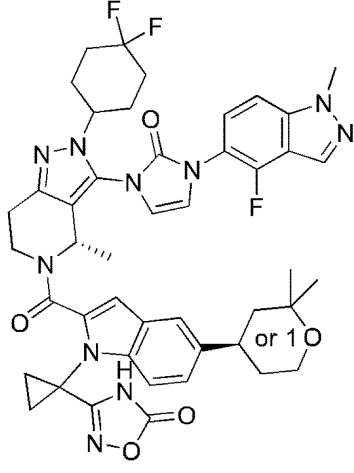
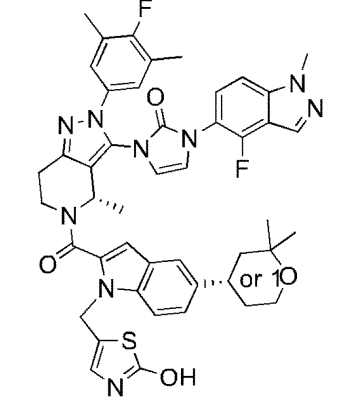
化合物 番号	構造	化学名
40		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
41		3-(1-(5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-((R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
42		1-(5-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-((3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
43		3-(1-(2-((S)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
44		3-(1-(2-((S)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
45		1-((S)-5-(5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-((2-ヒドロキシチアゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

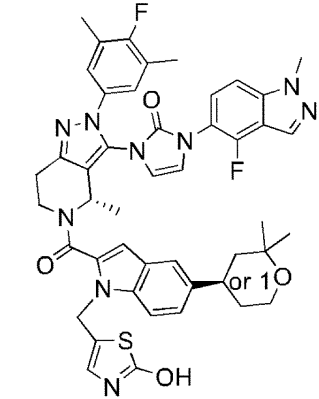
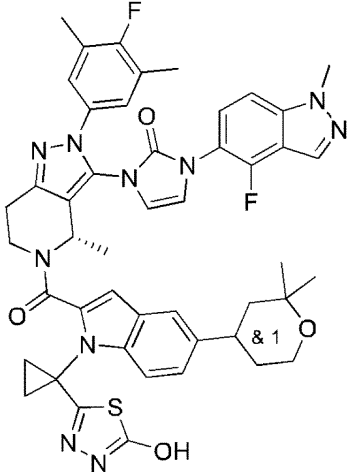
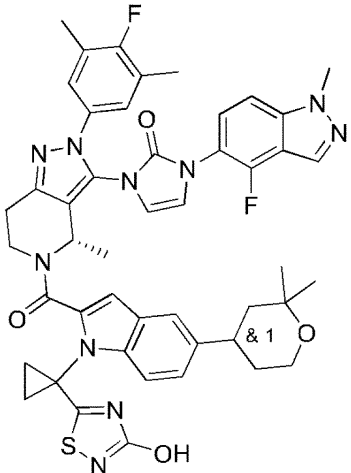
10

20

30

40

50

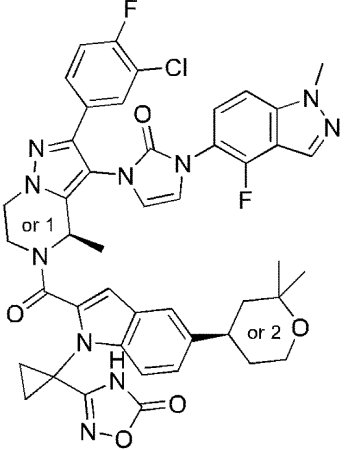
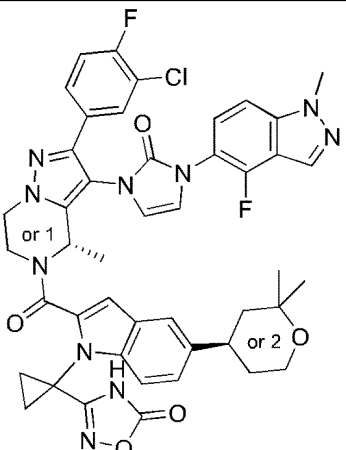
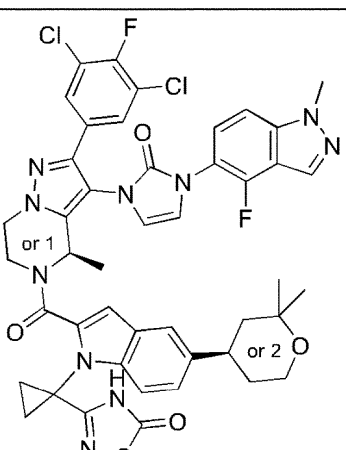
化合物 番号	構造	化学名
46		1-((S)-5-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-((2-ヒドロキシチアゾール-5-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン
47		1-((4S)-5-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(1-(5-ヒドロキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)シクロプロピル)-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン
48		1-((4S)-5-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(1-(3-ヒドロキシ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)シクロプロピル)-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
49		3-(1-(2-((R)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
50		3-(1-(2-((S)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
51		3-(1-(2-((R)-2-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
52		<p>3-(1-(2-((S)-2-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
53		<p>(S)-3-((2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-(メトキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
54		<p>2-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)安息香酸</p>

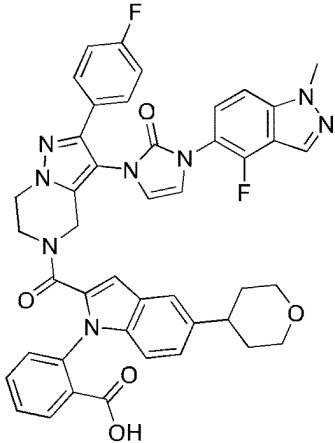
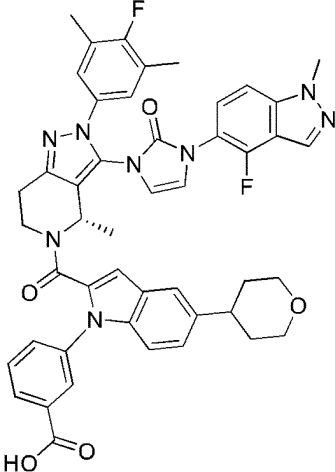
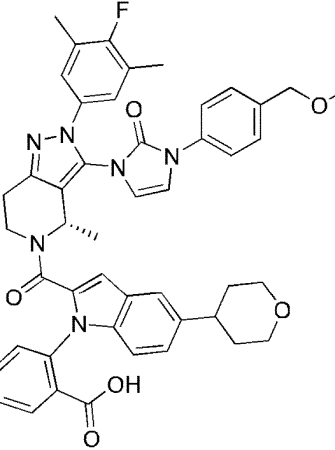
10

20

30

40

50

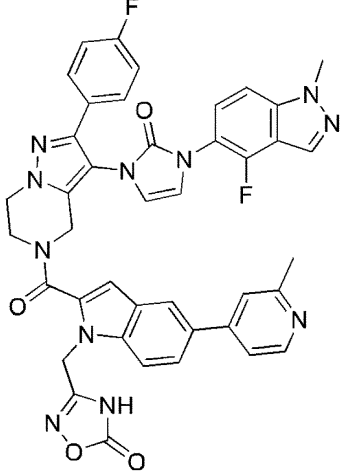
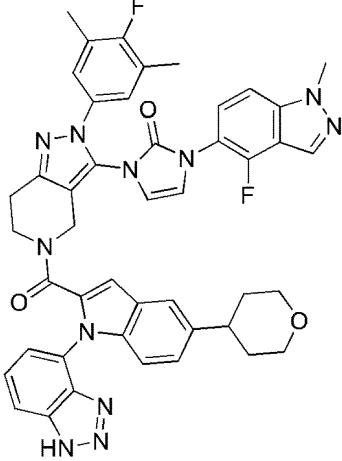
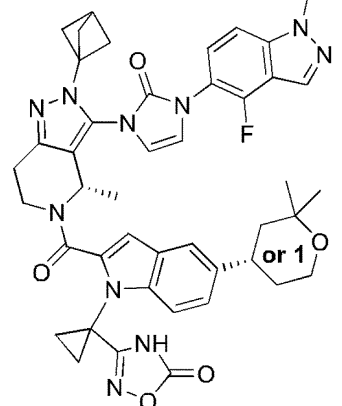
化合物 番号	構造	化学名
55		2-(2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)安息香酸
56		(S)-3-(2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)安息香酸
57		(S)-2-(2-(2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(3-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)安息香酸

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
58		3-((2-(3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
59		1-(5-(1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-4-イル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン
60		3-(1-(2-((S)-2-(bicyclo[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

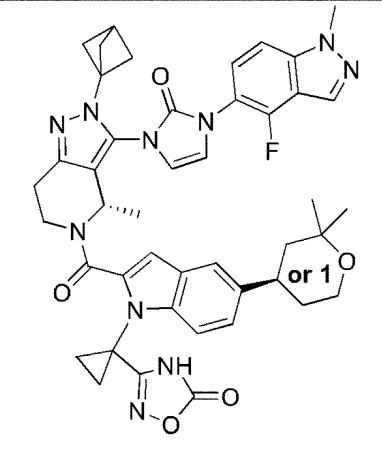
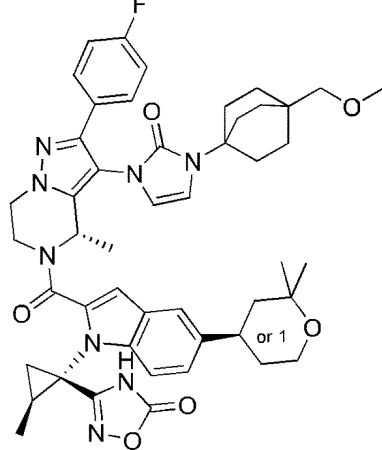
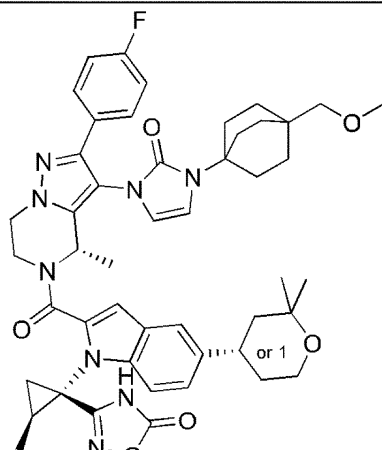
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
61		3-(1-(2-((S)-2-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
62		3-((1S,2S)-1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-(メトキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-2-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
63		3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-(メトキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-2-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
64		N-((1-(5-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)メチル)メタンスルホンアミド
65		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
66		3-(1-(5-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((R)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)-1H-インドール-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

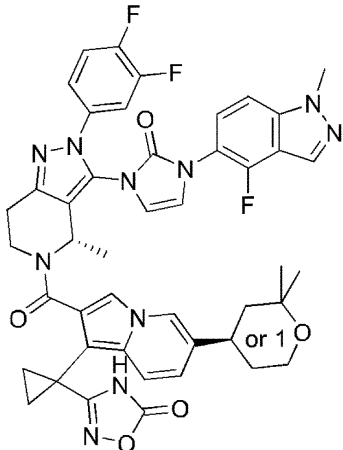
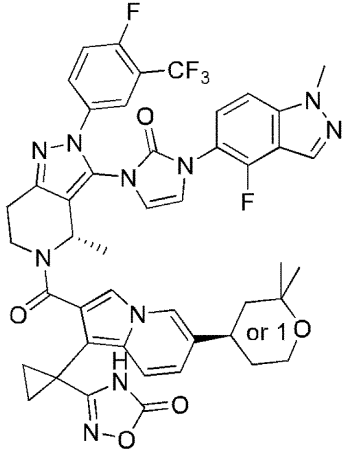
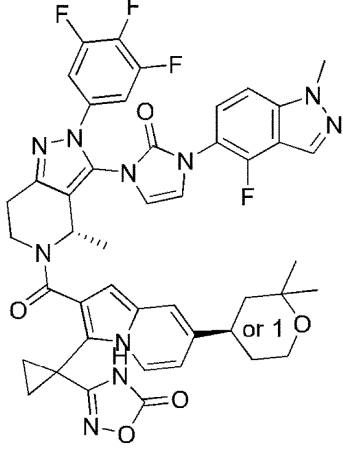
化合物 番号	構造	化学名
67		3-(1-(2-((S)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
68		3-(1-(7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((R)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
69		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((R)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
70		3-(1-(2-((S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
71		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
72		3-(1-(7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化学名
73		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
74		3-(1-(7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
75		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

50

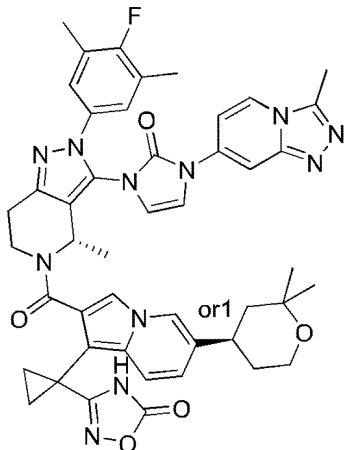
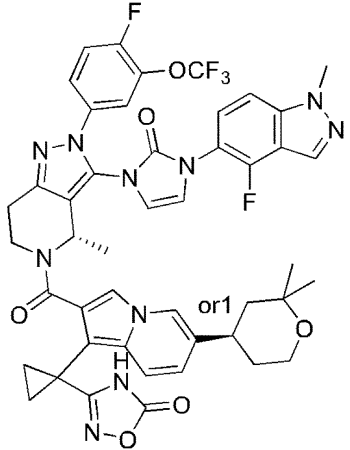
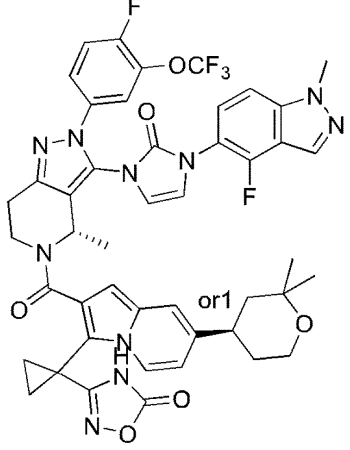
化合物 番号	構造	化学名
76		<p>3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
77		<p>3-(1-(7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
78		<p>3-(1-(2-((S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
79		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(3-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-(3-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
80		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
81		3-(1-(7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)インドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
82		3-(1-(6-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
83		3-(1-(6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
84		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

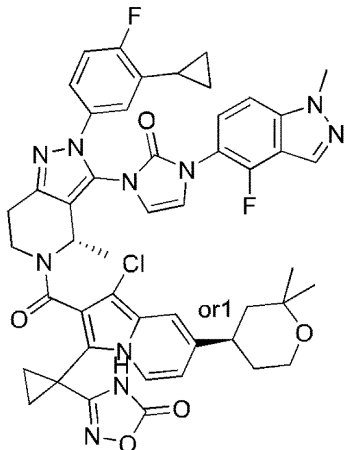
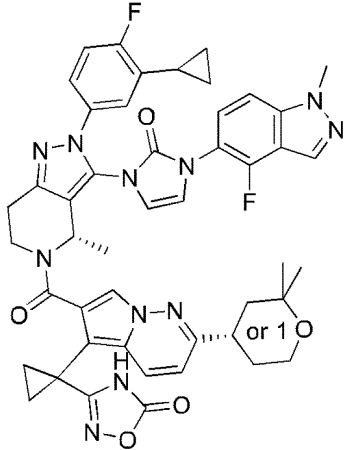
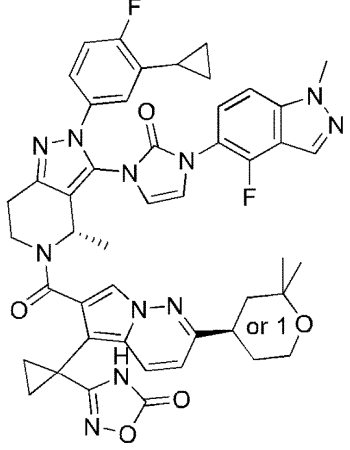
化合物 番号	構造	化学名
85		<p>3-(1-(3-クロロ-2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フル オロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H- ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((R)-2,2- ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン -1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール -5(4H)-オン</p>
86		<p>3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) -4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c] ピリジン-5-カルボニル)-6-((S)-4-オキサスピロ[2.5] オクタン-7-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロピル) -1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>
87		<p>3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェ ニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3 -c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((R)-4-オキサスピロ [2.5]オクタン-7-イル)インドリジン-1-イル)シクロプロ ピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン</p>

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
88		3-(1-(1-クロロ-2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フル オロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダ ゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H- ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((R)-2,2- ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)インドリジン -3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール -5(4H)-オン
89		3-(1-(6-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル) -3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4- メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリ ジン-5-カルボニル)-2-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-5-イル) シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
90		3-(1-(6-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル) -3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) -2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4- メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリ ジン-5-カルボニル)-2-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-5-イル) シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
91		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-フルオロインドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
92		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-フルオロインドリジン-1-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
93		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-フルオロインドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
94		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-フルオロインドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
95		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-フルオロインドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
96		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-フルオロインドリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
97		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
98		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-7-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
99		3-(1-(6-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

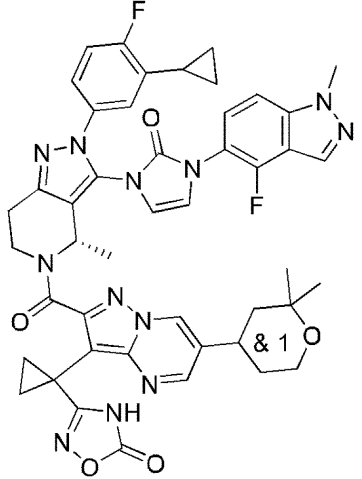
化合物 番号	構造	化学名
100		3-(1-(6-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-3-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
101		3-(1-(7-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-2-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン
102		3-(1-(7-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-2-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化学名
103		3-(1-(2-((S)-2-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-3-(3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-6-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

10

【 0 2 8 4 】

本出願の化合物は、公知の化合物、例えば公知のGLP-1アゴニストに比べて有利な特性を有する。例えば、本出願の化合物は、より強力なGLP-1アゴニスト活性、より好ましい薬物動態特性(例えばC_{max}、T_{max}、および/もしくはAUCにより測定)、ならびに/または他の細胞標的(例えばOATP1B1などの肝細胞トランスポーター)とのより小さな相互作用、したがって改善された安全性(例えば薬物-薬物相互作用)を示す。本出願の化合物のこれらの有益な特性は、当技術分野において一般に利用可能な方法、例えば本明細書に例示される方法に従って測定可能である。

20

【 0 2 8 5 】

本出願の化合物は、二重結合が存在することから、シスもしくはトランス配置、またはZもしくはE配置でありうる。本出願の化合物または式の構造中で一方の配置が示されることがあるが、本出願が他方の配置も包含するということが理解されよう。例えば、本出願の化合物または式はシスもしくはトランス配置、またはZもしくはE配置で示されうる。

30

【 0 2 8 6 】

一態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)は薬学的に許容される塩である。別の態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)は溶媒和物である。別の態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)は水和物である。

【 0 2 8 7 】

本出願の詳細は、以下の付随的な説明に記載されている。本明細書に記載のものと同様または同等の方法および材料を本出願の実施または試験において使用することができるが、例示的な方法および材料をここに記載する。本出願の他の特徴、目的、および利点は、本説明および特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書および添付の特許請求の範囲においては、文脈上別途明らかな指示がない限り、単数形は複数も含む。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本出願が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書において引用されるすべての特許および刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

40

【 0 2 8 8 】

定義

本出願において、「1つの(a)」および「1つの(an)」という冠詞は、該冠詞の1つまたは2つ以上(すなわち少なくとも1つ)の文法上の対象を意味するように使用される。例えば、「ある要素」とは1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

50

【0289】

本出願において、「および/または」という用語は、別途指示がない限り、「および」または「または」を意味するように使用される。

【0290】

本出願はまた、有効量の本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を含む。

【0291】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を特定の態様において含む飽和直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。C₁～C₈アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、およびn-オクチル基が挙げられるがそれに限定されない。C₁～C₆アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、ネオペンチル基、およびn-ヘキシル基が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0292】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する、2～6個の炭素原子を特定の態様において含む炭化水素部分から誘導される一価の基を意味する。二重結合は別の基への結合点であってもそうでなくてもよい。アルケニル基としては例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルなどが挙げられるがそれに限定されない。

20

【0293】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基を意味する。

【0294】

本明細書において使用される「ハル」、「ハロ」、「および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素より選択される原子を意味する。

【0295】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどを含むがそれに限定されない、1個または複数個の縮合または非縮合芳香環を有する単環式または多環式炭素環系を意味する。

【0296】

本明細書において使用される「アラルキル」という用語は、アリール環に結合したアルキル残基を意味する。例としてはベンジル、フェネチルなどが挙げられるがそれに限定されない。

30

【0297】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式の飽和または部分飽和炭素環化合物(縮合環、架橋環、またはスピロ環)から誘導される一価の基を意味する。C₃～C₈シクロアルキルの例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、およびシクロオクチルが挙げられるがそれに限定されず、C₃～C₁₂-シクロアルキルの例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、およびビスシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられるがそれに限定されない。1個の水素原子の除去による少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する、単環式または多環式炭素環化合物から誘導される一価の基も想定される。これらの基の例としてはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられるがそれに限定されない。

40

【0298】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個の芳香環を有し、該芳香環が5～10個の環原子を有し、そのうち1個の環原子がS、O、およびNより選択され、0個、1個、または2個の環原子がS、O、およびNより独立して選択されるさらなるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である、単環式または多環式(例えば二環

50

式もしくは三環式以上)で縮合または非縮合の基または環系を意味する。ヘテロアリアルとしてはピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニルなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0299】

本明細書において使用される「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアリアル環に結合したアルキル残基を意味する。例としてはピリジニルメチル、ピリミジニルエチルなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0300】

本明細書において使用される「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は、(i) 各環が酸素、硫黄、および窒素より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含み、(ii) 各5員環が0～1個の二重結合を有し、各6員環が0～2個の二重結合を有し、(iii) 窒素および硫黄ヘテロ原子が酸化されていてもよく、かつ(iv) 窒素ヘテロ原子が四級化されていてもよい、飽和または不飽和芳香族3員、4員、5員、6員、7員、もしくは8員単環系、7員、8員、9員、10員、11員、もしくは12員二環系(縮合環、架橋環、もしくはスピロ環)、または11員、12員、13員、もしくは14員三環系(縮合環、架橋環、もしくはスピロ環)を意味する。代表的なヘテロシクロアルキル基としては[1,3]ジオキサニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-ピリドン、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、ジオキサニル、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、オキシラニル、アジリジニル、チラニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-5-アミン、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-5-アミン、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-3-アミン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン、6-アザスピロ[3.4]オクタン-2-アミン、5-アザスピロ[3.4]オクタン-2-アミン、6-アザスピロ[3.4]オクタン-1-アミン、5-アザスピロ[3.4]オクタン-1-アミン、5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-7-アミン、7-アミノ-5-チア-2-アザスピロ[3.4]オクタン 5,5-ジオキシド、5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-8-アミン、8-アミノ-5-チア-2-アザスピロ[3.4]オクタン 5,5-ジオキシドなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0301】

「アルキルアミノ」という用語は、構造、例えば $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ を有する基を意味し、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは既に定義された通りである。

【0302】

「ジアルキルアミノ」という用語は、構造、例えば $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ を有する基を意味し、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは既に定義された通りである。

【0303】

本出願によれば、本明細書に記載の任意のアリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、および置換ヘテロアリアルは任意の芳香族基でありうる。芳香族基は置換されていても置換されていなくてもよい。

【0304】

本明細書に記載のように、本出願の化合物は1個または複数個の置換基で、例えば上記で一般的に例示される置換基、または本出願の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示される置換基で置換されていてもよい。「置換されていてもよい」という語句が「置換されているかまたは置換されていない」という語句と互換的に使用されることが認識されよう。一般に、「置換された」という用語は、「任意で(optionally)」という用語が先行する場合であれ、そうでない場合であれ、所与の構造中の水素基が特定の置換基の基で置き換えられることを意味する。別途指示がない限り、置換されていてもよい基は、

基の置換可能な各位置において置換基を有しうるし、任意の所与の構造中の2つ以上の位置が特定の群より選択される2個以上の置換基で置換されていてもよい場合、置換基は各位置において同一でも異なってもよい。本明細書において使用される「置換されていてもよい」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアラールキル」、「置換されていてもよいヘテロアラールキル」、「置換されていてもよいヘテロシクリル」、および任意の他の置換されていてもよい基という用語は、その1個、2個、3個、またはそれ以上の水素原子が以下を含むがそれに限定されない置換基で独立して置き換えられることで置換されているかまたは置換されていない基を意味する:

-F、-Cl、-Br、-I、-OH、保護ヒドロキシ、-NO₂、-CN、-NH₂、保護アミノ、-NH-C₁~C₁₂-アルキル、-NH-C₂~C₁₂-アルケニル、-NH-C₂~C₁₂-アルケニル、-NH-C₃~C₁₂-シクロアルキル、
 -NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH-ヘテロシクロアルキル、-ジアルキルアミノ、
 -ジアリールアミノ、
 -ジヘテロアリールアミノ、-O-C₁~C₁₂-アルキル、-O-C₂~C₁₂-アルケニル、-O-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -O-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、-C(O)-C₁~C₁₂-アルキル、-C(O)-C₂~C₁₂-アルケニル、-C(O)-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -C(O)-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、
 -C(O)-ヘテロシクロアルキル、-CONH₂、-CONH-C₁~C₁₂-アルキル、-CONH-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -CONH-C₂~C₁₂-アルケニル、-CONH-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-CONH-アリール、-CONH-ヘテロアリール、
 -CONH-ヘテロシクロアルキル、-OCO₂-C₁~C₁₂-アルキル、-OCO₂-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -OCO₂-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -OCO₂-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-OCO₂-アリール、-OCO₂-ヘテロアリール、-OCO₂-ヘテロシクロアルキル、-OCONH₂、
 -OCONH-C₁~C₁₂-アルキル、-OCONH-C₂~C₁₂-アルケニル、-OCONH-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -OCONH-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-OCONH-アリール、-OCONH-ヘテロアリール、-OCONH-ヘテロシクロアルキル、
 -NHC(O)-C₁~C₁₂-アルキル、-NHC(O)-C₂~C₁₂-アルケニル、-NHC(O)-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -NHC(O)-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-NHC(O)-アリール、-NHC(O)-ヘテロアリール、-NHC(O)-ヘテロシクロアルキル、
 -NHCO₂-C₁~C₁₂-アルキル、-NHCO₂-C₂~C₁₂-アルケニル、-NHCO₂-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -NHCO₂-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-NHCO₂-アリール、-NHCO₂-ヘテロアリール、-NHCO₂-ヘテロシクロアルキル、
 -NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-C₁~C₁₂-アルキル、-NHC(O)NH-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -NHC(O)NH-C₂~C₁₂-アルケニル、-NHC(O)NH-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-NHC(O)NH-アリール、
 -NHC(O)NH-ヘテロアリール、-NHC(O)NH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(S)NH₂、
 -NHC(S)NH-C₁~C₁₂-アルキル、-NHC(S)NH-C₂~C₁₂-アルケニル、
 -NHC(S)NH-C₂~C₁₂-アルケニル、-NHC(S)NH-C₃~C₁₂-シクロアルキル、-NHC(S)NH-アリール、
 -NHC(S)NH-ヘテロアリール、-NHC(S)NH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(NH)NH₂、
 -NHC(NH)NH-C₁~C₁₂-アルキル、-NHC(NH)NH-C₂~C₁₂-アルケニル、-NHC(NH)NH

10

20

30

40

50

- C₂ ~ C₁₂-アルケニル、
 -NHC(NH)NH-C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、-NHC(NH)NH-アリール、-NHC(NH)NH-ヘテロアリール、
 -NHC(NH)NHヘテロシクロアルキル、-NHC(NH)-C₁ ~ C₁₂-アルキル、-NHC(NH)-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、
 -NHC(NH)-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、-NHC(NH)-C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、-NHC(NH)-アリール、
 -NHC(NH)-ヘテロアリール、-NHC(NH)-ヘテロシクロアルキル、-C(NH)NH-C₁ ~ C₁₂-アルキル、
 -C(NH)NH-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、-C(NH)NH-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、C(NH)NH-C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、
 -C(NH)NH-アリール、-C(NH)NH-ヘテロアリール、-C(NH)NHヘテロシクロアルキル、
 -S(O)-C₁ ~ C₁₂-アルキル、-S(O)-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、-S(O)-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、
 -S(O)-C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、-S(O)-アリール、-S(O)-ヘテロアリール、-S(O)-ヘテロシクロアルキル、-SO₂NH₂、
 -SO₂NH-C₁ ~ C₁₂-アルキル、-SO₂NH-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、-SO₂NH-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、
 -SO₂NH-C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、-SO₂NH-アリール、-SO₂NH-ヘテロアリール、-SO₂NH-ヘテロシクロアルキル、
 -NHSO₂-C₁ ~ C₁₂-アルキル、-NHSO₂-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、-NHSO₂-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、
 -NHSO₂-C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、-NHSO₂-アリール、-NHSO₂-ヘテロアリール、-NHSO₂-ヘテロシクロアルキル、
 -CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-アリール、-アリールアルキル、-ヘテロアリール、-ヘテロアリールアルキル、-ヘテロシクロアルキル、
 -C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、-メトキシメトキシ、-メトキシエトキシ、-SH、
 -S-C₁ ~ C₁₂-アルキル、-S-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、-S-C₂ ~ C₁₂-アルケニル、-S-C₃ ~ C₁₂-シクロアルキル、-S-アリール、
 -S-ヘテロアリール、-S-ヘテロシクロアルキル、またはメチルチオメチル。

【0305】

本出願において使用される「担体」という用語は、担体、賦形剤、および希釈剤を包含するものであり、薬剤を対象の1つの臓器、または身体の一部から別の臓器、または身体の別の部分に運搬または輸送することに関与する、材料、組成物、または媒体、例えば液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料を意味する。

【0306】

本出願の化合物は、やはり本出願の範囲内である塩を形成することができる。別途指示がない限り、本明細書に記載の式の化合物への言及は、その塩への言及を含むものと理解される。

【0307】

代表的な「薬学的に許容される塩」としては、例えば水溶性塩および水不溶性塩、例えば酢酸塩、アムソン酸塩(4,4-ジアミノスチルベン-2,2-ジスルホン酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩(benzonate)、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物塩、酪酸塩、カルシウム塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、クラブラン酸塩(clavulariate)、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩(fumerate)、フマル酸塩(fiunarate)、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化

メチル塩、硝酸メチル塩、硫酸メチル塩、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩(1,1-メテン-ビス-2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩、エインボネート塩(einbonate))、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スラメート塩(suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド塩、および吉草酸塩が挙げられる。

【0308】

本出願の化合物(例えば本化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、または互変異性体を含む)は、他の溶媒分子との溶媒和形態で、または非溶媒和形態で存在しうる。

【0309】

「溶媒和物」とは、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含む溶媒付加体を意味する。いくつかの化合物または塩は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶性固体中に捕捉することで溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコール和物である。水和物は、1個もしくは複数個の水分子と、水が分子状態を H_2O としてその中で保持する物質の1個の分子との組み合わせによって形成される。

【0310】

本化合物のすべての立体異性体(例えば幾何異性体、光学異性体など)(本化合物の塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグ、ならびに該プロドラッグの塩、溶媒和物、およびエステルの立体異性体を含む)、例えば、鏡像異性形態(不斉炭素の非存在下であっても存在しうる)、回転異性形態、アトロプ異性体、およびジアステレオ異性形態を含む、様々な置換基上の不斉炭素により存在しうる立体異性体は、本出願の範囲内に想定され、これは位置異性体(例えば4-ピリジルおよび3-ピリジル)も同様である。例えば、式(I)の化合物が二重結合または縮合環を含有する場合、シス形およびトランス形の両方、ならびにその混合物が本出願の範囲内に包含される。本出願の化合物の個々の立体異性体は、例えば他の異性体を実質的に含まないこともあれば、例えばラセミ体として混合されているか、または他のすべてのもしくは他の選択される立体異性体と混合されていることもある。本出願のキラル中心は、IUPAC 1974年勧告により定義されるS配置またはR配置を有しうる。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体、またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグにも同様に適用されるように意図されている。

【0311】

「異性体」という用語は、同じ組成および分子量を有するが物理特性および/または化学特性が異なる化合物を意味する。構造の差は、化学構造(幾何異性体)、または偏光面を回転させる能力(立体異性体)に関して存在しうる。立体異性体に関して、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)は、1個または複数個の不斉炭素原子を有しうるし、ラセミ体、ラセミ混合物、または個々の鏡像異性体もしくはジアステレオマーとして生じうる。

【0312】

本明細書において、本化合物の構造式はいくつかの場合では便宜的に特定の異性体を表すが、本出願は幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含む。

【0313】

「異性」とは、同一の分子式を有するが原子の結合順序または原子の空間配置が異なる化合物を意味する。原子の空間配置が異なる異性体を「立体異性体」と呼ぶ。互いの鏡像ではない立体異性体を「ジアステレオ異性体」と呼び、互いに重ね合わせられない鏡像で

10

20

30

40

50

ある立体異性体を「鏡像異性体」、または時に光学異性体と呼ぶ。キラリティーが反対である等量の個々の鏡像異性体を含む混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

【0314】

本出願の化合物は不斉中心またはキラル中心を含むことがあり、したがって異なる立体異性形態で存在しうる。本出願の化合物のすべての立体異性形態、およびラセミ混合物を含むその混合物は、本出願の一部を形成するように意図されている。さらに、本出願はすべての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、本出願の化合物が二重結合または縮合環を含有する場合、シス形およびトランス形の両方、ならびにその混合物が本出願の範囲内に包含される。本明細書に開示される各化合物は、該化合物の一般構造に合致するすべての鏡像異性体を含む。該化合物はラセミ形もしくは鏡像異性的に純粋な形態、または立体化学配置に関する任意の他の形態でありうる。アッセイ結果は、ラセミ形、鏡像異性的に純粋な形態、または立体化学配置に関する任意の他の形態について収集されたデータを反映することがある。

10

【0315】

4個の同一ではない置換基に結合している炭素原子を「キラル中心」と呼ぶ。

【0316】

「キラル異性体」とは、少なくとも1個のキラル中心を有する化合物を意味する。2個以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマー、または「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在しうる。1個のキラル中心が存在する場合、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置(RまたはS)を特徴としうる。絶対配置とは、キラル中心に結合する置換基の空間配置を意味する。考慮されるキラル中心に結合する置換基はCahn、IngoldおよびPrelogの順位則に従って順位づけられる(Cahn et al, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

20

【0317】

「幾何異性体」とは、二重結合の周りの回転障害に起因して存在するジアステレオマーを意味する。これらの配置はシスおよびトランスまたはZおよびEという接頭辞により名称が区別され、これら接頭辞は、Cahn-Ingold-Prelog則に従って複数の基が分子中の二重結合の同一側または反対側に存在することを示す。

30

【0318】

本出願の別の態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)は鏡像異性体である。いくつかの態様では、本化合物は(S)-鏡像異性体である。他の態様では、本化合物は(R)-鏡像異性体である。さらに他の態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)は(+)または(-)鏡像異性体でありうる。本化合物は2個以上の立体中心を含みうる。

【0319】

本出願の別の態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)はジアステレオマーである。いくつかの態様では、本化合物はsynジアステレオマーである。他の態様では、本化合物はantiジアステレオマーである。

40

【0320】

ジアステレオマー混合物は、物理化学的な差に基づいて、当業者に周知の方法、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化によって、個々のジアステレオマーに分離されうる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物(例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸クロリドなどのキラル補助剤)との反応により鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換する(例えば加水分解する)ことで分離されうる。鏡像異性体はキラルHPLCカラムの使用によっても分離されうる。

【0321】

また、本出願の化合物が異なる互変異性形態で存在することもあり、すべてのこれらの

50

形態は本出願の範囲内に包含される。また、例えば、本化合物のすべてのケト-エノール形態およびイミン-エナミン形態も本出願に含まれる。

【0322】

「互変異性体」とは、平衡状態で存在しかつ1つの異性体から別の異性体に容易に変換される、2つ以上の構造異性体のうちの1つのことである。この変換により、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子のホルマール移動が生じる。互変異性体は溶液中の1組の互変異性体の混合物として存在する。固体形態では、通常は1つの互変異性体が優勢である。互変異性化が可能な溶液中で、互変異性体の化学平衡に到達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、およびpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性体が互変異性化により相互変換可能であるという概念を互変異性と呼ぶ。

10

【0323】

ありうる様々な種類の互変異性のうち、2種が一般的に観察される。ケト-エノール互変異性では電子および水素原子の同時移動が生じる。グルコースが示すように、環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基(-CHO)が同一分子中の1個のヒドロキシ基(-OH)と反応することで該分子が環状(環形)形態になる結果として生じる。

【0324】

一般的な互変異性体の対は、複素環中(例えばグアニン、チミン、およびシトシンなどの核酸塩基中)のケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミン、ならびにエナミン-イミンである。

【0325】

本出願は、GLP-1受容体の調節に関連する疾患および障害の処置に有用である、GLP-1受容体を調節する(例えば活性化または刺激する)ことが可能な、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。本出願はさらに、GLP-1受容体を調節する(例えば活性化または刺激する)ために有用である、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

20

【0326】

いくつかの態様では、本出願は、1つまたは複数の公知のGLP-1受容体リガンド(例えばインクレチンまたは小分子GLP-1受容体アゴニスト)に比べて有利な特性、例えば増加した効力、改善された経口バイオアベイラビリティ、または望ましい薬力学/薬物動態プロファイルを有する、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)を提供する。

30

【0327】

アゴニスト/活性化因子/刺激因子の効力は EC_{50} 値により判定することができる。実質的に同様の条件下で決定される EC_{50} 値がより低い化合物は、 EC_{50} 値がより高い化合物に比べて強力なアゴニスト/活性化因子/刺激因子である。

【0328】

本出願の化合物を、酸化剤(例えば3-クロロ過安息香酸(m-CPBA)および/または過酸化水素)での処理によりN-オキシドに変換することで、本出願の他の化合物を得ることができる。したがって、すべての図示および特許請求される窒素含有化合物は、原子価および構造により許容される場合、図示される化合物およびそのN-オキシド誘導体(N-OまたはN⁺-O⁻と示されうる)の両方を含むと見なされる。さらに、他の場合では、本出願の化合物中の窒素をN-ヒドロキシまたはN-アルコキシ化合物に変換することができる。例えば、m-CPBAなどの酸化剤による親アミンの酸化によってN-ヒドロキシ化合物を調製することができる。すべての図示および特許請求される窒素含有化合物は、原子価および構造により許容される場合、図示される化合物ならびにそのN-ヒドロキシ(すなわちN-OH)およびN-アルコキシ(すなわちN-OR、ここでRは置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アル

40

50

ケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、3～14員炭素環、または3～14員複素環である)誘導体の両方を包含するとも見なされる。

【0329】

本出願において使用される「プロドラッグ」という用語は、開示される化合物にインビボで代謝的手段(例えば加水分解)によって変換可能な化合物を意味する。

【0330】

プロドラッグが医薬品の数多くの望ましい性質(例えば溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など)を強化することが知られていることから、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体をプロドラッグ形態で送達することができる。したがって、本出願は、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体のプロドラッグ、それを送達する方法、およびそれを含む組成物を網羅するように意図されている。「プロドラッグ」は、当該のプロドラッグを哺乳動物対象に投与する際に本出願の有効親薬物をインビボで放出する、任意の共有結合担体を含むように意図されている。プロドラッグは、修飾が日常的操作でまたはインビボで開裂して親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグとしては、本出願のプロドラッグを哺乳動物対象に投与する際に開裂して遊離ヒドロキシル基または遊離アミノ基をそれぞれ形成する任意の基にヒドロキシル基またはアミノ基が結合した、本出願の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本明細書に記載の各式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体中のアルコール官能基およびアミン官能基の酢酸誘導体、ギ酸誘導体、および安息香酸誘導体が挙げられるがそれに限定されない。

【0331】

「結晶多形」、「多形」、または「結晶形」という用語は、化合物(またはその塩もしくは溶媒和物)が異なる結晶充填配置で結晶化しうる結晶構造であって、いずれも同一の元素組成を有する結晶構造を意味する。通常、異なる結晶形は異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学特性および電気特性、安定性、ならびに溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、および他の要因によって1つの結晶形が優勢になりうる。

【0332】

本明細書において使用される「類似体」という用語は、別の化合物と構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる(例えば、1個の原子が異なる元素の原子で置き換えられているか、または特定の官能基が存在するか、または1個の官能基が別の官能基で置き換えられている)、化合物を意味する。したがって、類似体は、参照化合物と機能および外観が同様または同等であるが、構造または起源が同様または同等ではない、化合物である。

【0333】

本出願はまた、自然界で最も一般的に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で1個または複数個の原子が置き換えられているという事実を除けば、本明細書に記載の各式に示される化合物と同一である、同位体標識化合物を包含する。本出願の化合物に組み込み可能な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体、例えば 3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 2H 、および ^{18}F が挙げられる。

【0334】

上記同位体、および/または他の原子の他の同位体を含む、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、本出願の範囲内である。本出願の同位体標識化合物、例えば 3H 、 ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識同位体、すなわち 3H 、および炭素14同位体、すなわち ^{14}C は、調製の容易さおよび

検出性が理由で有用である。 ^{11}C および ^{18}F 同位体はPET(陽電子放出断層撮影)において有用である。PETは脳画像診断において有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、代謝安定性の増加により得られる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または投与量要件の減少を実現することができ、したがっていくつかの状況において好ましいことがある。一般に、本出願の同位体標識化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、容易に入手可能な同位体標識試薬で同位体非標識試薬を代用することで本明細書に記載のスキームおよび/または実施例に開示される手順を行うことによって調製することができる。一態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、同位体標識されていない。

10

【0335】

本出願において使用される「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、開示される化合物もしくは開示される該化合物の薬学的に許容される塩、または組成物を対象に直接投与すること、あるいは、対象の体内で同等量の有効化合物を形成可能な、該化合物のプロドラッグ、誘導体、もしくは類似体または該化合物の薬学的に許容される塩、あるいは組成物を、対象に投与することを意味する。

【0336】

「患者」または「対象」とは、哺乳動物、例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタ、または非ヒト霊長類、例えばサル、チンパンジー、ヒヒ、もしくはアカゲザルのことである。

20

【0337】

化合物または薬学的組成物に関して使用される場合の「有効量」または「治療有効量」とは、本明細書に記載の対象において疾患を処置または予防するために有効な量のことである。

【0338】

対象に関する「処置すること」という用語は、対象の障害の少なくとも1つの症状を改善することを意味する。処置することは、障害を治癒すること、改善すること、または少なくとも部分的に寛解させることを含む。

30

【0339】

また、本出願の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、疾患、状態、または障害を予防するために使用することができる。本明細書において使用される「予防すること」または「予防する」は、疾患、状態、または障害の症状または合併症の発症を減少させるかまたは排除することを表す。

【0340】

別途指示がない限り、「障害」という用語は、疾患、状態、または疾病という用語を意味するように本出願において使用され、かつそれらと互換的に使用される。

【0341】

40

本明細書において使用される「GLP-1受容体媒介」疾患または障害という用語は、GLP-1受容体またはその変異体が役割を果たすことが知られている、任意の疾患または他の有害状態を意味する。したがって、本出願の別の態様は、GLP-1受容体もしくはその変異体が役割を果たすことが知られている1つもしくは複数の疾患を、処置するか、またはその重症度を減少させることに関する。具体的には、本出願は、本明細書に記載の疾患もしくは状態を処置するかまたはその重症度を減少させる方法であって、その必要がある対象に、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の組成物を投与する段階を含む、方法に関する。

【0342】

50

本化合物を調製するための方法

本出願の化合物は、標準的化学反应を含む種々の方法によって作製することができる。好適な合成経路を以下に示すスキームに示す。

【0343】

本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)は、以下の合成スキームにより部分的に記載される有機成分野において公知の方法によって調製することができる。以下に記載のスキームにおいては、感受性基または反応性基の保護基が必要に応じて一般的な原理または化学反应に従って使用されることが十分に理解されよう。保護基は有機合成の標準的方法に従って操作される(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)。これらの基は、化合物合成の好都合な段階で、当業者に自明の方法を使用して除去される。選択プロセス、ならびにそれらの実行に関する反応条件および順序は、本出願の化合物の調製と矛盾しないものとする。

10

【0344】

当業者は、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)中に立体中心が存在するか否かを認識するであろう。したがって、本出願は両方のありうる立体異性体を含み(合成において指定されない限り)、ラセミ化合物だけでなく個々の鏡像異性体および/またはジアステレオマーも同様に含む。単一の鏡像異性体またはジアステレオマーとしての化合物が望ましい場合、立体特異的合成によって、または最終生成物もしくは任意の好都合な中間体の分割によって得ることができる。最終生成物、中間体、または出発原料の分割は、当技術分野において公知の任意の好適な方法で実現可能である。例えば"Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照。

20

【0345】

本明細書に記載の化合物は、市販の出発原料から作製してもよく、公知の有機、無機、および/または酵素プロセスを使用して合成してもよい。

【0346】

本出願の化合物は、有機成分野の当業者に周知のいくつかの様式で調製可能である。例えば、以下に記載の方法を有機合成化学分野において公知の合成方法、または当業者が認識するその変形と共に使用することで、本出願の化合物を合成することができる。好ましい方法としては以下に記載の方法が挙げられるがそれに限定されない。本明細書に記載の実施例、スキーム、手順、および/または合成法(例えば実施例)に概説される工程に従って、本出願の化合物(すなわち本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物))を合成することができる。出発原料は、市販されているか、または報告される文献中の公知の手順で、もしくは例示される通りに作製される。

30

【0347】

上記の方法により得られる鏡像異性体、ジアステレオマー、シス/トランス異性体の混合物を、分離の性質に応じてキラル塩技術、順相、逆相、またはキラルカラムを使用するクロマトグラフィーによって単一の成分に分離することができる。

【0348】

40

分析法、材料、および機器構成

別途記載がない限り、試薬および溶媒を商業的供給業者から受け取ったまま使用した。プロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルをBrukerまたはVarianの分光計上にて400MHzで得た。スペクトルをppm()で示し、カップリング定数Jをヘルツで報告する。テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として使用した。液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS)をSHIMADZU LCMS-2020EVまたはAgilent 1260-6125B LCMSを使用して収集した。純度および低分解能質量スペクトルデータを、Agilent 1260-6125B LCMSシステム(ダイオードアレイ検出器およびAgilent G6125BA質量分析計を備える)を使用するかまたはWaters Acquity UPLCシステム(ダイオードアレイ検出器およびWaters 3100質量検出器を備える)を使用して測定した。純度をUV波長214nm、220nm、254nm、およびESI

50

により特性評価した。カラム: poroshell 120 EC-C18 2.7 μm 4.6 X 100mm; 流量 0.8mL/分; 溶媒A(100/0.1 水/ギ酸)、溶媒B(100 アセトニトリル); 勾配: 0.3分まで5% B 保持、0.3分から2分まで5 ~ 95% B、4.8分まで95% B 保持、4.8分から5.4分まで95 ~ 5% B、次に6.5分まで5% B 保持。あるいは、カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1 X 50mm; 流量 0.5mL/分; 溶媒A(0.1%ギ酸/水)、溶媒B(アセトニトリル); 勾配: 0.2分間5% B 保持、0.2分から2.0分まで5 ~ 95% B、3.1分まで95% B 保持、次に3.5分時点で5% B。

【 0 3 4 9 】

以下の実施例および本明細書の他の箇所において使用される略語は以下の通りである。

DIEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF N,N-ジメチルホルムアミド
DMA N,N-ジメチルアセトアミド
DMSO ジメチルスルホキシド
DEAD アゾジカルボン酸ジエチル
EA 酢酸エチル
IPA イソプロピルアルコール
IPE ジ-イソプロピルエーテル
MeCN アセトニトリル
THF テトラヒドロフラン
m-CPBA 3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸
DCM ジクロロメタン
LC/MS 液体クロマトグラフィー質量分析
MeOH メタノール
MS 質量分析
PE 石油エーテル
NMP N-メチルピロリジノン
NMR 核磁気共鳴
ppm 百万分率
TEA トリエチルアミン

【 0 3 5 0 】

生物学的アッセイ

本出願の化合物の生物活性を、当技術分野において公知の方法およびアッセイによって評価することができる。GLP1R cAMPアッセイおよびヒトGLP-1活性アッセイなどの例示的な方法が実施例に記載されている。

【 0 3 5 1 】

また、本出願の化合物は、公知の小分子GLP-1受容体アゴニストに比べて好ましい薬物動態特性および/または肝薬物トランスポーター(例えばOATP1B1、OATP1B3)に対する活性プロファイルを有する。これらの特性は、当技術分野において利用可能な方法およびアッセイ、例えば本明細書に記載および/または例示されている方法およびアッセイにより評価可能である。

【 0 3 5 2 】

本化合物を使用する方法

本出願の化合物は、GLP-1受容体を調節する(例えば活性化または刺激する)ために有用である。したがって、本出願の化合物は、糖尿病および肥満などの代謝疾患、心血管疾患、NASHなどの肝疾患、腎疾患、神経変性疾患、ならびにGLP-1受容体の調節に関連する他の疾患または障害を含む、GLP-1受容体に関連する疾患または障害の処置に有用である。例えば、GLP-1受容体に関連する疾患または障害としては、糖尿病(インスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)またはインスリン依存型糖尿病(1型糖尿病))、糖尿病性合併症、肥満、耐糖能異常、過体重状態、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、心筋梗塞および狭心症などの冠動脈心疾患、うっ血性心不全、不整脈、脳梗塞、

10

20

30

40

50

脳卒中、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの肝疾患、認知症、パーキンソン病、ならびに糖尿病性腎疾患が挙げられるがそれに限定されない。

【0353】

「糖尿病」とは、適切な血糖値を体内で維持できないことにより、グルコースを生成および使用するための代謝が不完全になる、状況または疾患のことであり、インスリン依存型糖尿病(1型糖尿病)およびインスリン非依存型糖尿病(2型糖尿病)を包含する。

【0354】

「認知症」としては例えばアルツハイマー病、血管性認知症、および糖尿病性認知症が挙げられる。

【0355】

「糖尿病性合併症」とは、糖尿病または高血糖が引き起こす合併症のことであり、ケトアシドーシス、感染性疾患(例えば皮膚感染症、軟部組織感染症、胆道系感染症、呼吸器系感染症、尿路感染症)、細小血管症(例えば腎症、網膜症)、神経障害(例えば感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害)、および壊疽が挙げられる。主要な糖尿病性合併症としては糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、および糖尿病性神経障害が挙げられる。

【0356】

肝疾患(例えばGLP-1受容体に関連する肝疾患)としてはNASH、NAFLD、肝炎、肝線維症、肝硬変、自己免疫性肝疾患、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、自己免疫性胆管炎、およびアルコール性肝疾患が挙げられるがそれに限定されない。

【0357】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体の調節(例えばGLP-1受容体の活性化または刺激)に関連する疾患または障害を処置、予防、阻害、または除去する方法に関する。本方法は、GLP-1受容体の調節に関連する疾患または障害の処置を必要とする対象に、有効量の本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)の薬学的組成物を投与する段階を含む。一態様では、GLP-1受容体媒介障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

【0358】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体を調節する方法であって、その必要がある対象に、治療有効量の本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法に関する。一態様では、GLP-1受容体を調節することはGLP-1受容体を活性化することである。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

【0359】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体媒介疾患または障害を処置する方法における使用のための、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。一態様では、GLP-1受容体媒介障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

【0360】

別の局面では、本出願は、GLP-1受容体媒介疾患または障害を処置する方法における使用のための、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任

10

20

30

40

50

意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物に関する。一態様では、GLP-1受容体媒介障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

【0361】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体を調節することにおける使用のための、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。一態様では、GLP-1受容体を調節することはGLP-1受容体を活性化または刺激することである。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

10

【0362】

別の局面では、本出願は、GLP-1受容体を調節することにおける使用のための、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物に関する。一態様では、GLP-1受容体を調節することはGLP-1受容体を活性化または刺激することである。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

【0363】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体媒介疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の使用に関する。一態様では、GLP-1受容体媒介障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

20

【0364】

別の局面では、本出願は、GLP-1受容体媒介疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物の使用に関する。一態様では、GLP-1受容体媒介障害は本明細書に記載の疾患または障害である。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

30

【0365】

本出願の別の局面は、GLP-1受容体を調節するための医薬の製造における、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の使用に関する。一態様では、GLP-1受容体を調節することはGLP-1受容体を活性化または刺激することである。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

【0366】

別の局面では、本出願は、GLP-1受容体を調節するための医薬の製造における、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の薬学的組成物の使用に関する。一態様では、GLP-1受容体を調節することはGLP-1受容体を活性化または刺激することである。いくつかの態様では、GLP-1受容体は野生型GLP-1受容体である。他の態様では、GLP-1受容体は変異GLP-1受容体である。

40

【0367】

本出願の開示される化合物を、対象において障害を処置もしくは予防するために、かつ/またはその進行を予防するために有効な量で投与することができる。

【0368】

50

本出願の化合物を、1つもしくは複数の治療剤との併用療法(薬学的組み合わせ)、または1つもしくは複数の治療様式、例えば非薬物療法との併用療法において、治療有効量で投与することができる。例えば、他の抗増殖物質、抗がん物質、免疫調節物質、または抗炎症物質との相乗効果が生じうる。いくつかの態様では、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物)を、抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、心血管疾患を処置するための剤、肝疾患を処置するための剤、肺疾患を処置するための剤、腎疾患を処置するための剤、眼疾患を処置するための剤、皮膚疾患を処置するための剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための剤、糖尿病を処置するための剤、および免疫不全障害を処置するための剤より選択されるさらなる治療剤との組み合わせで投与する。本出願の化合物が他の治療薬との組み合わせで投与される場合、同時投与される化合物の投与量は、当然、使用される同時投与薬の種類、使用される特定の薬物、処置される状態などに応じて変動する。

10

【0369】

併用療法は、本化合物を、他の生物活性成分(抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、心血管疾患を処置するための剤、肝疾患を処置するための剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための剤、糖尿病を処置するための剤、免疫不全障害を処置するための剤、および疼痛を処置するための剤などであるがそれに限定されない)ならびに非薬物療法(手術または放射線処置などであるがそれに限定されない)とのさらなる組み合わせで投与することを含む。例えば、本出願の化合物を他の薬学的に有効な化合物との組み合わせで、好ましくは本出願の化合物の効果を向上させることができる化合物との組み合わせで使用することができる。本出願の化合物を、他の薬物療法もしくは処置様式と同時に(単一の製剤もしくは別々の製剤として)、またはそれに連続して投与することができる。一般に、併用療法では、1回の治療サイクルまたは治療過程の間に2つ以上の薬物を投与することを想定する。

20

【0370】

薬学的組成物

本出願はまた、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物もしくは任意の個々の化合物)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体との組み合わせで含む、薬学的組成物を提供する。

【0371】

30

「薬学的組成物」とは、対象への投与に好適な形態で本出願の化合物を含む製剤のことである。一態様では、薬学的組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、カプセル剤、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器上の単一のポンプ、またはバイアルを例えば含む種々の形態のうちのいずれかである。組成物の単位剤形中の有効成分(例えば、開示される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の製剤)の量は、有効量であり、関係する特定の処置によって変動する。当業者は、患者の年齢および状態に応じて投与量の日常的な変更を行うことが時として必要であることを認識するであろう。投与量は投与経路にも依存する。経口、肺内、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、頬側、舌下、胸膜内、くも膜下腔内、鼻腔内などを含む種々の経路が想定される。本出願の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形としては散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤、および吸入剤が挙げられる。一態様では、有効化合物は滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要な任意の保存料、緩衝剤、または噴霧剤と混合される。

40

【0372】

本明細書において使用される「薬学的に許容される」という語句は、正しい医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させての使用に適しており、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症がなく、妥当なベネフィット/リスク比に相応している、化合物、原料、組成物、担体、および/または剤形を意味する。

【0373】

50

「薬学的に許容される賦形剤」とは、一般に安全で、無毒であり、かつ生物学的にもその他の点でも望ましくないということがない薬学的組成物を調製する上で有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用およびヒトでの薬学的使用に許容される賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲において使用される「薬学的に許容される賦形剤」は、1種の当該賦形剤および2種以上の当該賦形剤の両方を含む。

【0374】

本出願の薬学的組成物は所期の投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例としては非経口投与、例えば静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口(例えば吸入)投与、経皮(局所)投与、および経粘膜投与が挙げられる。非経口適用、皮内適用、または皮下適用に使用される溶液剤または懸濁液剤は以下の成分を含みうる: 注射用水、食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤; ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤; アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤; エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤; 酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはブドウ糖などの浸透圧の調整のための剤。pHは塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調整可能である。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または多用量バイアルに封入可能である。

10

【0375】

本出願の化合物または薬学的組成物を、化学療法的処置に現在使用されている多くの周知の方法において、対象に投与することができる。選択される用量は、有効な処置を構成するために十分であるが、許容されない副作用を引き起こすほど高くないはずである。疾患状態の状況および患者の健康を、処置中、および処置後の相当な期間において注意深くモニタリングすることが好ましいはずである。

20

【0376】

本明細書において使用される「治療有効量」とは、同定された疾患もしくは状態を処置し、寛解させ、もしくは予防するか、または検出可能な治療効果もしくは調節効果を示す、薬剤の量を意味する。効果は、当技術分野において公知である任意のアッセイ法によって検出可能である。対象についての正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康; 状態の性質および程度; ならびに投与向けに選択される治療薬または治療薬の組み合わせに依存する。所与の状況での治療有効量は、臨床医の技量および判断の範囲内である日常的な実験によって決定することができる。一態様では、疾患または障害は本明細書に記載の疾患または障害である。

30

【0377】

任意の化合物について、治療有効量を最初に例えば新生細胞の細胞培養アッセイにおいて、または動物モデル、通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、もしくはブタにおいて推定することができる。また、動物モデルを、適切な濃度範囲および投与経路を決定するために使用することができる。次に、この情報を、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定するために使用することができる。治療/予防有効性および毒性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順、例えばED₅₀(集団の50%の治療有効量)およびLD₅₀(集団の50%の致死量)によって判定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比を治療指数とし、それはLD₅₀/ED₅₀比で表すことができる。大きい治療指数を示す薬学的組成物が好ましい。投与量は、使用する剤形、患者の感受性、および投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。

40

【0378】

投与量および投与は、十分なレベルの有効剤を与えるように、または所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れることができる要因としては、疾患状況の重症度、対象の全身的健康、対象の年齢、体重、および性別、食事、投与時間および投与頻度、薬物組み合わせ、反応感受性、ならびに治療に対する耐性/応答が挙げられる。長時間作用型の薬学的組成物を、特定の製剤の半減期およびクリアランス速度に応じて、3~4日に1回、週1回、または2週間に1回投与することができる。

50

【0379】

本出願の有効化合物(すなわち、本出願の化合物(例えば、本明細書に開示される任意の式の化合物または任意の個々の化合物))を含む薬学的組成物は、一般に公知の様式で、例えば通常の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥のプロセスによって製造可能である。薬学的組成物は、薬学的に使用可能な製剤に有効化合物を加工することを促進する、1つまたは複数の賦形剤および/または助剤を含む薬学的に許容される担体を使用して、通常の様式で製剤化可能である。当然、適切な製剤化は選択される投与経路に依存する。

【0380】

注射用に好適な薬学的組成物としては、滅菌水溶液剤(水溶性の場合)または水性分散液剤、および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。静脈内投与では、好適な担体として生理食塩水、静菌水、Cremophor EL(商標)(BASF、ニュージャージー州Parsippany)、またはリン酸緩衝食塩水(PBS)が挙げられる。いずれの場合でも、本組成物は滅菌されていなければならない、また、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的でなければならない。本組成物は製造条件および貯蔵条件下で安定でなければならない、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対抗するように保存されなければならない。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、ならびにその好適な混合物を例えば含む溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合における必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどで実現することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、塩化ナトリウムを本組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを本組成物に含めることでもたすことができる。

【0381】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の有効化合物を適切な溶媒中に、必要に応じて先に列挙した成分の1つまたは組み合わせと共に組み入れた後、濾過滅菌を行うことで調製可能である。一般に、分散液剤は、塩基性分散媒および上記で列挙した必要な他の成分を含む滅菌媒体に有効化合物を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌散剤の場合、調製方法としては、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥がある。

【0382】

経口組成物は、不活性希釈剤または薬学的に許容される食用担体を一般に含む。経口組成物はゼラチンカプセル剤に封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよい。治療用経口投与の目的で、有効化合物を賦形剤と共に組み入れ、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用するすることができる。また、洗口液として使用される経口組成物を流体担体を使用して調製することができる。洗口液では、流体担体中の本化合物が経口適用されて、すすがれて、吐き出されるかまたは飲み込まれる。薬学的に適合性のある結合剤および/または補助材料が組成物の一部として含まれうる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分または同様の性質の化合物のいずれかを含みうる: 結晶セルロース、トラガントゴム、もしくはゼラチンなどの結合剤; デンプンもしくは乳糖などの賦形剤; アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤; ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの潤滑剤; コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤; ショ糖もしくはサッカリンなどの甘味料; またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバーなどの香味料。

【0383】

吸入による投与では、本化合物は、好適な噴霧剤、例えば二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーから、エアロゾルスプレー剤の形

10

20

30

40

50

態で送達される。

【0384】

全身投与は経粘膜または経皮的手段によるものでもよい。経粘膜または経皮投与では、透過すべき障壁に適した浸透剤が製剤中で使用される。これらの浸透剤は当技術分野において一般に公知であり、例えば経粘膜投与では界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は経鼻スプレー剤または坐薬の使用を通じて達成可能である。経皮投与では、有効化合物は、当技術分野において一般に公知の軟膏剤、塗擦剤、ゲル剤、またはクリーム剤として製剤化される。

【0385】

有効化合物は、身体からの急速な排除に対して該化合物を保護する薬学的に許容される担体と共に、移植片およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤として調製可能である。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性・生体適合性ポリマーを使用することができる。これらの製剤の調製のための方法は当業者には明らかであろう。材料はAlza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc.から商業的に入手してもよい。リポソーム懸濁液(感染細胞を標的とするリポソームをウイルス抗原に対するモノクローナル抗体と共に含む)を薬学的に許容される担体として使用することもできる。これらは、米国特許第4,522,811号に例えば記載の、当業者に公知の方法に従って調製可能である。

【0386】

投与が容易でありかつ投与量が均一であることから、単位剤形で経口または非経口組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書において使用される単位剤形とは、処置される対象用の単位剤形として適した物理的に分離された単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生成するように計算される所定量の有効化合物と所要の薬学的担体との組み合わせを含む。本出願の単位剤形の規格は、有効化合物の独自の特性および実現すべき特定の治療効果により決定づけられかつそれに直接依存する。

【0387】

治療用途では、本出願に従って使用される薬学的組成物の投与量は、選択される投与量に影響を与える要因のなかでも特に、剤、レシピエント患者の年齢、体重、および臨床の状態、ならびに治療を実行する臨床医または開業医の経験および判断に応じて変動する。投与量は1日当たり約0.01mg/kg～1日当たり約5000mg/kgの範囲でありうる。薬剤の有効量とは、臨床医または他の認定観察者によって認められる客観的に同定可能な改善を実現する量のことである。本明細書において使用される「投与量が有効な様式(dosage effective manner)」という用語は、対象または細胞において望ましい生物学的効果を生成する有効化合物の量を意味する。

【0388】

薬学的組成物を投与用説明書と共に容器、パック、またはディスペンサーに収容することができる。

【0389】

本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作り出すことで修飾された、本出願の化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、などが挙げられるがそれに限定されない。薬学的に許容される塩としては、無毒の無機酸または有機酸から例えば形成される親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、これらの通常は無毒の塩としては、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサルニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸(hydrabamic)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイ

10

20

30

40

50

ン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸(napsylic)、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸(salicyclic)、ステアリン酸、塩基性酢酸(subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および一般に生じるアミン酸、例えばグリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどより選択される無機酸および有機酸に由来する塩が挙げられるがそれに限定されない。

【0390】

薬学的に許容される塩の他の例としてはヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本出願はまた、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基に配位する場合に形成される塩を包含する。

【0391】

薬学的に許容される塩に対するすべての言及が、同じ塩の本明細書において定義される溶媒付加形(溶媒和物)または結晶形(多形)を含むことを理解すべきである。

【0392】

また、本出願の化合物をエステル、例えば薬学的に許容されるエステルとして調製することができる。例えば、化合物中のカルボン酸官能基をその対応するエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、または他のエステルに変換することができる。また、化合物中のアルコール基をその対応するエステル、例えば酢酸エステル、プロピオン酸エステル、または他のエステルに変換することができる。

【0393】

また、本出願の化合物をプロドラッグ、例えば薬学的に許容されるプロドラッグとして調製することができる。「プロ-ドラッグ(pro-drug)」および「プロドラッグ(prodrug)」という用語は、本明細書において互換的に使用され、有効親薬物をインビボで放出する任意の化合物を意味する。プロドラッグが薬剤の数多くの望ましい性質(例えば溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など)を強化することが知られていることから、本出願の化合物をプロドラッグ形態で送達することができる。したがって、本出願は、本明細書で特許請求される化合物のプロドラッグ、それを送達する方法、およびそれを含有する組成物を網羅するように意図されている。「プロドラッグ」は、当該のプロドラッグを対象に投与する際に本出願の有効親薬物をインビボで放出する、任意の共有結合担体を含むように意図されている。本出願におけるプロドラッグは、修飾が日常的操作でまたはインビボで開裂して親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグとしては、インビボで開裂して遊離ヒドロキシル基、遊離アミノ基、遊離スルフヒドリル基、遊離カルボキシ基、または遊離カルボニル基をそれぞれ形成する任意の基に、ヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基、またはカルボニル基が結合した、本出願の化合物が挙げられる。

【0394】

プロドラッグの例としては、本出願の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル(例えば酢酸エステル、ジアルキルアミノ酢酸エステル、ギ酸エステル、リン酸エステル、硫酸エステル、および安息香酸エステル誘導体)ならびにカルバメート(例えばN,N-ジメチルアミノカルボニル)、カルボキシル官能基のエステル(例えばエチルエステル、モルホリノエタノールエステル)、アミノ官能基のN-アシル誘導体(例えばN-アセチル)、N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、およびエナミノン、ケトン官能基およびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタール、およびエノールエステル、などが挙げられるがそれに限定されない。Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (198

10

20

30

40

50

5)を参照。

【0395】

本化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、代謝産物、多形、類似体、もしくは誘導体は、経口投与、経鼻投与、経皮投与、肺内投与、吸入投与、頬側投与、舌下投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、直腸投与、胸膜内投与、くも膜下腔内投与、および非経口投与される。一態様では、本化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は経口投与される。当業者は、特定の投与経路に関する利点を認識するであろう。

【0396】

本化合物を利用する投与レジメンは、患者の種類、種、年齢、体重、性別、および医学的状態；処置される状態の重症度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに使用される特定の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を含む、種々の要因に従って選択される。通常の技量を有する医師または獣医は、状態を予防するか、状態に対抗するか、または状態の進行を停止させるために必要な薬物の有効量を容易に決定および処方することができる。

【0397】

本出願の開示される化合物の製剤化および投与用の技術はRemington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)に見ることができる。一態様では、本明細書に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、または互変異性体は、薬学的製剤中で、薬学的に許容される担体または希釈剤との組み合わせで使用される。好適な薬学的に許容される担体としては不活性固体充填剤または不活性希釈剤、および滅菌水溶液または滅菌有機溶液が挙げられる。本化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体は、当該の薬学的組成物中に、本明細書に記載の範囲の所望の投与量を与えるために十分な量で存在する。

【0398】

本明細書において使用されるすべてのパーセントおよび比率は、別途指示がない限り重量比である。本出願の他の特徴および利点は、異なる実施例から明らかになる。提示される実施例は、本出願を実施する上で有用な異なる成分および方法論を示す。実施例は、特許請求される本出願を限定するものではない。当業者は、本出願に基づいて、本出願を実施するために有用な他の成分および方法論を同定および使用することができる。

【実施例】

【0399】

本出願を下記の実施例および合成スキームによってさらに説明するが、これらは、本出願の真意または範囲を本明細書に記載される特定の手順に限定するものと解釈されるべきではない。実施例が特定の態様を例示するために示されることが、および、実施例が本出願の範囲を限定するようには意図されていないことを理解すべきである。さらに、本出願の様々な他の態様、修正、および等価物が利用可能であり、それらが本出願の真意および/または添付の特許請求の範囲を逸脱することなく当業者に連想されうるということを理解すべきである。

【0400】

実施例1

中間体1の合成



【0401】

10

20

30

40

50

工程1: 1-B

1-A(20.0g、0.16mol)のMeCN(500mL)溶液にNBS(31.3g、0.176mol)を10 で数回に分けて加えた。得られた混合物を25 に昇温させ、30分間攪拌した。10 に冷却後、反応混合物中に飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(500mL)をゆっくりと加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(300mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層を水(100mL \times 3)およびブライン(100mL \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これを石油エーテルで洗浄して1-B(19.2g、収率58.88%)を得た。MS: $m/z = 204$ ($M + 1$)。

【0402】

工程2: 1-C

1-B(19.2g、89.3mmol)のAcOH(600mL)溶液に NaNO_2 (7.39g、107mmol)を10 で加えた。混合物を25 で4時間攪拌した。10 に冷却後、反応混合物にNaOH水溶液(50% w/w)を $\text{pH} = 7 \sim 8$ になるまでゆっくりと加えた。水層を酢酸エチル(500mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層を水(100mL \times 3)およびブライン(100mL \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル中9%ジクロロメタン)で精製して1-C(9.2g、収率45.47%)を得た。MS: $m/z = 215$ ($M + 1$)。

【0403】

工程3: 中間体1

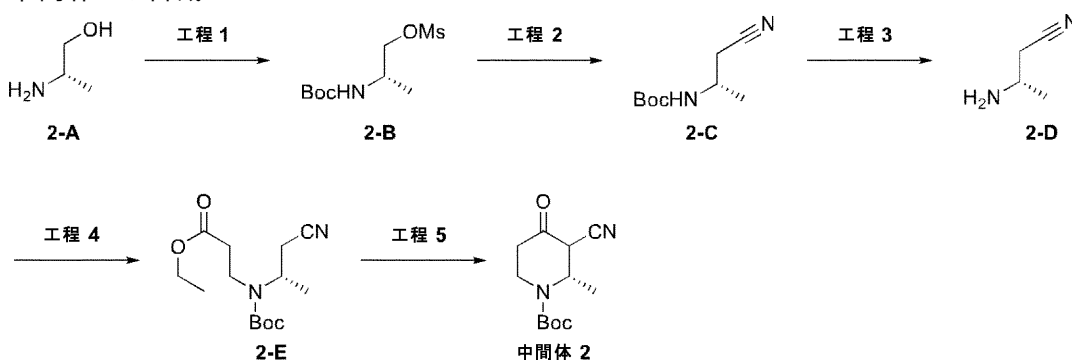
1-C(9.2g、42.0mmol)のDMF(50mL)溶液に $t\text{-BuOK}$ (4.7g、42.0mmol)を0 で加えた。得られた混合物を25 で40分間攪拌した。 CH_3I (3.1mL、50.3mmol)を0 で滴下した。25 で18時間攪拌後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液(200mL)で反応停止させ、水層を酢酸エチル(300mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液(100mL \times 3)、水(100mL \times 3)、およびブライン(100mL \times 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル中25%石油エーテル)で精製して中間体1(5.5g、収率56.12%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H) ppm; MS: $m/z = 229$ ($M + 1$)。

【0404】

実施例2

中間体2の合成



【0405】

工程1: 2-B

2-A(28.23g、0.375mol)の酢酸エチル(200mL)中攪拌混合物に $(\text{Boc})_2\text{O}$ (86.13g、0.395mol)の酢酸エチル(200mL)溶液を0 で30分間滴下した。次にTMEDA(59.6mL、0.395mol)の酢酸エチル(50mL)溶液を0 で滴下した。次にMsCl(30.6mL、0.395mol)を0 で46分かけて滴下した。反応混合物を0 で3.2時間攪拌した。濾過後、濾液を約半

量に濃縮し、ヘキサン(800mL)に注ぎ、0 で2時間攪拌した。濾過後に2-B(79.6g、収率83.9%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm; MS: $m/z = 254$ ($M+1$).

【 0 4 0 6 】

工程2: 2-C

シアン化ナトリウム(47.2g、0.407mol)のDMF(500mL)中攪拌混合物にTBAB(10.2g、31.3mmol)を加え、35 で2時間攪拌した。次に2-B(79.6g、0.313mol)を加え、さらに48時間攪拌した。水(500mL)を加え、水層を酢酸エチル(1000mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して2-C(43g、収率74%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (dd, $J=11.8, 6.0$ Hz, 3H) ppm; MS: $m/z = 185$ ($M+1$).

【 0 4 0 7 】

工程3: 2-D

2-C(43g、0.232mol)のTHF(500mL)中混合物にメタンスルホン酸(37.6mL、0.580mol)を0 で加え、20分間攪拌した。反応混合物を65 に加熱し、3時間攪拌した。次に反応混合物を25 に冷却し、濾過した。ケーキをDCM(200mL)に溶解させ、混合物を炭酸ナトリウム水溶液およびNaOH(6M)でpH約13に調整した。分離後、水層をDCM(300mL \times 3)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して2-D(10.1g、収率51%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.39 - 3.26 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm; MS: $m/z = 85$ ($M+1$).

【 0 4 0 8 】

工程4: 2-E

2-D(10.1g、120.2mmol)のエタノール(60mL)溶液にアクリル酸エチル(14.4g、144.2mmol)および Et_3N (20mL、144.2mmol)を加えた。反応溶液を70 で3時間加熱した。25 に冷却後、N-メチルピペラジン(4mL、36.1mmol)および $(\text{Boc})_2\text{O}$ (33.1mL、144.2mmol)を加え、25 で14時間攪拌した。水(100mL)を加え、水層をトルエン(100mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して2-E(34.1g、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 285$ ($M+1$).

【 0 4 0 9 】

工程5: 中間体2

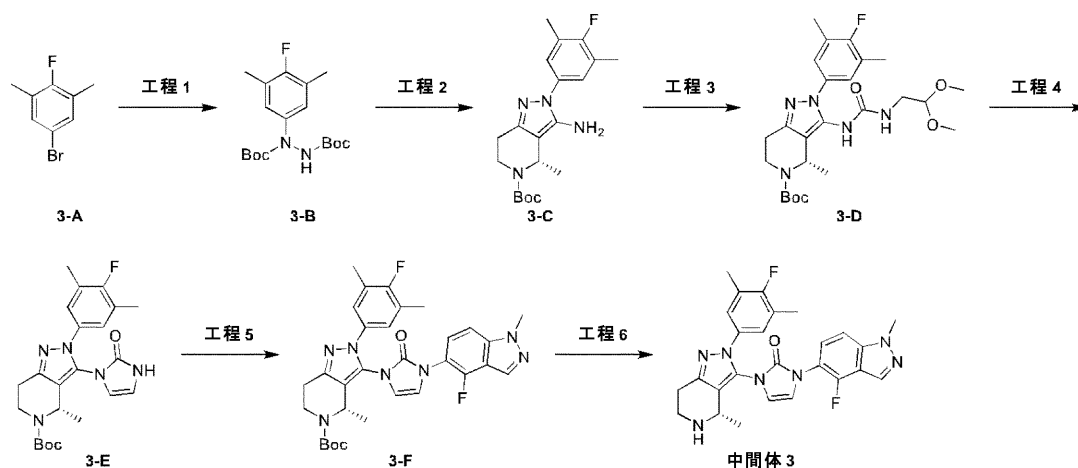
2-E(34.1g)のTHF(500mL)中混合物にt-BuOK(13.5g、120.2mmol)を25 で加え、2時間攪拌した。2N HCl(90mL)を加え、30分間攪拌した。反応溶液を水(500mL)で希釈し、酢酸エチル(500mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 20/1)で精製して中間体2(9.2g、収率32%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.17 - 4.97 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.35 - 1.31 (m, 3H) ppm; MS: $m/z = 329$ ($M+1$).

【 0 4 1 0 】

実施例3

中間体3の合成



【 0 4 1 1 】

工程 1: 3-B

3-A(2g、9.85mmol)のTHF(20mL)溶液にn-BuLi(2.5M、3.94mL、9.85mmol)を-78℃で加えた。反応混合物を-70℃で1時間攪拌した。ジ-tert-ブチル-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(2.27g、9.85mmol)を加え、反応混合物を-40℃で30分間攪拌し、25℃にさらに2時間昇温させた。NH₄Cl水溶液(50mL)を加え、水層を酢酸エチル(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム(PE/EA = 10/1)で精製して3-B(2.58g、収率74%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 - 6.92 (m, 2H), 2.22 (s, 6H),

1.53 - 1.46 (m, 18H) ppm; MS: m/z = 439 (M-1).

【 0 4 1 2 】

工程 2: 3-C

3-B(2.58g、7.29mmol)のNMP(20mL)溶液にメタンスルホン酸(1.40g、14.58mmol)を加えた。反応混合物を80℃に加熱し、12時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物をトルエン(20mL)に注ぎ、pHをK₂CO₃水溶液で約9に調整した。有機層を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次に、有機層中に中間体2(1.73g、7.29mmol)およびピリジン塩酸塩(84.3mg、0.73mmol)を加え、得られた混合物を90℃で1時間加熱した。反応混合物を水(40mL)に注ぎ、pHをNaOH水溶液で約9に調整し、酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(PE/EA = 4/1)で精製して3-C(1.80g、収率66%)を得た。MS: m/z = 375 (M + 1)。

【 0 4 1 3 】

工程 3: 3-D

N-(2,2-ジメトキシエチル)イミダゾール-1-カルボキサミド(1.29g、6.47mmol)および3-C(2.2g、5.88mmol)のDMA(30mL)溶液にt-BuOK(1.98g、17.65mmol)を25℃で加えた。反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を水(80mL)に注ぎ、酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。有機層をブライン(50mLx3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(DCM/EA = 3/1)で精製して3-D(1.34g、収率45%)を得た。MS: m/z = 506 (M + 1)。

【 0 4 1 4 】

工程 4: 3-E

3-D(1.29g、2.55mmol)のTHF(20mL)溶液にメタンスルホン酸(196mg、2.04mmol)を加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。次に反応混合物を冷却し、pHをK₃PO₄水溶液で約9に調整した。反応混合物にBoc₂O(222.7mg、1.02mmol)を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。次に反応混合物を水(40mL)に注ぎ、酢酸エチル(30mLx3)

で抽出した。有機層をブライン(20mLx3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムで精製して3-E(729mg、収率65%)を得た。MS: $m/z = 442 (M + 1)$ 。

【 0 4 1 5 】

工程5: 3-F

3-E(700mg、1.59mmol)、中間体1(727mg、3.17mmol)、(1S,2S)-(+)-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(112.7mg、0.79mmol)、および K_2CO_3 (657mg、4.76mmol)のNMP(15mL)溶液にCuI(60.5mg、0.32mmol)を加えた。反応混合物をアルゴン下、130 で3時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水(40mL)に注ぎ、酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。有機層をブライン(20mLx3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して3-F(774mg、収率82.6%)を得た。MS: $m/z = 590 (M + 1)$ 。

10

【 0 4 1 6 】

工程6: 中間体3

3-F(400mg、678.39 μ mol)のDCM(3mL)溶液にHCl/ジオキサン(4M、3mL)を25 で加えた。反応混合物を25 で2時間攪拌した。過剰の溶媒を減圧除去して粗生成物である中間体3(396mg、HCl塩)を得た。MS: $m/z = 490 (M + 1)$ 。

【 0 4 1 7 】

実施例4

中間体4～7の合成

20

表1の中間体4～7を中間体3の手順に従って作製した。

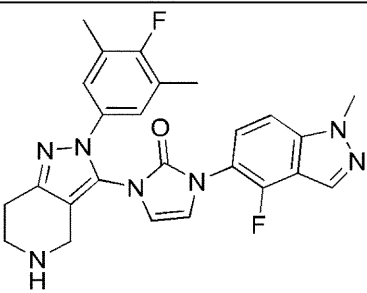
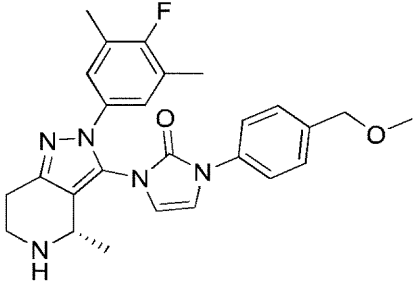
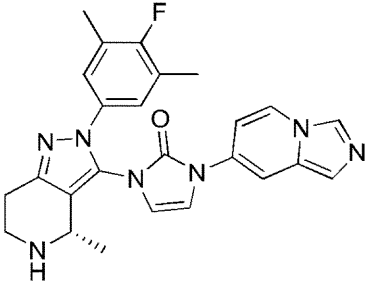
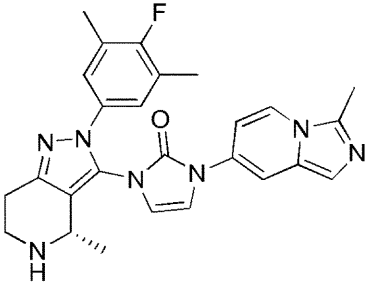
【 0 4 1 8 】

(表 1)

30

40

50

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 4		MS: m/z = 476.0 (M + 1)
中間体 5		MS: m/z = 462.2 (M + 1)
中間体 6		MS: m/z = 458.2 (M + 1)
中間体 7		MS: m/z = 472.2 (M + 1)

【 0 4 1 9 】

実施例5

中間体8の合成

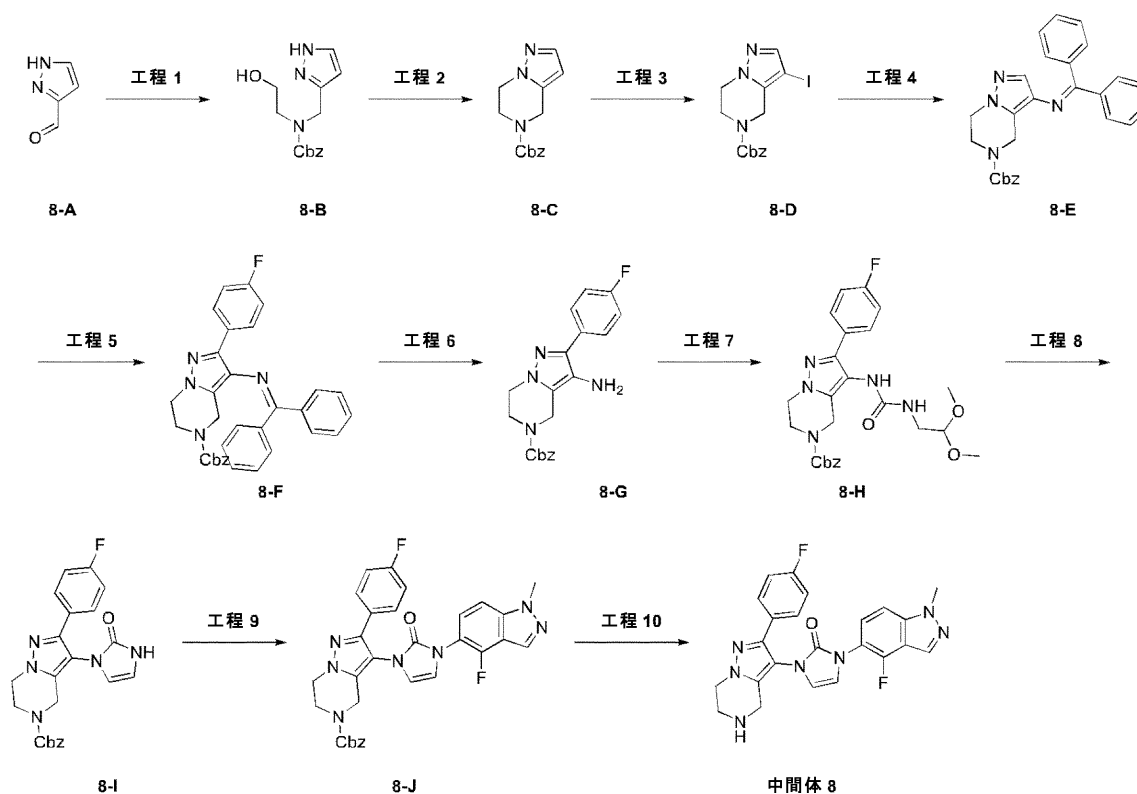
10

20

30

40

50



10

20

【 0 4 2 0 】

工程 1: 8-B

8-A(10g、104.07mmol)のメタノール(60mL)溶液に2-アミノエタノール(7.63g、124.89mmol)を加え、1時間攪拌した。次に水素化ホウ素ナトリウム(4.72g、124.89mmol)を0 でゆっくりと加えた。得られた混合物をさらに1時間攪拌した後、水(100mL)に注ぎ、それにクロロギ酸ベンジル(21.29g、124.80mmol)を滴下した。得られた混合物をさらに2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して8-B(16g、収率55.88%)を得た。

30

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 5H), 6.20 (d, *J* = 52.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H).

【 0 4 2 1 】

工程 2: 8-C

8-B(15g、54.49mmol)およびトリフェニルホスフィン(42.87g、163.46mmol)のTHF(200mL)溶液にジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(25.52g、110.8mmol)のTHF(200mL)溶液を0 で滴下した。得られた混合物を16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をDCM(50mL)およびTFA(30mL)に再溶解させた。0.5時間攪拌後、混合物を濃縮し、DCM(100mL)に再溶解させ、飽和NaHCO₃でpH 7 ~ 8に塩基性化した。分離後、有機層をブライン(50mL)で洗浄し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をDCM(30mL)に溶解させ、白色析出物が形成されるまで石油エーテルを加えた。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して8-C(10g、38.87mmol、収率71.33%)を得た。

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (bs, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 6.09 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H); MS: m/z = 257.9 ($M + 1$).

【 0 4 2 2 】

工程3: 8-D

8-C (6g、23.32mmol)のMeCN(150mL)溶液にNIS(7.87g、34.98mmol)のMeCN(150mL)溶液を0 で滴下した。混合物を16時間攪拌した後、水(100mL)に注ぎ、酢酸エチル(100mL \times 2)で抽出した。一緒にした有機層を飽和 Na_2SO_3 溶液(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、濃縮して8-D(8.2g、収率91.76%)を得た。MS: m/z = 383.6 ($M + 1$)。 10

【 0 4 2 3 】

工程4: 8-E

8-D(8g、20.88mmol)、ジフェニルメタンイミン(7.57g、41.76mmol)、カリウムtert-ブトキシド(7.03g、62.63mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.91g、2.09mmol)、およびキシントホス(2.42g、4.18mmol)のトルエン(100mL)中混合物を攪拌し、16時間還流させた。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 15/1)で精製して1,1-ジフェニル-N-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)メタンイミン(3.3g)を得た。 20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H); MS: m/z = 302.9 ($M + 1$).

この中間体をDCM(100mL)に溶解させ、TEA(3.3g、32.7mmol)を加えた後、クロロギ酸ベンジル(2g、11.7mmol)を滴下した。1時間攪拌後、混合物をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して8-E(3.9g、収率42.79%)を得た。MS: m/z = 436.7 ($M + 1$)。 30

【 0 4 2 4 】

工程5: 8-F

8-E(2.16g、4.95mmol)、1-ブロモ-4-フルオロ-ベンゼン(1.73g、9.90mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (333.29mg、1.48mmol)、1,10-フェナントリン(891.73mg、4.95mmol)、および Cs_2CO_3 (4.84g、14.85mmol)のトルエン(50mL)中混合物を140 で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して8-F(280mg、収率10.66%)を得た。MS: m/z = 558.7 ($M + 1$)。 40

【 0 4 2 5 】

工程6: 8-G

8-F(160mg、301.55 μmol)の酢酸エチル(2mL)溶液にHCl/ジオキサン(4M、2mL)を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(10mL)および飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)で希釈した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して8-G(110mg、収率99.56%)を得た。MS: m/z = 367.2 ($M + 1$)。 40

【 0 4 2 6 】

工程7: 8-H

トリホスゲン(90mg、300.23 μmol)のTHF(10mL)溶液に8-G(110mg、300.23 μmol)のTHF(5mL)溶液を0 で加えた後、TEA(152mg、1.50mmol)のTHF(5mL)溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。次に2,2-ジメトキシエタンアミン(158mg、1.50mmol)のTHF(5mL)溶液を0 で加えた。反応混合物をさらに1時間攪拌した。混合物をブライン(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して8- 50

H(140mg、収率93.73%)を得た。MS: $m/z = 497.7 (M + 1)$ 。

【0427】

工程8: 8-I

8-H(140mg、281.40 μmol)のDCM(2mL)溶液にHCl/ジオキサン(4M、1mL)を加えた。得られた混合物を2時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(10mL)およびDCM(10mL)で希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC(PE/EA = 1/2)で精製して8-I(105mg、収率86.09%)を得た。MS: $m/z = 434.2 (M + 1)$ 。

【0428】

工程9: 8-J

8-I(105mg、242.25 μmol)、中間体1(83mg、363.38 μmol)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(34mg、242.25 μmol)、CuI(46mg、242.25 μmol)、および K_2CO_3 (100mg、726.75 μmol)のジオキサン(5mL)中混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して8-J(55mg、収率39.04%)を得た。MS: $m/z = 582.1 (M + 1)$ 。

【0429】

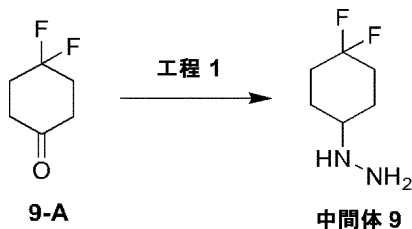
工程10: 中間体8

8-J(55mg、94.57 μmol)のDCM(2mL)溶液に三塩化ホウ素のDCM(2mL、1M)溶液を0℃で加え、得られた混合物を2時間攪拌した。反応液をMeOH(2mL)で反応停止させ、飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)およびDCM(10mL)で希釈した。分離後、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して中間体8(45mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 448.2 (M + 1)$ 。

【0430】

実施例6a

中間体9の合成



9-A(7.83g、58.38mmol)、tert-ブチル N-アミノカルバメート(7.72g、58.38mmol)、およびヘキサン(100mL)の混合物を1時間攪拌して還流させた。白色固体を濾過し、ヘキサンで洗浄した。この固体に1MボランTHF溶液(58.35mL)を加えて透明混合物を得て、水素の発生が停止するまでこれを室温で攪拌した。6M HCl(58.35mL)を加え、混合物を45分間加熱して還流させた。混合物を減圧濃縮し、THFで洗浄して中間体9(9.36g、収率99%、HCl塩)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.15 (bs, 5H), 3.09 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 4H), 1.94 - 1.72 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); MS: $m/z = 151.0 (M + 1)$ 。

【0431】

実施例6b

中間体10の合成

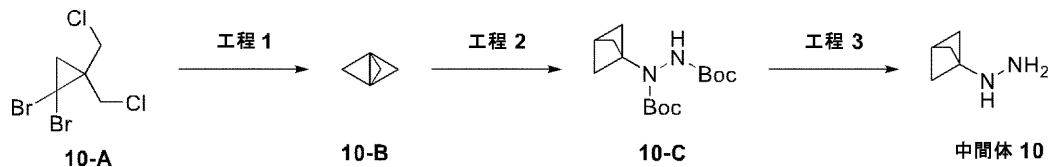
10

20

30

40

50



【 0 4 3 2 】

工程 1: 10-B

500mL三つ口RBF(窒素ライン、温度計、および添加漏斗が取り付けられた)中の10-A(20g、67.38mmol)のペンタン(15mL)およびジエチルエーテル(3mL)中撹拌冷却混合物(-50℃)にメチルリチウム-臭化リチウム複合体のエーテル溶液(1M、161.72mL)をゆっくりと加えた。添加が完了した後、混合物を0℃に昇温させた。2時間後、-78℃浴中で添加漏斗を200mL RBFが取り付けられた蒸留ヘッドに交換した。真空を系にゆっくりと適用し、留出物を収集した。10-B(130mL、約0.3M)のジエチルエーテル溶液を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.93 (s, 6H).

【 0 4 3 3 】

工程 2: 10-C

窒素雰囲気下、 $\text{Mn}(\text{dpm})_3$ (435.41mg、720.0 μmol)をイソプロパノール(200mL)に溶解させ、0℃に冷却した。フェニルシラン(3.90g、36.0mmol)およびtert-ブチル (NE)-N-tert-ブトキシカルボニルイミノカルバメート(12.43g、54.0mmol)のDCM(200mL)溶液を加えた後、10-B(0.3M、120mL)のエーテル/ペンタン溶液を加えた。得られた混合物を0℃で21時間撹拌した。反応液を水(200mL)およびブライン(500mL)の添加により反応停止させた。混合物を5分間撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(PE/EA = 10/1)で精製して10-C(8.3g、収率77.27%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.40 (s, 18H).

【 0 4 3 4 】

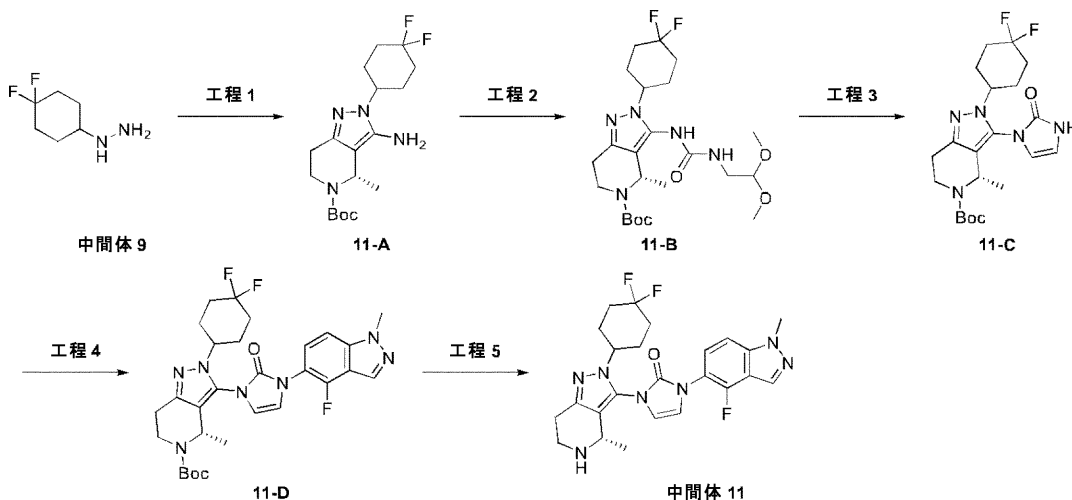
工程 3: 中間体 10

10-C(8.3g、27.82mmol)のDCM(20mL)溶液にHCl/ジオキサン(4M、69.54mL)を25℃で加えた。反応液を25℃で16時間撹拌した。濾過後、固体を収集し、乾燥させて中間体 10(3.3g、収率69.35%、HCl塩)を得た。

【 0 4 3 5 】

実施例 7

中間体 11 の合成



10

20

30

40

50

【 0 4 3 6 】

工程1: 11-A

中間体2(1.2g、5.04mmol)のエタノール(11mL)溶液に中間体9(1.12g、5.04mmol)およびHCl(2M、4mL)を25℃で加えた。得られた混合物を50℃に昇温させ、1時間攪拌した。混合物を飽和K₂CO₃水溶液で反応停止させ、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをDCM/MeOH = 20/1で溶離するcombiフラッシュで精製して11-A(0.998g、収率53%)を得た。MS: m/z = 371.0 (M + 1)。

【 0 4 3 7 】

工程2: 11-B

トリホスゲン(480mg、1.62mmol)のTHF(66mL)溶液に11-A(600mg、1.62mmol)およびトリエチルアミン(819mg、8.1mmol)を加えた。得られた混合物を室温に昇温させ、1時間攪拌した。次に反応液を0℃に冷却し、2,2-ジメトキシエタンアミン(851mg、8.1mmol)を加え、混合物を室温に昇温させ、さらに3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して11-B(1.46g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 501.8 (M + 1)。

【 0 4 3 8 】

工程3: 11-C

11-B(1.36g)のDCM(14mL)溶液にHClジオキサン溶液(4M、7.46mL)を加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。次に反応混合物をNaOH水溶液でpH約10に調整した。Boc₂O(710mg、3.25mmol)を加え、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)に注ぎ、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。有機層をブライン(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(DCM/メタノール = 20/1)で精製して11-C(378mg、収率31%)を得た。MS: m/z = 437.8 (M + 1)。

【 0 4 3 9 】

工程4: 11-D

中間体1(275.37mg、1.20mmol)、11-C(338mg、1.0mmol)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(342.02mg、2.40mmol)、およびCuI(228.97mg、1.20mmol)のジオキサン(17mL)溶液にK₂CO₃(332.33mg、2.40mmol)を加えた。反応混合物をアルゴン下、100℃で16時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して残渣を得て、これをcombiフラッシュ(DCM/メタノール = 20/1で溶離)で精製して11-D(309mg、収率52%)を得た。MS: m/z = 585.7 (M + 1)。

【 0 4 4 0 】

工程5: 中間体11

11-D(309mg、0.527mmol)とHClジオキサン溶液(4M、10.55mL)との混合物を0.5時間攪拌した。溶媒を減圧除去して中間体11(250mg、収率97%)を得た。MS: m/z = 485.8 (M + 1)。

【 0 4 4 1 】

実施例8

中間体12～16の合成

表2の中間体12～16を中間体11の手順に従って作製した。

【 0 4 4 2 】

(表2)

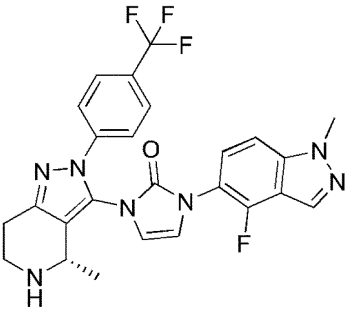
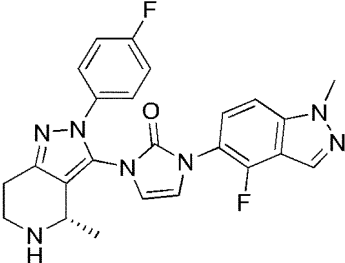
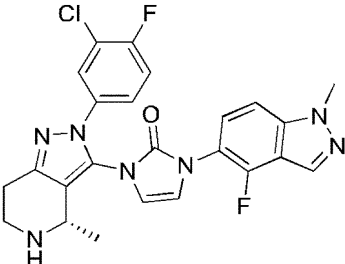
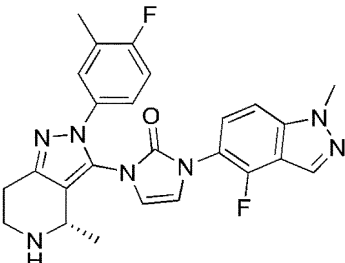
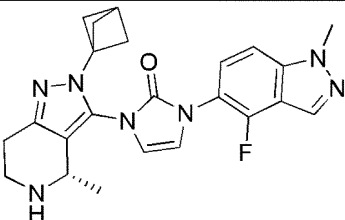
10

20

30

40

50

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 12		MS: m/z = 512.2 (M + 1).
中間体 13		MS: m/z = 462.2 (M + 1).
中間体 14		MS: m/z = 496.1 (M + 1).
中間体 15		MS: m/z = 476.2 (M + 1).
中間体 16		MS: m/z = 433.9 (M + 1).

【 0 4 4 3 】

実施例9

中間体17の合成

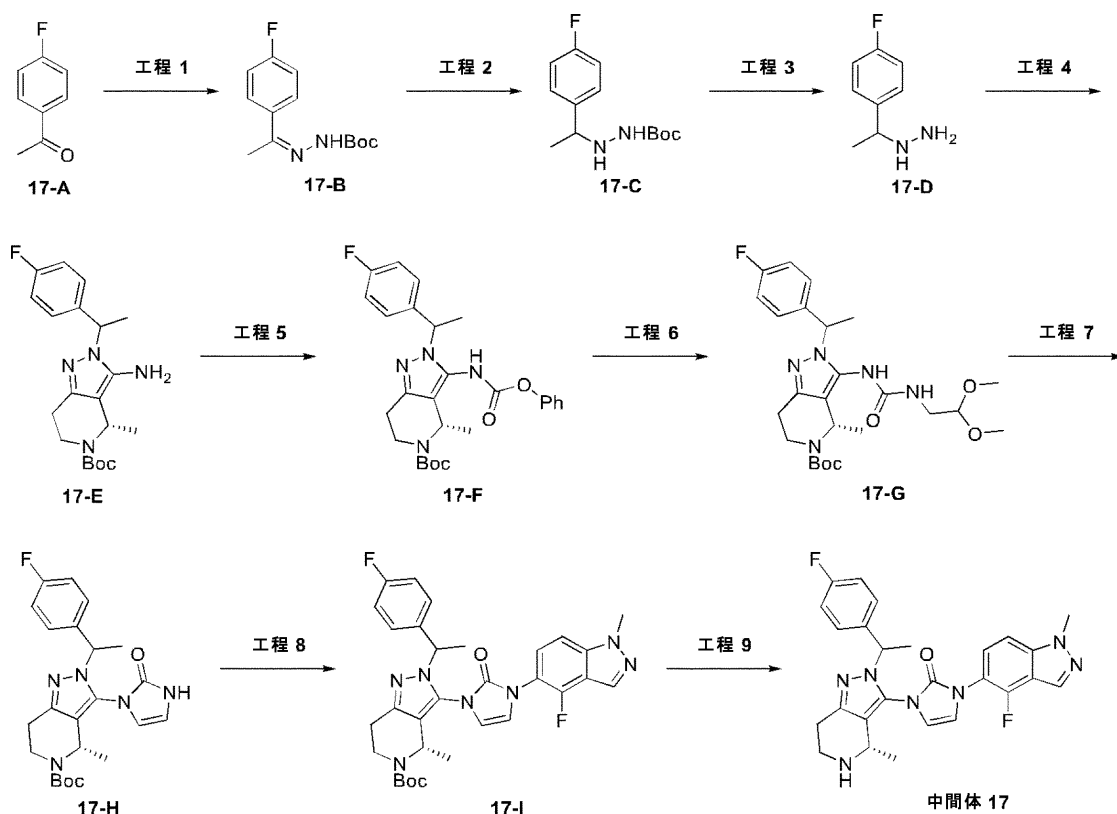
10

20

30

40

50



【 0 4 4 4 】

工程1: 17-B

17-A(10g、72.39mmol)のイソプロピルアルコール(80mL)溶液にtert-ブチル N-アミノカルバメート(9.57g、72.39mmol)を25℃で加えた。得られた混合物を90℃に2時間加熱した。反応混合物に石油エーテル(160mL)を25℃で加え、得られた混合物を10分間攪拌し、濾過し、残渣を石油エーテル(40mLx2)で洗浄し、乾燥させて17-B(12g、収率65%)を得た。MS: $m/z = 197.2$ ($M + 1 - 56$)。

【 0 4 4 5 】

工程2: 17-C

17-B(10g、39.64mmol)のメタノール(150mL)溶液にパラジウム(843mg、7.93mmol)を水素雰囲気下、25℃で加えた。得られた混合物を25℃で3時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧濃縮して17-C(9g、収率89%)を得た。MS: $m/z = 277.2$ ($M + 23$)。

【 0 4 4 6 】

工程3: 17-D

17-C(1g、3.93mmol)のDCM(15mL)溶液にHCl/ジオキサン(4M、2mL)を25℃で加え、混合物を18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して17-D(0.72g、収率95%、HCl塩)を得た。MS: $m/z = 155$ ($M + 1$)。

【 0 4 4 7 】

工程4: 17-E

17-D(1.1g、7.13mmol、HCl塩)のエタノール(50mL)中混合物にN-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(1.38g、10.70mmol)を25℃で加え、3分間攪拌した後、混合物に中間体2(1.70g、7.13mmol)を加えた。得られた混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュ(石油エーテル中30%酢酸エチル)で精製して17-E(1.5g、収率56%)を得た。MS: $m/z = 375.3$ ($M + 1$)。

【 0 4 4 8 】

工程5: 17-F

17-E(450mg、1.20mmol)、DIEA(465mg、3.61mmol)のTHF(5mL)溶液にカルボ

10

20

30

40

50

ノクロリジン酸フェニル(376mg、2.40mmol)を加え、反応液を25℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮して17-F(590mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 495$, ($M + 1$)。

【0449】

工程6: 17-G

粗生成物17-F(590mg、1.2mmol)をピリジン5mLに溶解させ、それに2,2-ジメトキシエタンアミン(379mg、3.61mmol)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮して17-G(3g、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 506$ ($M + 1$)。

【0450】

工程7: 17-H

粗生成物17-G(3g)のTHF(5mL)溶液をメタンスルホン酸(569mg、5.93mmol)で処理した。溶液を60℃で2時間攪拌した。 K_3PO_4 水溶液を加えてpH約9に調整した後、 Boc_2O (388mg、1.78mmol)を加え、反応液を25℃で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル(20mLx3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣を分取TLC(DCM/MeOH = 10/1)で精製して17-H(300mg、3工程で収率56.5%)を得た。MS: $m/z = 442.1$, ($M + 1$)。

【0451】

工程8: 17-I

17-H(300mg、679.5 μ mol)および中間体1のNMP(2mL)溶液にN1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(82mg、579.84 μ mol)、CuI(69mg、362.4 μ mol)、および K_2CO_3 (300mg、2.17mmol)を加え、反応液を130℃で3時間加熱した。反応液を酢酸エチル10mLで希釈し、ブライン(10mLx5)で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA = 5/3)で精製して17-I(320mg、収率75.9%)を得た。MS: $m/z = 590.2$, ($M + 1$)。

【0452】

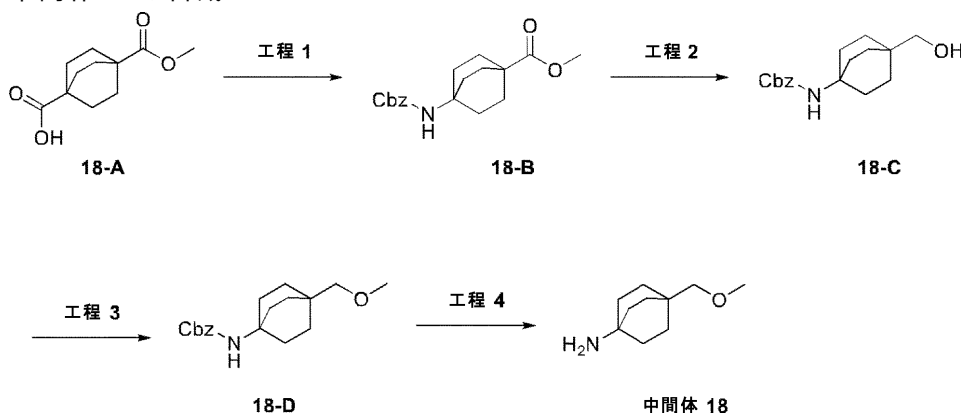
工程9: 中間体17

17-I(320mg、542.71 μ mol)のDCM(4mL)溶液にTFA(6.19g、54.27mmol、4.2mL)を加え、反応液を25℃で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をトルエン5mLで処理し、濃縮し、これを3回繰り返して中間体17(250mg、収率89%、TFA塩)を得た。MS: $m/z = 490.1$ ($M + 1$)。

【0453】

実施例10

中間体18の合成



【0454】

工程1: 18-B

18-A(6g、28.27mmol)のトルエン(50mL)溶液にベンジルアルコール(3.06g、28.27mmol、2.91mL)、DPPA(10.31g、42.41mmol)、トリエチルアミン(7.15g、70.68mmol)を加えた。混合物を90℃で20時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、 $NaHCO_3$ 水溶液(100mLx2)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃

縮した。粗生成物をクロマトグラフィーカラム(PE/EA = 2/1)で精製して18-B(5.8g、収率58.18%)を得た。MS: $m/z = 317.8$ ($M + 1$)。

【 0 4 5 5 】

工程2: 18-C

18-B(5g、15.75mmol)のTHF(50mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(5.96g、157.54mmol)を加えた。得られた混合物を18時間攪拌し、HCl(1M)100mLで反応停止させ、酢酸エチル(200mLx3)で抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して18-C(5.3g、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 289.9$ ($M + 1$)。

【 0 4 5 6 】

工程3: 18-D

18-C(1.5g、5.19mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銀(2g、7.78mmol)、およびDCM(22.5mL)の混合物にMeI(1.1g、7.78mmol)を0 で滴下した。反応混合物を3時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをcom biフラッシュ(PE/EA = 2/1)で精製して18-D(323mg、収率20%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 - 7.20 (m, 5H), 6.93 (s, 1H),

4.95 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 1.73 (dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 6H), 1.42 (dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 6H); MS: $m/z = 303.9$ ($M + 1$)。

【 0 4 5 7 】

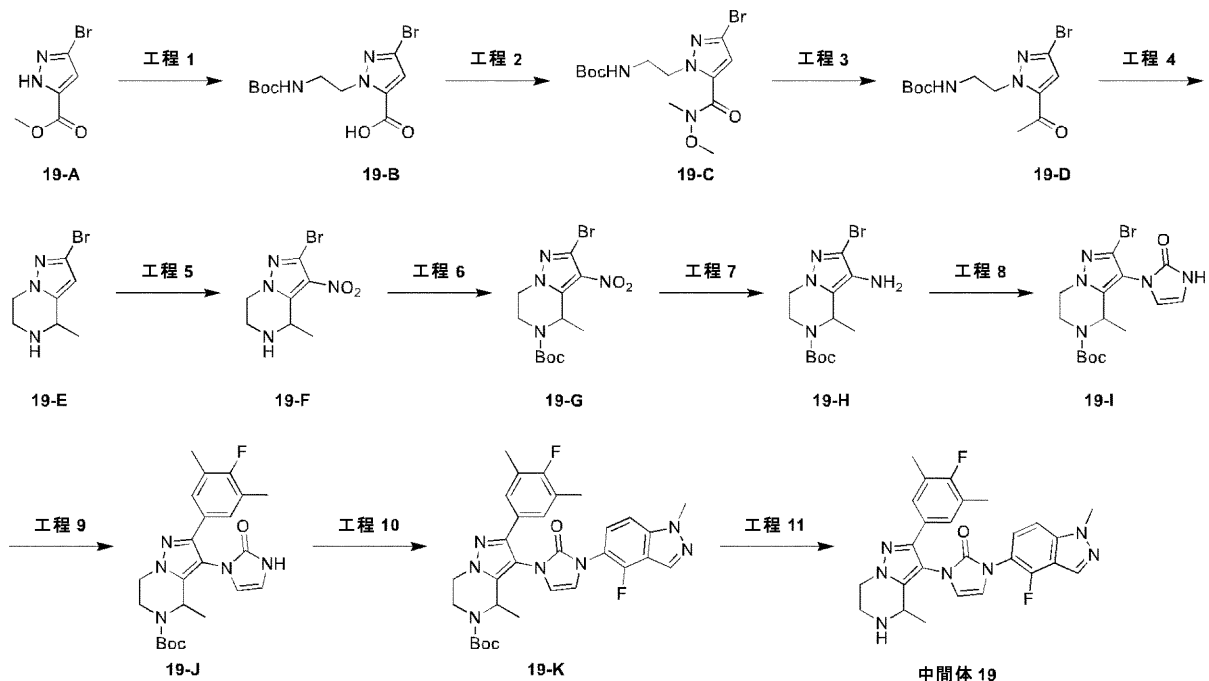
工程4: 中間体18

18-D(323mg、1.06mmol)、Pd/C(40mg)、およびメタノール(10mL)の混合物を H_2 下で18時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して中間体18(190mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 170.2$ ($M + 1$)。

【 0 4 5 8 】

実施例11

中間体19の合成



【 0 4 5 9 】

工程1: 19-B

19-A(5g、24.39mmol)、DEAD(5.10g、29.27mmol)、およびtert-ブチル N-(2-アミノエチル)カルバメート(4.69g、29.27mmol)のTHF(50mL)溶液に Ph_3P (7.68g、29.

27mmol)を0 で0.5時間かけて加えた。次に混合物を4時間攪拌した後、MeOH(50mL)、水(12mL)、およびNaOH(1.95g、48.78mmol)を加え、次にこれを1時間さらに攪拌した。混合物を濃縮し、水(50mL)を加え、混合物を酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。水相をpH約3に酸性化し(1M HCl)、酢酸エチル(50mLx3)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して19-B(8.1g、24.24mmol、収率99.4%)を得た。

【0460】

工程2: 19-C

19-B(8.1g、24.24mmol)、N-メトキシメタンアミン(1.48g、15.18mmol、HCl塩)のDCM(100mL)中混合物にTEA(7.36g、72.72mmol、10.14mL)およびHATU(9.22g、24.24mmol)を30 で加えた。反応溶液を30 で2時間攪拌した。次に酢酸エチル(100mL)を加え、混合溶液をH₂O(100mLx3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1 ~ 1/1)で精製して19-C(7.7g、20.41mmol、収率84.21%)を得た。

【0461】

工程3: 19-D

19-C(7g、18.56mmol)のTHF(50mL)溶液にMeMgBr(1M、92.78mL)を0 で加えた。次に混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 ~ 1/1)で精製して19-D(6g、18.06mmol、収率97.34%)を得た。MS: m/z = 232.0 (M + 1-100)。

【0462】

工程4: 19-E

19-D(6g、18.06mmol)のメタノール(5mL)中混合物にHCl/ジオキサン(4M、40mL)を0 で加え、1時間攪拌し、反応混合物を濃縮して白色固体を得た。次にDCM(40mL)およびTEA(18.28g、180.62mmol、25.17mL)を加え、NaBH₃CN(4.54g、72.25mmol)を0 で加え、2時間攪拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 50/1 ~ 10/1、v/v)で精製して19-E(3.1g、14.35mmol、収率79.43%)を得た。

【0463】

工程5: 19-F

19-E(3.1g、14.35mmol)のH₂SO₄(40mL)中混合物にKNO₃(7.25g、71.73mmol)を0 で加えた。反応溶液を45 で5時間攪拌した。次に溶液を氷水(200mL)に注ぎ、黄色固体を生じさせ、濾過した。次に固体をHCl/MeOH(4M、50mL)に溶解させ、2時間還流させた。混合物を濃縮して19-F(2g、7.66mmol、収率53.40%)を得た。

【0464】

工程6: 19-G

19-F(1.8g、6.89mmol)およびTEA(2.09g、20.68mmol、2.88mL)のDCM(30mL)中混合物にBoc₂O(1.81g、8.27mmol)を25 で加え、2時間攪拌した。次に溶液を濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 4/1)で精製して19-G(2.0g、5.54mmol、収率80.31%)を得た。

【0465】

工程7: 19-H

19-G(1.5g、4.15mmol)およびNH₄Cl(2.22g、41.53mmol)のエタノール(50mL)および水(50mL)中混合物にZn(1.36g、20.76mmol)を25 で加えた。混合物を1時間攪拌し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 2/1)で精製して19-H(1.1g、3.32mmol、収率79.97%)を得た。

【0466】

工程8: 19-I

19-H(800mg、2.42mmol)およびビス(トリクロロメチル)カーボネート(2.15g、7.25mmol)のDCM(10mL)中混合物にTEA(977.66mg、9.66mmol、1.35mL)を-78 で加え、1時間攪拌した。2,2-ジメトキシエタンアミン(1.27g、12.08mmol、1.32mL)を加え、0 で30分間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、これをTHF(20mL)に溶解さ

10

20

30

40

50

せ、トリフルオロメタンスルホン酸(724.99mg、4.83mmol、423.97 μ L)を30 で加えた。反応溶液を70 で2時間攪拌した。Boc₂O(1.05g、4.83mmol、1.11mL)を加え、25 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/1 ~ 1/0)で精製して19-I(600mg、1.51mmol、収率62.37%)を得た。

【0467】

工程9: 19-J

19-I(68.91mg、173.03 μ mol)および(4-フルオロ-3,5-ジメチル-フェニル)ボロン酸(37.78mg、224.94 μ mol)のジオキサン(4mL)およびH₂O(1mL)中混合物にPd(dppf)Cl₂(12.66mg、17.30 μ mol)およびK₂CO₃(71.74mg、519.10 μ mol)を30 で加えた。反応溶液を100 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/1 ~ 1/0)で精製して19-J(70mg、158.55 μ mol、収率91.63%)を得た。

【0468】

工程10: 19-K

19-J(70mg、158.55 μ mol)、中間体1(62.26mg、271.80 μ mol)、K₂CO₃(75.13mg、543.60 μ mol)、およびCuI(17.25mg、90.60 μ mol)のNMP(5mL)中混合物に80 で6時間攪拌した。次に溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA/TEA = 4/1/0.01 ~ 1/1:0.01)で精製して19-K(68mg、115.33 μ mol、収率72.7%)を得た。MS: m/z = 590.4 (M + 1)。

【0469】

工程11: 中間体19

19-K(50mg、84.80 μ mol)をHCl/ジオキサン(4M、2mL)に溶解させ、25 で16時間攪拌した。次に反応液を濃縮して中間体19(45mg、収率95%)を得た。MS: m/z = 490.1 (M + 1)。

【0470】

実施例12

中間体20 ~ 24の合成

表3の中間体20 ~ 24を中間体19の手順に従って作製した。

【0471】

(表3)

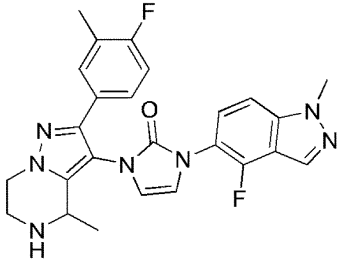
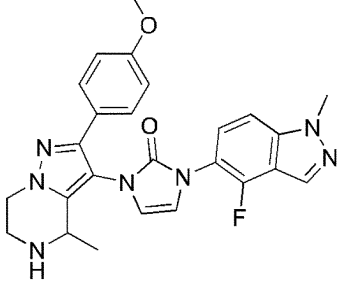
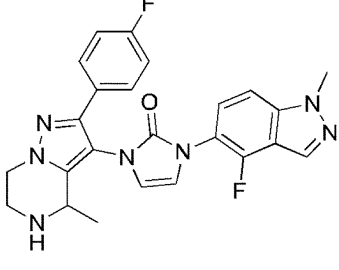
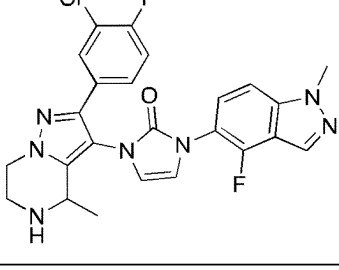
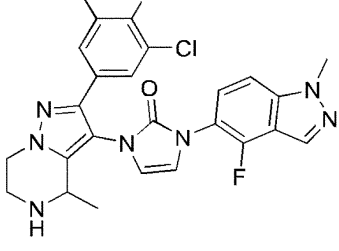
10

20

30

40

50

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 20		MS: m/z = 476 (M + 1).
中間体 21		MS: m/z = 474 (M + 1).
中間体 22		MS: m/z = 462.1 (M + 1).
中間体 23		MS: m/z = 496.1 (M + 1)
中間体 24		MS: m/z = 530.1 (M + 1)

【 0 4 7 2 】

実施例 13

中間体 25 の合成

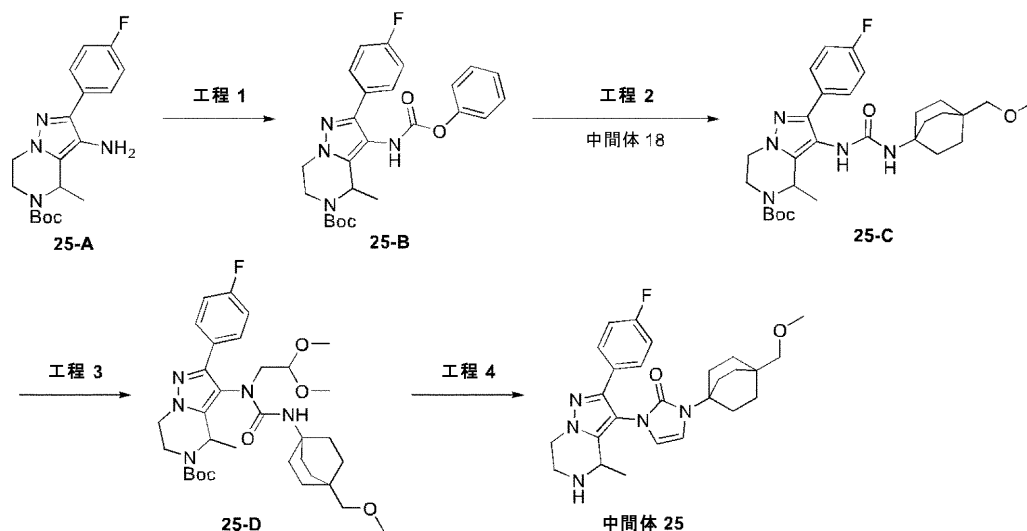
10

20

30

40

50



10

【 0 4 7 3 】

工程1: 25-B

25-A(中間体22に関する中間体、0.26g、750.58 μmol)、DIEA(291mg、2.25mmol)のTHF(5mL)溶液にカルボノクロリジン酸フェニル(153mg、975.76 μmol)を加えた。反応液を0 で2時間攪拌した。反応液を濃縮して25-B(0.4g、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 467.1 (M + 1)$ 。

20

【 0 4 7 4 】

工程2: 25-C

25-B(0.4g)のピリジン(8mL)溶液に中間体18(290mg、1.71mmol)を加え、反応液を20 で15時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(PE/EA = 1/1)で精製して25-C(0.33g、収率71%)を得た。MS: $m/z = 542.2 (M + 1)$ 。

【 0 4 7 5 】

工程3: 25-D

25-C(0.3g、553.86 μmol)のジオキサン(10mL)溶液に2-ブromo-1,1-ジメトキシ-エタン(2.8g、16.62mmol、2mL)、*t*-BuOK(620mg、5.54mmol)、および18-クラウン-6(586mg、2.22mmol)を加えた。反応液を管に密封し、120 で36時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル20mLで希釈した。有機層を水(5mL \times 2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して25-D(0.18g、収率52%)を得た。MS: $m/z = 630.4 (M + 1)$ 。

30

【 0 4 7 6 】

工程4: 中間体25

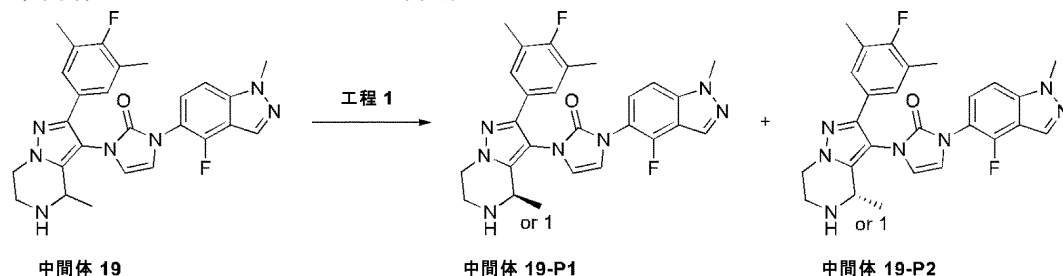
25-D(0.18g、285.82 μmol)の酢酸エチル(2mL)溶液にHCl(2M、1.4mL)を加えた。反応液を25 で6時間攪拌した。反応液を濃縮して残渣を得て、これを逆相カラム(水中5% MeCN)で精製して中間体25(0.08g、収率56%)を得た。MS: $m/z = 466.2 (M + 1)$ 。

40

【 0 4 7 7 】

実施例14

中間体19-P1および19-P2の合成



50

【 0 4 7 8 】

中間体19(45mg)をSFC(カラム: Daicel CHIRALPAK OD-H 250mm x 20mm I.D. 5 μ m; 移動相: CO₂/MeOH(0.2% NH₄・OH) = 65/35; 流量: 50g/分; 波長: UV 214nm; 温度: 35)で分離して中間体19-P1(23mg)および中間体19-P2(16mg)を得た。

【 0 4 7 9 】

実施例15

中間体17-P1、17-P2、20-P1、20-P2、22-P1、22-P2、23-P1、23-P2、24-P1、24-P2、25-P1、および25-P2の単離

表4の化合物を中間体19-P1および中間体19-P2と同様のSFC分離によって得た。

【 0 4 8 0 】

(表4)

名称	構造	キラル分離条件
中間体 17-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK IC-H 250mm x 20 mm I.D., 5 μ m; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ ・OH) = 56/44; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 17-P2		
中間体 20-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK OD-H 250mm x 20 mm I.D., 5 μ m; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ ・OH) = 65/35; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 20-P2		

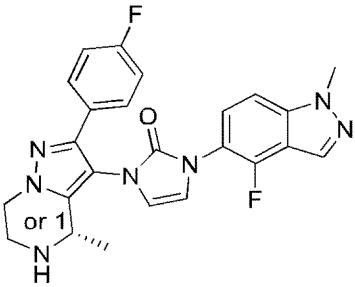
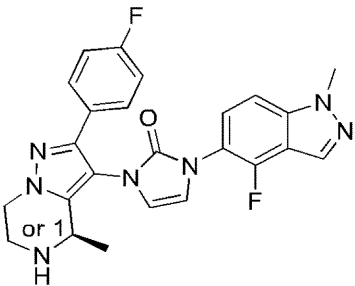
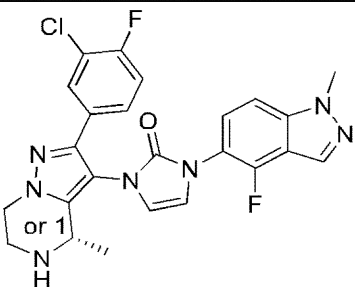
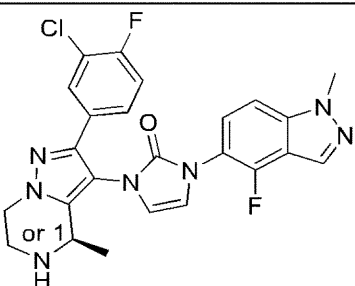
10

20

30

40

50

中間体 22-P1		カラム: CHIRALPAK OD-H 250 mm × 20 mm, 5 μm; 調整剤: 50% メタノール (0.2% DEA); 総流量: 40 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 22-P2		
中間体 23-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK OD-H 250mm × 20 mm I.D., 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ •OH) = 70/30; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 23-P2		

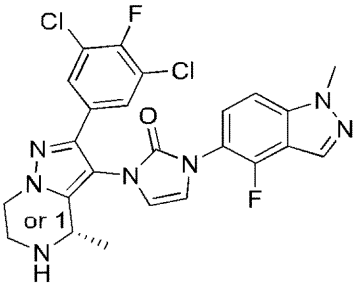
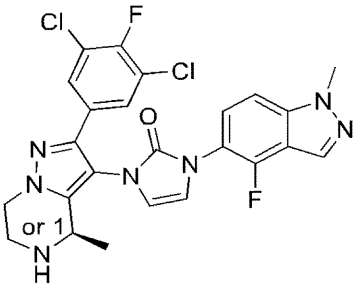
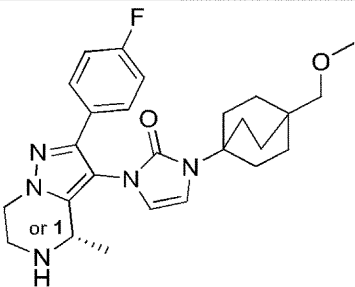
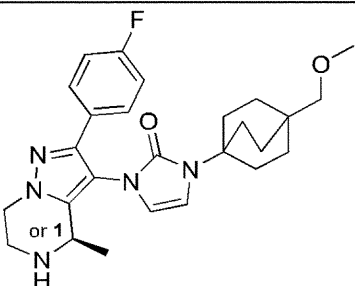
10

20

30

40

50

中間体 24-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK OZ-H 250mm × 20 mm I.D., 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ •OH) = 70/30; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 24-P2		
中間体 25-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK OD-H 250mm × 20 mm I.D., 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ •OH) = 80/20; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 25-P2		

10

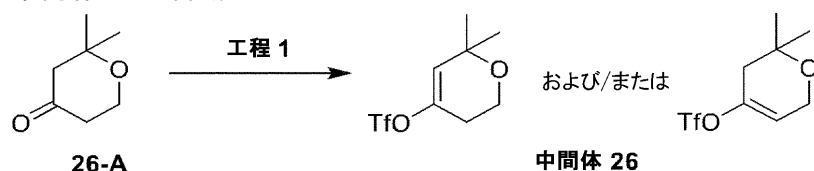
20

30

【 0 4 8 1 】

実施例 16

中間体 26 の合成



40

26-A (25g、195.05mmol) の THF (250mL) 溶液に LDA (2M、117.03mL) を -70 °C で 0.5 時間かけて加えた。混合物を -70 °C で 0.5 時間攪拌した後、反応混合物に 1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (76.65g、214.56mmol) の THF (250mL) 溶液を -60 °C で 1 時間かけて加えた。添加後、温度を 25 °C にゆっくりと上昇させた。混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (200mL) で反応停止させ、酢酸エチル (300mL x 2) で抽出した。一緒にした有機層をブライン (200mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターで濃縮して中

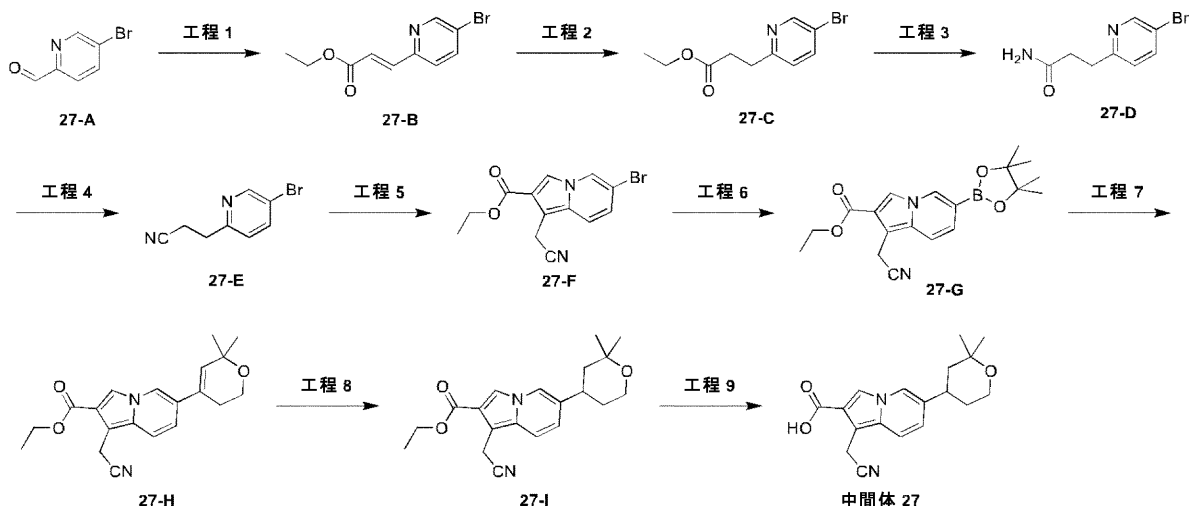
50

間体26(95g、粗生成物)を得た。

【0482】

実施例17

中間体27の合成



10

【0483】

20

工程1: 27-B

27-A(25g、134.40mmol)のDCM(100mL)溶液にエチル 2-(トリフェニル-ホスファニリデン)アセテート(46.82g、134.40mmol)を加えた。反応液を0 で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去して固体を得て、次にこれをPE/EA = 10/1(100mL)で洗浄して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 5/1)で精製して27-B(26.5g、収率77%)を得た。MS: $m/z = 256.0$ ($M + 1$, ESI)。

【0484】

工程2: 27-C

27-B(30g、117.14mmol)のMeOH(300mL)溶液にNaBH₄(5.32g、140.57mmol)およびNiCl₂(1.52g、11.71mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。混合物を水(200mL)で希釈し、EA(200mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して27-C(25g、収率82%)を得た。MS: $m/z = 258.0$ ($M + 1$)。

30

【0485】

工程3: 27-D

27-C(25g、96.86mmol)のMeOH(200mL)溶液にNH₃ · H₂O(1.13kg、30%)を加えた。反応混合物を16時間攪拌した。溶媒を減圧除去して27-D(20g、収率90%)を得た。MS: $m/z = 229.0$ ($M + 1$)。

【0486】

工程4: 27-E

27-D(20g、87.31mmol)の乾燥ジオキサン(200mL)溶液にTFAA(36.6g、174.62mmol、24.61mL)およびピリジン(17.2g、218.27mmol、17.65mL)を0 で加えた。反応混合物を0 で1時間攪拌した。反応液をH₂O(200mL)で希釈し、酢酸エチル(200mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して27-E(16g、収率87%)を得た。MS: $m/z = 211.0$ ($M + 1$)。

40

【0487】

工程5: 27-F

27-E(15g、71.07mmol)のMeCN(200mL)溶液にエチル 3-プロモ-2-オキソ-プロパノエート(27.7g、142.14mmol、17.77mL)およびNaHCO₃(11.9g、142.14mmol)を加

50

えた。混合物を90 で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して27-F(1.0g、収率5%)を得た。

【0488】

工程6: 27-G

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(298mg、1.17mmol)、27-F(300mg、976.75 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(71.47mg、97.67 μ mol)、および酢酸カリウム(192mg、1.95mmol)のジオキサン(5mL)中混合物を90 で8時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を水(20mL)に加え、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して27-G(320mg)を得た。MS: m/z = 355.1 (M + 1)。

【0489】

工程7: 27-H

27-G(320mg、903.43 μ mol)、中間体26(470mg、1.81mmol)、炭酸カリウム(375mg、2.71mmol)、Pd(dppf)Cl₂(66mg、90.34 μ mol)のジオキサン(3mL)および水(1mL)中混合物を110 で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水(20mL)に加え、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 8/1)で精製して27-H(200mg、収率59%)を得た。MS: m/z = 339.1 (M + 1)。

【0490】

工程8: 27-I

27-H(150mg、443.26 μ mol)のMeOH(3mL)溶液にPd/C(47mg、10%)を加え、混合物をH₂下、25 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して27-I(145mg)を得た。MS: m/z = 341.1 (M + 1)。

【0491】

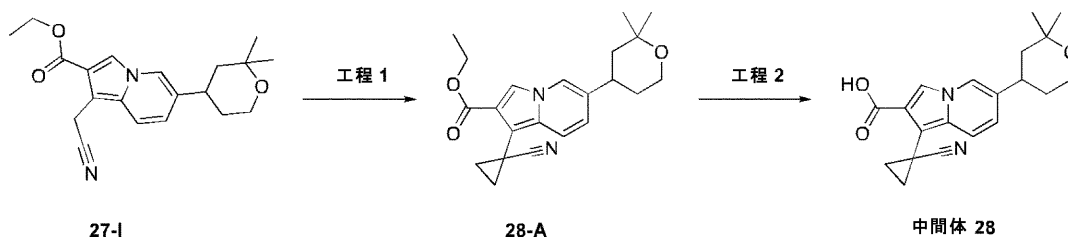
工程9: 中間体27

27-I(180mg、528.77 μ mol)のメタノール(5mL)溶液に水酸化ナトリウム溶液(5M、1.06mL)を加え、50 で3時間攪拌した。反応混合物をHCl(1M)でpH約3に調整した。溶液を酢酸エチル(10mLx3)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを逆相カラム(H₂O中35% MeCN)で精製して中間体27(98mg、収率59%)を得た。MS: m/z = 313.2 (M + 1)。

【0492】

実施例18

中間体28の合成



【0493】

工程1: 28-A

27-I(330mg、969.40 μ mol)および1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(361mg、2.91mmol)のDMPU(10mL)溶液にKHMDs(1M、7.76mL)を0 で滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌した。飽和NH₄Cl溶液(10mL)を加えて反応液を反応停止させた。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。有機相をLiCl水溶液(10mLx3)、続いてブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して28-A(200mg、収率56%)を得た。MS: m/z = 367.2 (M + 1)。

10

20

30

40

50

【 0 4 9 4 】

工程2: 中間体28

28-A(81mg、221.04 μ mol)のMeOH(3mL)溶液にNaOH水溶液(2M、6mL)を加え、50 で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。次に水溶液をHCl(1M)でpH約3に調整した。溶液を酢酸エチル(10mLx3)で抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して中間体28(80mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 39.1$ ($M + 1$)。

【 0 4 9 5 】

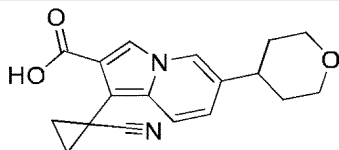
実施例19

中間体29の合成

表5の中間体29を中間体28の手順に従って作製した。

【 0 4 9 6 】

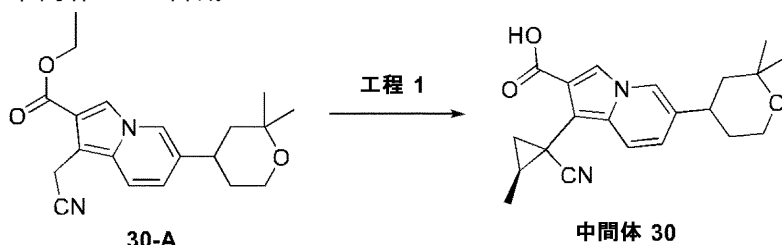
(表5)

名称	構造	$^1\text{H NMR}$ および/またはLC/MS データ
中間体 29		MS: $m/z = 311$ ($M + 1$).

【 0 4 9 7 】

実施例20

中間体30の合成



KHMDS(1M、7.05mL)溶液に30-A(300mg、881.28 μ mol)および(4R)-4-メチル-1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(122mg、881.28 μ mol)のTHF(5mL)溶液を0 で加えた。混合物を0 で2時間攪拌した。混合物をNH₄Cl水溶液(20mL)に注ぎ、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体30(300mg、収率96%)を得た。MS: $m/z = 353.1$ ($M + 1$)。

【 0 4 9 8 】

実施例21a

中間体31の合成

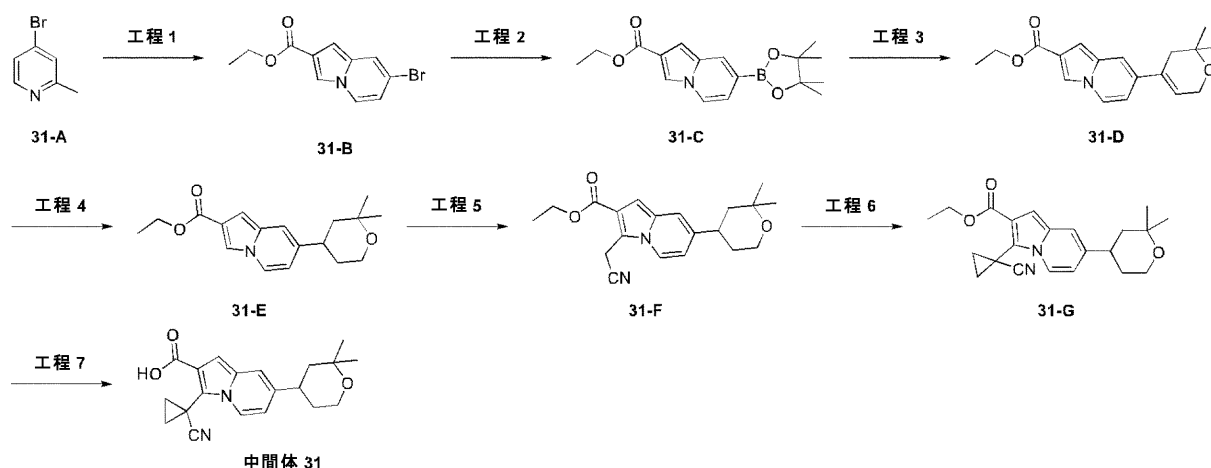
10

20

30

40

50



10

【 0 4 9 9 】

工程 1: 31-B

31-A(15g、87.20mmol、10.34mL)のMeCN(100mL)溶液に炭酸水素ナトリウム(14.65g、174.40mmol)およびエチル 3-ブromo-2-オキソ-プロパノエート(25.51g、130.80mmol、16.35mL)を加えた。混合物を90 で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をH₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mLx3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して31-B(2.6g、収率11%)を得た。MS: m/z = 268.1 (M + 1)。

20

【 0 5 0 0 】

工程 2: 31-C

31-B(2.43g、9.06mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.99g、11.78mmol)、KOAc(1.78g、18.13mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(663mg、906.36 μmol)のジオキサン(30mL)中混合物を90 で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して31-C(2.5g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 316.2 (M + 1)。

【 0 5 0 1 】

工程 3: 31-D

31-C(2.5g、7.93mmol)のジオキサン(20mL)および水(5mL)溶液にK₂CO₃(2.19g、15.86mmol)、Pd(dppf)Cl₂(580mg、793.22 μmol)、および中間体26(4.13g、15.86mmol)を加え、混合物を90 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して31-D(2.1g、収率88%)を得た。MS: m/z = 300.1 (M + 1)。

30

【 0 5 0 2 】

工程 4: 31-E

31-D(1.3g、4.34mmol)のメタノール(30mL)溶液にPd/C(10%、50%湿潤、400mg)を水素下に加えた。反応液を15psi、25 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して31-E(1.2g、収率92%)を得た。MS: m/z = 302.1 (M + 1)。

40

【 0 5 0 3 】

工程 5: 31-F

31-E(1.1g、3.65mmol)、2-ブromoアセトニトリル(482mg、4.01mmol、279.99 μL)、硫酸第一鉄七水和物(508mg、1.82mmol)、およびNaI(547mg、3.65mmol)のDM SO(10mL)混合物に過酸化水素(1.88mL、30%)を滴下した。反応混合物を0 で20分間攪拌した。反応液を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 4/1)で精製して31-F(530mg、収率43%)を得た。MS: m/z = 341.3 (M + 1)。

50

【 0 5 0 4 】

工程6: 31-G

31-F(220mg、646.27 μ mol)のDMPU(3mL)溶液に1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(241mg、1.94mmol)を加えた後、混合物にLiHMDS(1M、5.82mL)を0 でゆっくりと加えた。混合物を0 で2時間攪拌した。混合物を水(10mL)に注ぎ、酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(10mLx10)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5)で精製して31-G(135mg、収率57%)を得た。MS: m/z = 367.1 ($M + 1$)。

【 0 5 0 5 】

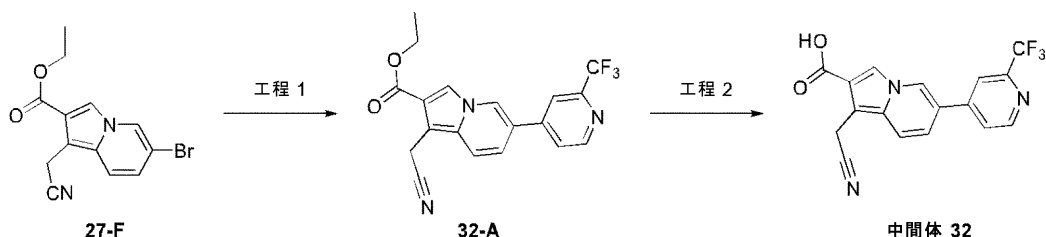
工程7: 中間体31

31-G(135mg、368.40 μ mol)のMeOH(2mL)溶液にNaOH(5M、1.47mL)を加えた。混合物を50 で3時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をHCl(1M、10mL)に加え、酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(10mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体31(65mg、収率50%)を得た。MS: m/z = 339.1 ($M + 1$)。

【 0 5 0 6 】

実施例21b

中間体32の合成



【 0 5 0 7 】

工程1: 32-A

エチル 27-F(10mg、32.56 μ mol)のジオキササン(2mL)溶液に4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(9mg、32.56 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(3mg、3.2 μ mol)、およびK₂CO₃(9mg、65.12 μ mol)を加えた。混合物を90 で16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して残渣を得て、次にこれを水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 2/1)で精製して32-A(10mg、収率82%)を得た。MS: m/z = 374.1 ($M + 1$)。

【 0 5 0 8 】

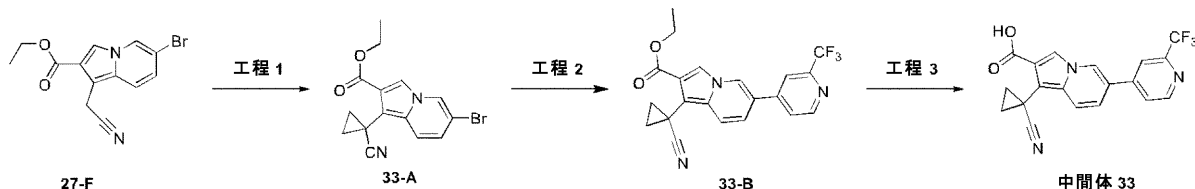
工程2: 中間体32

32-A(10mg、26.79 μ mol)のMeOH(1mL)溶液にNaOH(5M、535.72 μ L)を加え、反応混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、1N HClでpH約5に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキをH₂O(0.5mL)で洗浄し、減圧乾燥させて中間体32(8mg、収率87%)を得た。MS: m/z = 346.2 ($M + 1$)。

【 0 5 0 9 】

実施例22

中間体33の合成



【 0 5 1 0 】

10

20

30

40

50

工程1: 33-A

三口フラスコにLiHMDS(1M、1.63mL)を加え、-40℃に冷却した後、27-F(100mg、325.58 μmol)および1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(60mg、488.37 μmol)のTHF(2mL)溶液を加えた。混合物を-40℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(10mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して33-A(20mg、収率18%)を得た。MS: m/z = 333.0 (M + 1)。

【0511】

工程2: 33-B

33-A(15mg、45.02 μmol)のジオキサン(5mL)および水(0.5mL)溶液にK₂CO₃(18mg、135.06 μmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(12mg、45.02 μmol)、およびPd(dppf)Cl₂(32mg、45.02 μmol)を加えた。混合物を90℃で2時間攪拌した。ジオキサンを減圧除去し、粗生成物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を分取TLC(PE/EA = 1/1)で精製して33-B(15mg、収率83%)を得た。MS: m/z = 400.1 (M + 1)。

【0512】

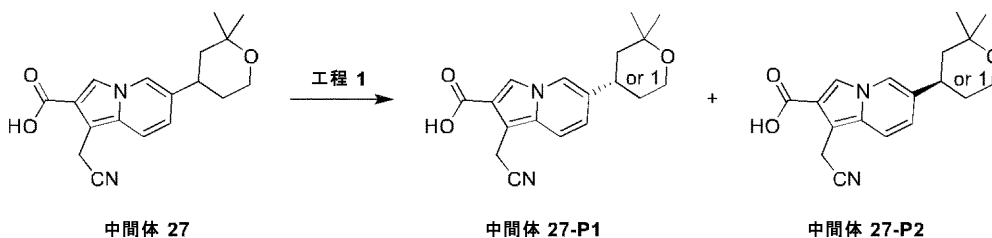
工程3: 中間体33

33-B(15mg、37.56 μmol)のTHF(1mL)およびMeOH(1mL)溶液にNaOH(6M、2.0mL)を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、1N HClでpH約5に調整した。反応混合物を酢酸エチル(20mLx3)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体33(13mg、収率93%)を得た。MS: m/z = 372.0 (M + 1)。

【0513】

実施例23

中間体27-P1および中間体27-P2の単離



中間体27(100mg)をSFC(カラム: Daicel CHIRALPAK AD-H 0.46cm I.D. x 15cm L、5 μm; 移動相: HEP/EtOH(0.1%DEA) = 60/40; 流量: 0.5mL; 波長: UV 254nm; 温度: 25℃)で分離して中間体27-P1(40mg)および中間体27-P2(40mg)を得た。

【0514】

実施例24

中間体28-P1、28-P2、30-P1、30-P2、30-P3、30-P4、31-P1、および31-P2の合成および単離

表6の化合物を中間体27-P1および中間体27-P2に記載のSFC分離によって得た。

【0515】

(表6)

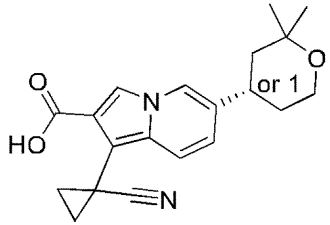
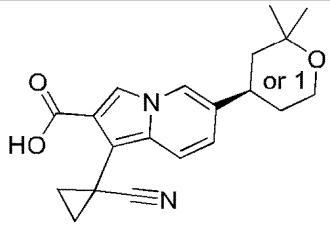
10

20

30

40

50

名称	構造	キラル分離条件
中間体 28-P1		カラム: AD-H, 0.46cm I.D.×15cm L; 移動相: A/B: HEP/ETOH (0.1% DEA) = 60/40; 流量: 0.5 mL; カラム温度: 25 °C
中間体 28-P2		

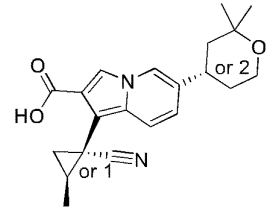
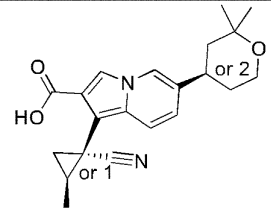
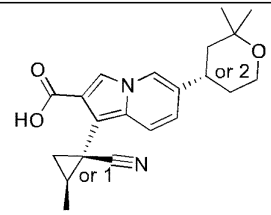
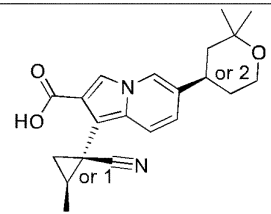
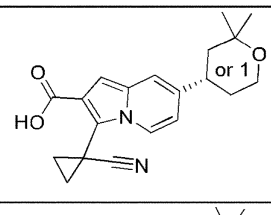
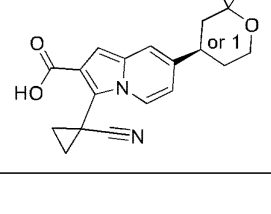
10

20

30

40

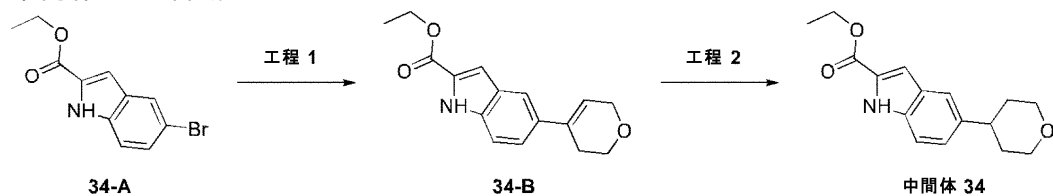
50

中間体30-P1 および 中間体30-P2 (混合物)		カラム: Daicel CHIRALPAK IG-H 250mm×20 mm I.D., 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ •OH) = 60/40; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 30-P3		
中間体 30-P4		
中間体 30-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK IG-H 250mm×20 mm I.D., 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ •OH) = 70/30; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 30-P2		
中間体 31-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK IG-H 250mm × 20 mm I.D., 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ •OH) = 50/50; 流量: 40 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 31-P2		

【 0 5 1 6 】

実施例 25

中間体 34 の合成



10

20

30

40

50

【 0 5 1 7 】

工程1: 34-B

34-A(10g、37.30mmol)および2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(7.84g、37.30mmol)のジオキサン(100mL)および水(10mL)溶液に K_2CO_3 (10.29g、74.60mmol)および $Pd(dppf)Cl_2$ (2.73g、3.73mmol)を加えた。反応液を90℃で4時間攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチル200mLおよび水100mLで希釈した。固体を濾過し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを固体と一緒にして34-B(6g、収率59%)を得た。MS: $m/z = 272.2$ ($M + 1$)。

【 0 5 1 8 】

工程2: 中間体34

34-B(5g、18.43mmol)のDMF(25mL)およびMeOH(25mL)溶液にPd/C(10%、50%湿潤、1g)を加えた。混合物を15psiの H_2 下で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 9/1)で精製して中間体34(3.8g、収率72%)を得た。MS: $m/z = 274.1$ ($M + 1$)。

【 0 5 1 9 】

実施例26

中間体35および36の合成

表7の中間体35～36を中間体34の手順に従って作製した。

【 0 5 2 0 】

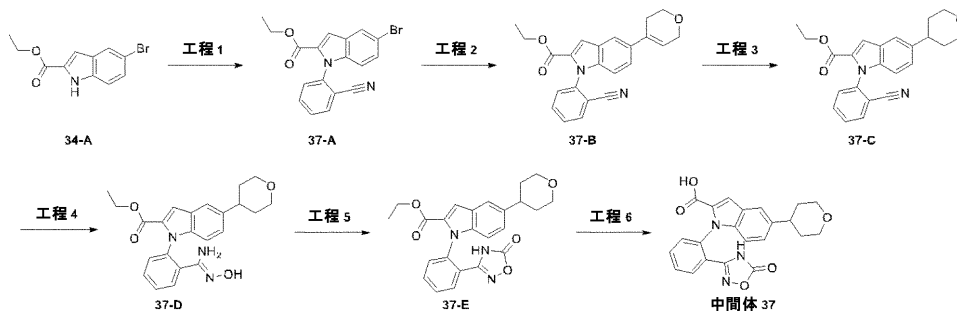
(表7)

名称	構造	1H NMRおよび/またはLC/MS データ
中間体 35		MS: $m/z = 302$ ($M + 1$)
中間体 36		MS: $m/z = 281.1$ ($M + 1$)

【 0 5 2 1 】

実施例27

中間体37の合成



【 0 5 2 2 】

工程1: 37-A

34-A(5.0g、18.65mmol)のDMSO(50mL)溶液に2-フルオロベンゾニトリル(6.78g、55.95mmol、6.05mL)およびカリウムtert-ブトキシド(6.28g、55.95mmol)を加えた。混合物を140℃で16時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチル(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(30mLx2)およびブライン(30mL)で洗浄し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 20/1 ~ 10/1)で精製して37-A(2.5g、収率36%)を得た。MS: $m/z = 369$ ($M + 1$)。

【0523】

工程2: 37-B

37-A(1.3g、3.52mmol)のジオキサン(10mL)溶液に2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(887.62mg、4.23mmol)、Pd(dp pf)Cl₂(257.39mg、352.10μmol)、炭酸ナトリウム(559.78mg、5.28mmol)、および水(2mL)を加えた。混合物を90℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1)で精製して37-B(1.22g、収率88%)を得た。MS: $m/z = 373$ ($M + 1$)。

【0524】

工程3: 37-C

37-B(600mg、1.52mmol)のEtOH(10mL)溶液にPd/C(60mg、10%、55%湿潤)を加えた。混合物を水素下、25℃で30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して37-C(560mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 375$ ($M + 1$)。

【0525】

工程4: 37-D

37-C(200mg、534.14μmol)のDMSO(5mL)溶液にヒドロキシシルアミン塩酸塩(185.59mg、2.67mmol)および炭酸水素ナトリウム(224.37mg、2.67mmol)を加えた。混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して37-D(200mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 408$ ($M + 1$)。

【0526】

工程5: 37-E

37-D(200mg、343.59μmol)のDMSO(5mL)溶液にジ(イミダゾール-1-イル)メタノン(111mg、687μmol)および2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン(104mg、687μmol)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して37-E(120mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 434$, ($M + 1$)。

【0527】

工程6: 中間体37

37-E(120mg、229μmol)のMeOH(5mL)溶液にNaOH(2M、1.15mL)を加えた。混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣に水(10mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(10mLx2)で抽出し、水相をHCl水溶液で中和し、酢酸エチル(10mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体37(90mg、収率67%)を得た。MS: $m/z = 406$, ($M + 1$)。

【0528】

実施例28

中間体38の合成

表8の中間体38を中間体37の手順に従って作製した。

【0529】

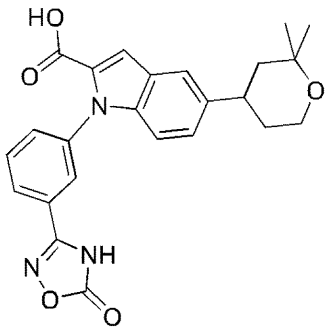
(表8)

10

20

30

40

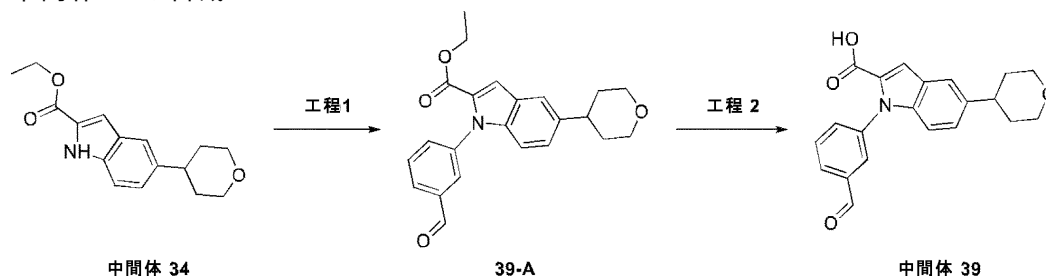
名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 38		MS: m/z = 434 (M + 1).

10

【 0 5 3 0 】

実施例 29

中間体 39 の合成



20

【 0 5 3 1 】

工程 1: 39-A

中間体 34 (300mg、1.10mmol) の DCM (6mL) 溶液に 4-モレキュラーシーブ (500mg)、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸 (247mg、1.65mmol)、DIEA (355mg、2.74mmol、477.94 μ L)、および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (218mg、1.10mmol) を加えた。混合物を酸素下、35℃で16時間攪拌した。水 (50mL) を加えて反応液を反応停止させた。得られた溶液を酢酸エチル (50mL \times 2) で抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 20/1) で精製して 39-A (290mg、収率70%) を得た。MS: m/z = 400.1 (M + 23)。

30

【 0 5 3 2 】

工程 2: 中間体 39

39-A (290mg、768.35 μ mol) の MeOH (6mL) 溶液に 2M NaOH (2mL) を 0℃で滴下した。反応溶液を 25℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、次にこれを水 (20mL) で希釈し、0℃にて 6M HCl で pH 3~4 に調整し、酢酸エチル (20mL \times 3) で抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して中間体 39 (245mg、収率91%) を得た。MS: m/z = 350.2 (M + 1)。

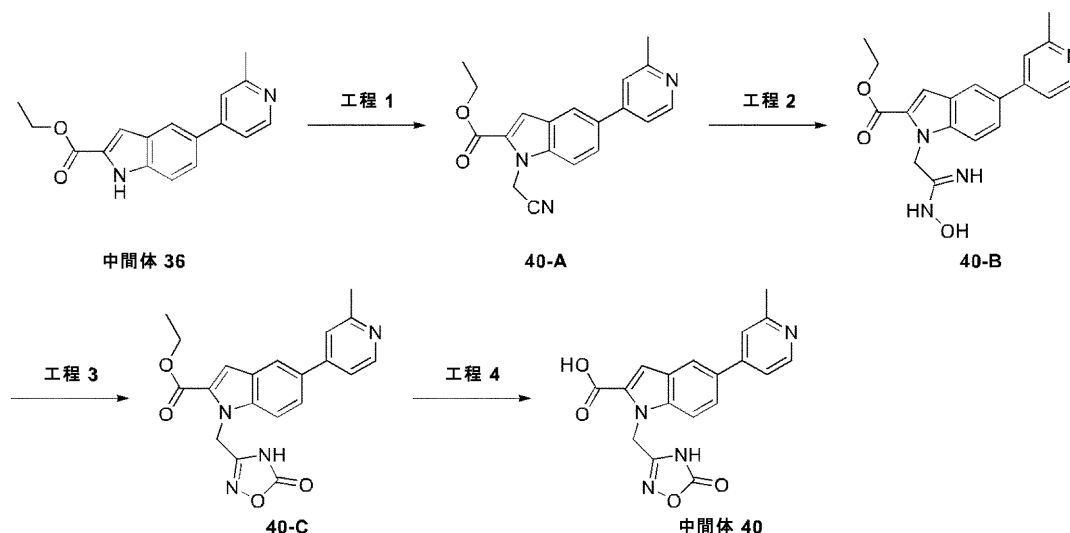
【 0 5 3 3 】

実施例 30

中間体 40 の合成

40

50



10

【 0 5 3 4 】

工程1: 40-A

氷水浴中で中間体36(1.1g、3.92mmol)のDMF(10mL)溶液にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5M、15.70mL)を加え、次にこれを25℃で1時間攪拌した。2-クロロアセトニトリル(888.77mg、11.77mmol、740.64μL)を加え、得られた溶液を25℃で16時間攪拌した。混合物に飽和NH₄Cl水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 2/1)で精製して40-A(1.1g、収率87.78%)を得た。MS: m/z = 319.9 (M + 1)。

20

【 0 5 3 5 】

工程2: 40-B

40-A(1.1g、3.44mmol)のエタノール(15mL)溶液にヒドロキシシルアミン塩酸塩(718.07mg、10.33mmol)およびDIPEA(1.34g、10.33mmol)を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して40-B(1.1g、収率90.63%)を得た。MS: m/z = 353.1 (M + 1)。

30

【 0 5 3 6 】

工程3: 40-C

40-B(1.1g、3.12mmol)のDMSO(10mL)溶液にジ(イミダゾール-1-イル)メタノン(1.01g、6.24mmol)および2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン(950.44mg、6.24mmol、931.80μL)を加えた。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(25mL)で反応停止させ、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して40-C(1g、収率84.66%)を得た。MS: m/z = 378.8 (M + 1)。

【 0 5 3 7 】

工程4: 中間体40

40-C(500mg、1.32mmol)の水(5mL)、THF(5mL)、およびメタノール(5mL)溶液に水酸化リチウム水和物(277.26mg、6.61mmol)を加えた。得られた溶液を25℃で16時間攪拌した。約半量のメタノールを減圧除去し、残渣にHCl(1M)をpH約5になるまで加えた。得られた混合物を酢酸エチル(20mL×2)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体40(400mg、収率86.41%)を得た。MS: m/z = 351.1 (M + 1)。

40

【 0 5 3 8 】

実施例31

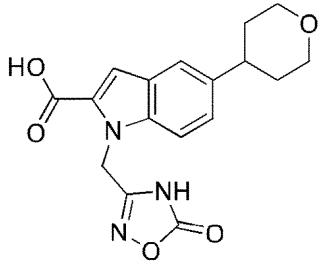
中間体41の合成

50

表9の中間体41を中間体40の手順に従って作製した。

【0539】

(表9)

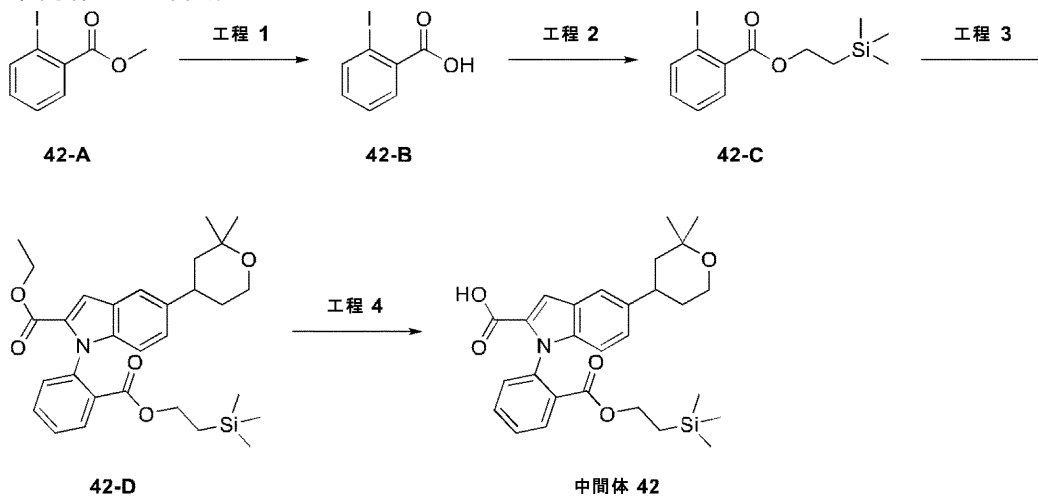
名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 41		MS: m/z = 344.0 (M + 1).

10

【0540】

実施例32

中間体42の合成



20

30

【0541】

工程1: 42-B

42-A(7.0g、26.71mmol)のEtOH/H₂O(60mL、5/1)中混合物にNaOH(2.14g、53.43mmol)を加えた。25℃で2時間攪拌後、揮発性画分を減圧除去した。残渣を水(100mL)で希釈し、pHをHCl(1M)で約5に調整した。混合物を酢酸エチル(250mL×2)で抽出した。一緒にした有機層を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮して42-B(7.1g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 249.0 (M + 1)。

【0542】

工程2: 42-C

42-B(7.00g、28.22mmol)および2-(トリメチルシリル)エタン-1-オール(4.00g、33.87mmol)のDMF(70mL)中混合物にHOBT(4.58g、33.87mmol)、EDCI(6.50g、33.87mmol)、およびDIPEA(10.94g、84.67mmol)を加えた。25℃で4時間攪拌後、混合物を水(100mL)に注ぎ、酢酸エチル(250mL×2)で抽出した。一緒にした有機層を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 50/1)で精製して42-C(7.3g、収率74.27%)を得た。

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 - 7.97

(m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 2H), 0.02 (s, 9H) ppm.

【 0 5 4 3 】

工程3: 42-D

中間体35(2.40g、7.96mmol)、42-C(3.33g、9.56mmol)、およびN,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(140.40mg、1.59mmol)のジオキサン(30mL)中混合物にCuI(151.66mg、0.80mmol)および K_3PO_4 (4.22g、19.91mmol)を加えた。得られた混合物を封管中、110 で40時間攪拌した。25 に冷却後、反応混合物を氷水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(P/E/EA = 20/1)で精製して42-D(400mg、収率9.63%)を得た。MS: m/z = 522.3 (M + 1)。

【 0 5 4 4 】

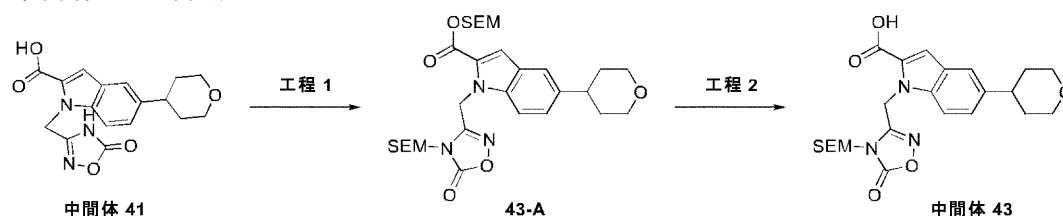
工程4: 中間体42

42-D(400mg、0.77mmol)のEtOH/ H_2O (12mL、5/1)中混合物にNaOH(61.60mg、1.54mmol)を加えた。25 で2時間攪拌後、得られた混合物を氷水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮して中間体42(190mg、粗生成物)を得た。MS: m/z = 494.5 (M + 1)。

【 0 5 4 5 】

実施例33

中間体43の合成



【 0 5 4 6 】

工程1: 43-A

中間体41(0.1g、291.26 μmol)のTHF(10mL)溶液にDIEA(188mg、1.46mmol)および2-(クロロメトキシ)エチル-トリメチル-シラン(107mg、640.78 μmol)を加えた。反応液を0 で1時間攪拌した。混合物を水(10mL)に注ぎ、酢酸エチル(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して43-A(0.17g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 626.3 (M + 23)。

【 0 5 4 7 】

工程2: 中間体43

43-A(0.17g、281.53 μmol)のDMSO(5mL)溶液に MgBr_2 (518mg、2.82mmol)を加えた。反応液を40 で8時間攪拌した。反応液を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して中間体43(0.12g、収率90%)を得た。MS: m/z = 496.2 (M + 23)。

【 0 5 4 8 】

実施例34

中間体44の合成

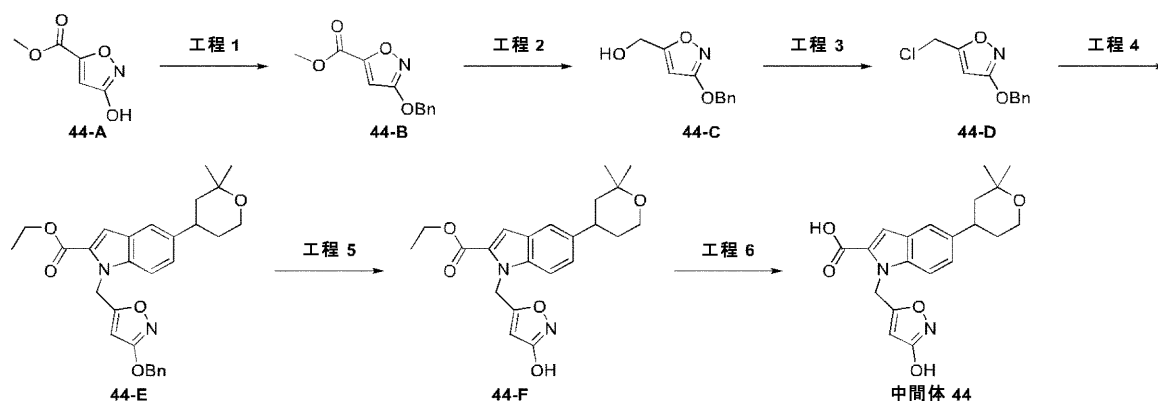
10

20

30

40

50



【 0 5 4 9 】

工程 1: 44-B

44-A(4g、27.95mmol)のDMF(5mL)およびアセトニトリル(35mL)溶液に炭酸カリウム(7.73g、55.91mmol、3.37mL)を加えた。反応混合物を25℃で15時間攪拌した。次にブロモメチルベンゼン(5.26g、30.75mmol、3.65mL)を滴下した。反応混合物を25℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(15mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(勾配: PE中15～30% EA)で精製して44-B(4.72g、収率72%)を得た。MS: $m/z = 234.1$ ($M + 1$)。

【 0 5 5 0 】

工程 2: 44-C

44-B(3g、12.86mmol)のMeOH(30mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(973.31mg、25.73mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を25℃で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して44-C(3.2g、収率97%)を得た。MS: $m/z = 206.1$ ($M + 1$)。

【 0 5 5 1 】

工程 3: 44-D

44-C(856mg、4.17mmol)の塩化チオニル(10mL)溶液を80℃で16時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固させ、水(10mL)から酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(勾配: PE中5～10% EA)で精製して44-D(466mg、収率50%)を得た。MS: $m/z = 224.1$ ($M + 1$)。

【 0 5 5 2 】

工程 4: 44-E

中間体 35(270mg、894.23 μmol)のDMF(5mL)溶液に炭酸セシウム(437mg、1.34mmol)を加え、25℃で10時間攪拌した。次に44-D(200mg、894.23 μmol)を加え、反応混合物を60℃で5時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)に注ぎ、酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(勾配: PE中20% EA)で精製して44-E(414mg、収率95%)を得た。MS: $m/z = 489.1$ ($M + 1$)。

【 0 5 5 3 】

工程 5: 44-F

44-E(414mg、847.36 μmol)のTFA(5mL)溶液を60℃で24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、FCC(勾配: PE中30% EA)で精製して44-F(125mg、収率37%)を得た。MS: $m/z = 399.1$ ($M + 1$)。

【 0 5 5 4 】

工程 6: 中間体 44

10

20

30

40

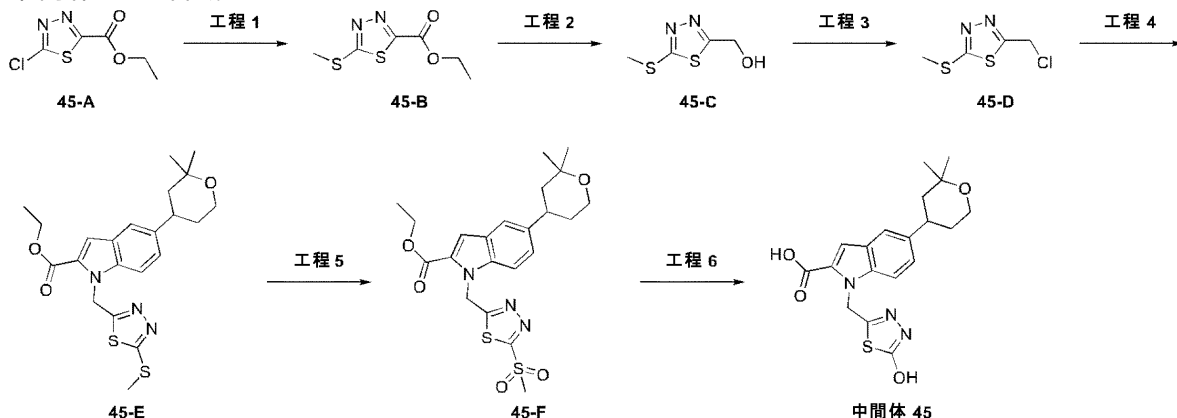
50

44-F(125mg、313.71 μ mol)のTHF(3mL)溶液に水酸化ナトリウム溶液(25%、30 μ L)を加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、水(5mL)を加え、pHを2M HClで2~3に調整した。水相をDCM(3mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(3mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。残渣を分取TLC(勾配: 1% HCOOHを含むPE中33.3% EA)で精製して中間体44(62mg、収率54%)を得た。MS: $m/z = 371.1$ ($M + 1$)。

【0555】

実施例35

中間体45の合成



【0556】

工程1: 45-B

45-A(1g、5.19mmol)のTHF(10mL)溶液にナトリウムチオメトキシド(730mg、10.42mmol)を加え、終夜攪拌した。混合物をH₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(PE/EA = 10/1)で精製して45-B(200mg、収率18.87%)を得た。MS: $m/z = 204.9$ ($M + 1$)。

【0557】

工程2: 45-C

45-B(200mg、0.98mmol)のTHF(5mL)溶液にLiAlH₄(44.6mg、1.17mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で3時間攪拌した。反応液をH₂O(10mL)で反応停止させ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して45-C(60mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 163.0$ ($M + 1$)。

【0558】

工程3: 45-D

45-C(60mg、0.37mmol)のDCM(3mL)溶液に塩化メタンスルホニル(32mg、0.28mmol)およびDMAP(67.78mg、0.56mmol)を加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物をH₂O(10mL)に注ぎ、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(PE/EA = 10/1)で精製して45-D(50mg、収率74.87%)を得た。MS: $m/z = 180.8$ ($M + 1$)。

【0559】

工程4: 45-E

45-D(50mg、0.28mmol)および中間体35(100mg、0.33mmol)のMeCN(2mL)溶液に炭酸セシウム(180.34mg、0.55mmol)を加え、混合物を16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液をH₂O(30mL)で希釈し、DCM(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mLx2)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(PE/EA = 5/1)で精製して45-E(80mg、収率65.05%)を得た。MS: $m/z = 445.7$ ($M + 1$)。

【0560】

工程5: 45-F

45-E(80mg、179.53 μ mol)のDCM(2mL)溶液にm-CPBA(91.12mg、448.84 μ mol、純度85%)を加え、16時間攪拌した。反応液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(3mL)で反応停止させ、DCM(30mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mL \times 2)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(PE/EA = 10/1)で精製して45-F(40mg、収率46.65%)を得た。MS: m/z = 477.6 ($M + 1$)。

【0561】

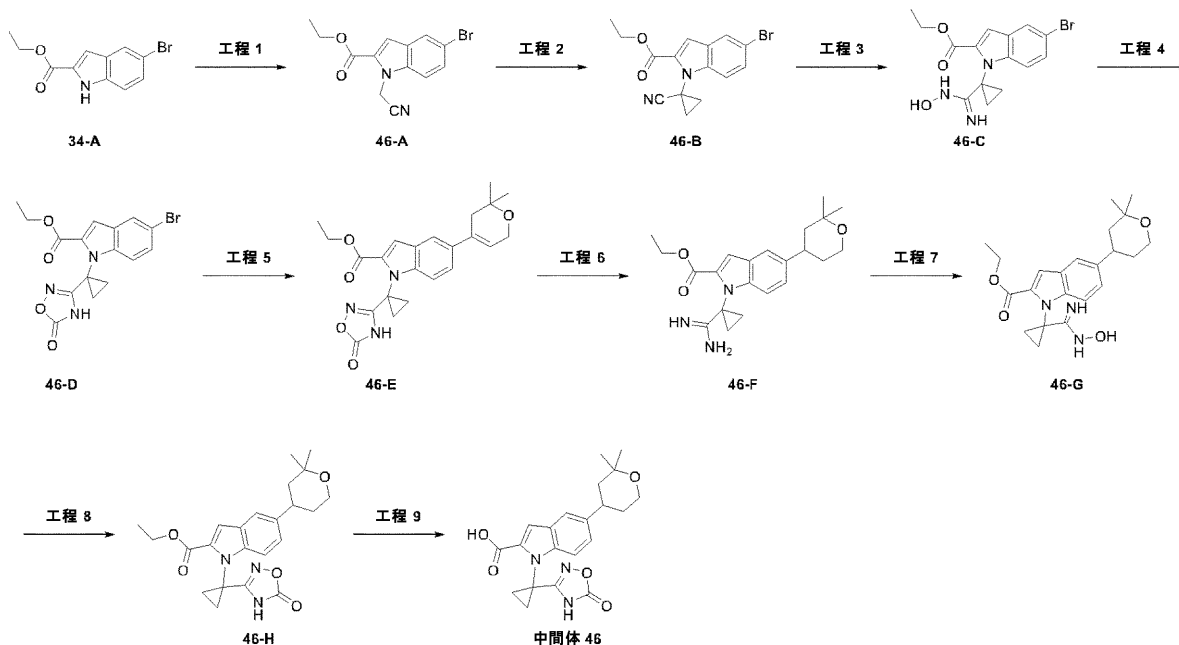
工程6: 中間体45

45-F(40mg、83.75 μ mol)のTHF(1mL)溶液に水酸化リチウム水溶液(3M、0.1mL)を0 で滴下した。混合物を60 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して中間体45(20mg、粗生成物)を得た。MS: m/z = 387.7 ($M + 1$)。

【0562】

実施例36

中間体46の合成



【0563】

工程1: 46-A

34-A(10g、37.30mmol)のDMF(50mL)中混合物に窒素雰囲気下で水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%分散液、857.49mg、37.30mmol)を加え、反応混合物を25 で1時間攪拌した後、2-クロロアセトニトリル(2.82g、37.30mmol)をゆっくりと加えた。得られた混合物をさらに18時間攪拌し、反応混合物を水(250mL)で反応停止させ、酢酸エチル(450mL \times 3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1)で精製して46-A(9g、収率78.56%)を得た。

 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0564】

工程2: 46-B

46-A(7.2g、23.44mmol)および1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(7.27g、58.60mmol)のTHF(50mL)中混合物を窒素雰囲気下で5 に冷却した後、リチウムビス(ト

リメチルシリル)アミド(1M、23.44mL)を滴下した。反応混合物をこの温度で0.5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液で反応停止させ、酢酸エチル(300mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1)で精製して46-B(4.5g、収率57.62%)を得た。MS: m/z = 332.9 (M + 1)。

【0565】

工程3: 46-C

46-B(2g、6.0mmol)、炭酸水素ナトリウム(2.52g、30.01mmol)、およびヒドロキシルアミン塩酸塩(2.09g、30.01mmol)のDMSO(50mL)中混合物を50℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して46-C(2.0g、収率90.98%)を得た。MS: m/z = 365.8 (M + 1)。

【0566】

工程4: 46-D

46-C(2.66g、7.26mmol)のDMSO(30mL)中混合物に1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.36g、14.53mmol)および1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(2.21g、14.53mmol)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(50mL)で反応停止させ、酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して46-D(2.2g、収率77.23%)を得た。MS: m/z = 391.6 (M + 1)。

【0567】

工程5: 46-E

中間体26(2.6g、9.99mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.54g、9.99mmol)、および酢酸カリウム(1.96g、19.98mmol)のジオキサン(25mL)中混合物を15分間脱気し、それにシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン;ジクロロメタン;ジクロロパラジウム;鉄(244.77mg、299.73μmol)を加えた。反応混合物を15分間再度脱気した後、80℃で16時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、MTBE(10mLx4)で洗浄した。有機抽出物を一緒にし、濃縮し、それに2M NaOH水溶液(26mL)を氷浴下に加えた。塩基性水溶液をMTBE(10mLx3)で抽出し、有機抽出物を廃棄した。水相を冷却し、濃HClでpH約3~5に調整した。混合物を酢酸エチル(50mLx3)で抽出し、一緒にした有機層を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~15% EA)で精製して2-(6,6-ジメチル-2,5-ジヒドロピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.5g、6.3mmol)を得た。

【0568】

2-(6,6-ジメチル-2,5-ジヒドロピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.5g、6.3mmol)、中間体46-D(2g、5.10mmol)、Na₂CO₃(1.08g、10.20mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(416.43mg、509.94μmol)のジオキサン(15mL)および水(5mL)中混合物を窒素雰囲気下、90℃で16時間加熱した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 50/1)で精製して46-E(2.5g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 423.8 (M + 1)。

【0569】

工程6: 46-F

46-E(2.5g、6.38mmol)、Rh/C(1.5g)のメタノール(30mL)中混合物をH₂雰囲気(1気圧)下、25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣のメタノール溶液にPd/C(1.5g)を加え、混合物をH₂雰囲気(1気圧)下、25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 3/1)で精製して46-F(700mg、収率28.63%)を得た。MS: m/z = 383.9 (M + 1)。

【0570】

10

20

30

40

50

工程7: 46-G

46-F(700mg、1.83mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(634.23mg、9.13mmol)、およびTEA(1.85g、18.25mmol)のエタノール(10mL)中混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して46-G(450mg、収率61.71%)を得た。MS: $m/z = 399.9$ ($M + 1$)。

【0571】

工程8: 46-H

46-G(450mg、1.13mmol)のDMSO(5mL)中混合物に2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン(342.98mg、2.25mmol)およびジ(イミダゾール-1-イル)メタノン(365.31mg、2.25mmol)を加えた。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(15mL)で反応停止させ、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して46-H(440mg、収率91.80%)を得た。MS: $m/z = 425.7$ ($M + 1$)。

【0572】

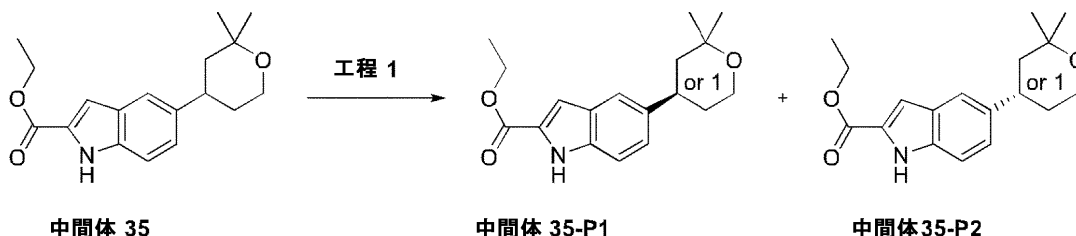
工程9: 中間体46

46-H(440mg、1.03mmol)のメタノール(2mL)、水(2mL)、およびTHF(2mL)溶液に水酸化リチウム水和物(216.98mg、5.17mmol)を加えた。得られた溶液を50℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を水(15mL)で希釈し、HCl(1M)でpH = 3~5に調整した。混合物を酢酸エチル(20mL×2)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体46(385mg、収率93.68%)を得た。MS: $m/z = 419.8$ ($M + 23$)。

【0573】

実施例37

中間体35-P1および中間体35-P2の単離



中間体35(5.3g)をSFC(カラム: CHIRALPAK(登録商標)IE 4.6x250mm 5μm; 移動相: ヘキサン/EtOH = 30/70; カラム温度: 25℃; 流量: 1mL/分)で分離して中間体35-P1($R_t = 10.94$ 分)および中間体35-P2(2.5g、 $R_t = 21.33$ 分)を得た。

【0574】

実施例38

中間体46-P1および46-P2の単離

表10の化合物を中間体35-P1および中間体35-P2と同様のSFC分離によって得た。

【0575】

(表10)

10

20

30

40

50

名称	構造	キラル分離条件:
中間体 46-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm I.D., 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.1% DEA) = 84/16; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C
中間体 46-P2		

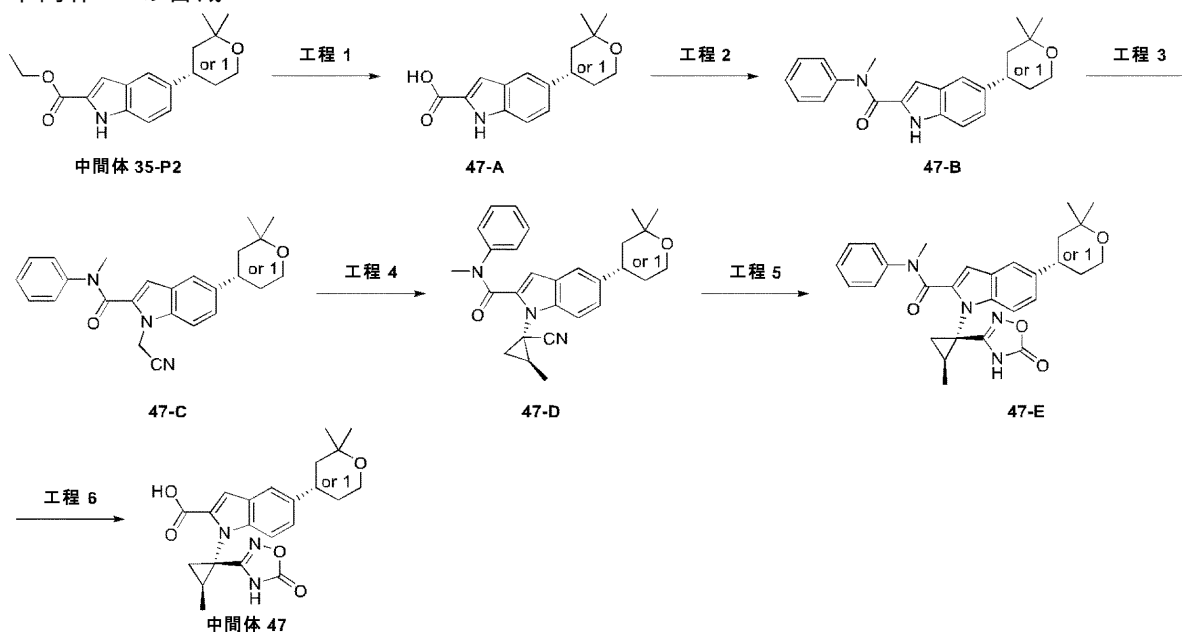
10

【 0 5 7 6 】

実施例39

中間体47の合成

20



30

【 0 5 7 7 】

工程1: 47-A

40

中間体 35-P2 (1.5g、4.98mmol) のメタノール (20mL) および水 (10mL) 溶液に水酸化ナトリウム (597.21mg、14.93mmol) を加えた。混合物を 60 °C で 3 時間攪拌した。約半量のメタノールを減圧除去し、残渣に 1M HCl を pH 約 1 になるまで加えた。得られた混合物を酢酸エチル (50mL × 2) で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して 47-A (1.30g、収率 95.56%) を得た。MS: $m/z = 274$ ($M + 1$)。

【 0 5 7 8 】

工程2: 47-B

氷水浴中で 47-A (1.30g、4.76mmol) の DMA (30mL) 溶液に塩化チオニル (679.19mg、5.71mmol) を加えた。添加後、得られた混合物を 25 °C に昇温させ、3 時間攪拌した。氷水浴中で得られた混合物に TEA (1.44g、14.27mmol) および N-メチルアニリン (611.57

50

mg、5.71mmol)を加えた。混合物を25 に昇温させ、16時間攪拌した。反応混合物に水(20mL)を加えた。濾過後、固体を収集し、水(10mL)で洗浄し、減圧乾燥させて47-B(1.52g、収率88.17%)を得た。MS: $m/z = 363$ ($M + 1$)。

【0579】

工程3: 47-C

氷水浴中で水素化ナトリウム(503.17mg、12.58mmol、ミネラルオイル中60%分散液)の1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン(40mL)懸濁液に47-B(1.52g、4.19mmol)を加えた。添加後、得られた混合物を25 に昇温させ、1時間攪拌した。2-クロロアセトニトリル(474.90mg、6.29mmol)を加え、得られた溶液を25 で16時間攪拌した。得られた混合物に飽和NH₄Cl水溶液(80mL)を加え、水層を酢酸エチル(40mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して47-C(1.68g、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 402$ ($M + 1$)。

10

【0580】

工程4: 47-D

47-C(1.68g、4.18mmol)、(4R)-4-メチル-1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(1.73g、12.55mmol)のDMPU(20mL)溶液にLiHMDS(1M、33.47mL)を氷水冷却(<15)下で加えた。得られた溶液を15 で4時間攪拌した。反応液を飽和NH₄Cl水溶液(30mL)で反応停止させ、水層を酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を水(20mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 3/1)で精製して47-D(380mg、収率20.57%)を得た。MS: $m/z = 442$ ($M + 1$)。

20

【0581】

工程5: 47-E

47-D(380mg、860.58 μ mol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(598.02mg、8.61mmol)のDMSO(10mL)溶液に炭酸水素ナトリウム(722.89mg、8.61mmol)を加えた。得られた混合物を60 で5時間加熱した後、酢酸エチル(70mL)を加えた。有機層を分離し、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をDMSO(10mL)に溶解させ、それにCDI(279.08mg、1.72mmol)およびDBU(327.02mg、2.15mmol)を加えた。混合物を25 で4時間攪拌した。その後、飽和NH₄Cl水溶液(20mL)を加え、水層を酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 1/1)で精製して47-E(220mg、収率51.07%)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.14 (s, 1H), 7.60 - 7.23 (m, 5H), 7.06 (t, $J = 28.0$ Hz, 4H), 4.13 - 3.97 (m, 3H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.18 (M, 6H) ppm; MS: $m/z = 501$ ($M + 1$)。

【0582】

工程6: 中間体47

47-E(220.00mg、439.48 μ mol)のメトキシエタノール(3mL)溶液に水酸化カリウム(246.57mg、4.39mmol)を加えた。反応混合物を100 で3時間加熱した。冷却後、氷水浴中で得られた混合物にHCl(6M)をpH約5になるまで加えた。反応混合物を25 で10分間攪拌し、水層を酢酸エチル(15mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して中間体47(270mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 412$ ($M + 1$)。

40

【0583】

実施例40

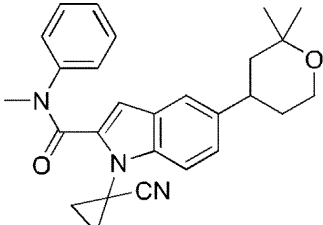
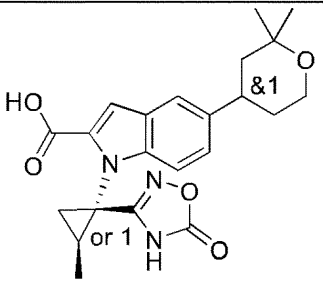
中間体48および49の合成

表11の化合物を中間体47の手順に従って作製した。

【0584】

50

(表 1 1)

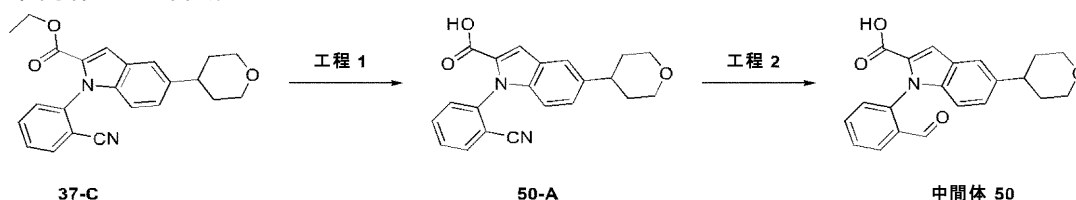
名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体48 (47-Dに関して)		MS: m/z = 428 (M + 1)
中間体 49		MS: m/z = 412 (M + 1).

10

【 0 5 8 5 】

実施例 41

中間体 50 の合成



20

【 0 5 8 6 】

工程 1: 50-A

37-C(1g、2.67mmol)のTHF(30mL)溶液にNaOH(13.35mmol、10%水溶液)を加え、反応液を20℃で16時間攪拌した。大部分の溶媒を蒸発させ、残渣を水5mLで希釈し、pH約3になるまで濃HClを加えた。混合物を濾過し、固体をTHF 10mLに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して50-A(760mg、収率82%)を得た。MS: m/z = 347.1 (M + 1)。

30

【 0 5 8 7 】

工程 2: 中間体 50

50-A(380mg、1.10mmol)のTHF(5mL)溶液にDibal-H(1M、4.39mL)を加え、20℃で48時間攪拌した。反応液を1M HCl 5mLに注ぎ、酢酸エチル(5mLx3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣を逆相(ACN:H₂O中0.1% HCOOH = 50:50)で精製して中間体50(190mg、収率50%)を得た。MS: m/z = 350.2 (M + 1)。

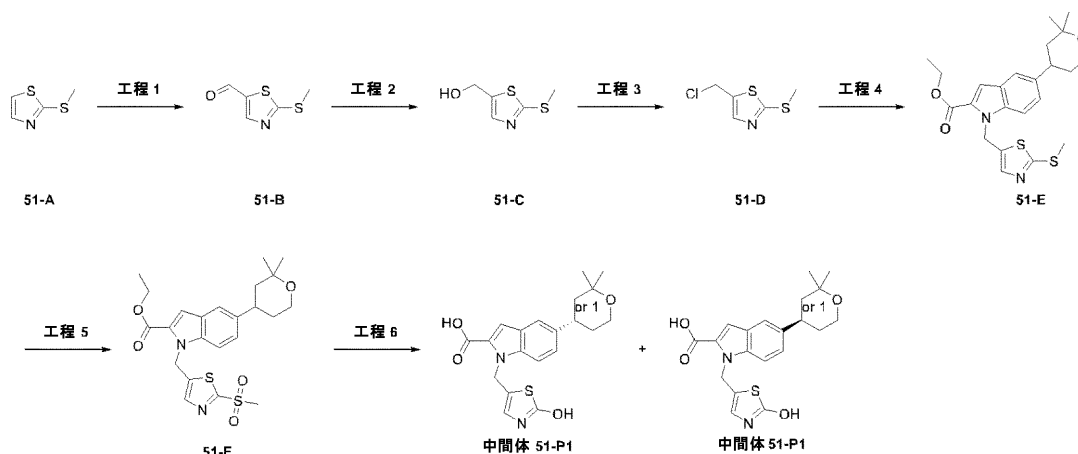
40

【 0 5 8 8 】

実施例 42

中間体 51-P1 および 中間体 51-P2 の合成

50



10

【 0 5 8 9 】

工程 1: 51-B

51-A(1g、7.62mmol)のTHF(10mL)溶液にn-BuLi(2.4M、6.35mL)を-78 で滴下した。反応混合物を-60 に昇温させ、1時間攪拌した。次に、得られた混合物にDMF(5.57g、76.21mmol)を加え、-60 で2時間攪拌した。反応液を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/DCM = 1/5)で精製して51-B(1.1g、6.91mmol、収率90.65%)を得た。MS: $m/z = 159.9 (M + 1)$ 。

20

【 0 5 9 0 】

工程 2: 51-C

LiBH₄(276.33mg、12.56mmol)のTHF(10mL)中混合物に51-B(1g、6.28mmol)のTHF(10mL)溶液を25 で滴下した。得られた混合物を18時間攪拌した後、HCl(1M、1mL)で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH約8に調整し、DCM(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/DCM = 1/3)で精製して51-C(0.9g、5.58mmol、収率88.87%)を得た。MS: $m/z = 161.9 (M + 1)$ 。

【 0 5 9 1 】

工程 3: 51-D

氷浴中で51-C(1g、6.20mmol)およびDMAP(1.14g、9.30mmol)のDCM(2mL)中混合物にMsCl(78.45mg、6.82mmol)を滴下した。18時間攪拌後、得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/DCM = 1/5)で精製して51-D(390mg、2.17mmol、収率35.0%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H)。

30

【 0 5 9 2 】

工程 4: 51-E

氷浴中のCs₂CO₃(108.17mg、331.81 μ mol)のMeCN(5mL)懸濁液に中間体35(50mg、165.90 μ mol)を加えた。1時間攪拌後、51-D(29.81mg、165.90 μ mol)を加え、得られた混合物を16時間攪拌した。混合物を氷水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 5/1)で精製して51-E(50mg、112.46 μ mol、収率67.79%)を得た。MS: $m/z = 444.9 (M + 1)$ 。

40

【 0 5 9 3 】

工程 5: 51-F

51-E(800mg、1.8mmol)のDCM(20mL)溶液とmCPBA(776.28mg、純度85%)とを、攪拌下、数回に分けて、アルゴン雰囲気下および0 で混合する。反応液を0 で30分間、次に25 で18時間攪拌した。混合物をNaHCO₃(2M)、水、およびブラインで洗浄し

50

、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して51-F(600mg、収率70%)を得た。MS: $m/z = 476.9 (M + 1)$ 。

【 0 5 9 4 】

工程6: 中間体51-P1および中間体51-P2

封管中の51-F(600mg、1.26mmol)、NaOH(503.56mg、12.59mmol)のTHF(3mL)およびH₂O(3mL)中混合物を60℃で18時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残渣を水(3mL)で希釈し、HCl(1M)でpH = 3~5に調整した。固体を濾取し、乾燥させ、これをキラル分取HPLC(カラム: OJ-H、20x250mm; 流量: 40g/分; 溶媒: MeOH(NH₄OH 0.2%):CO₂ = 30:70; 時間: 7.94分、12.42分)で分離して中間体51-P1(150mg、388.13 μ mol、収率30.83%、RT = 5.13分)および中間体51-P2(150mg、388.13 μ mol、収率30.83%、RT = 7.27分)を得た。

中間体51-P1:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.08 (bs, 1H), 11.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H),

7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H), 1.19 (s, 3H). MS: $m/z = 387 (M + 1)$.

中間体51-P2:

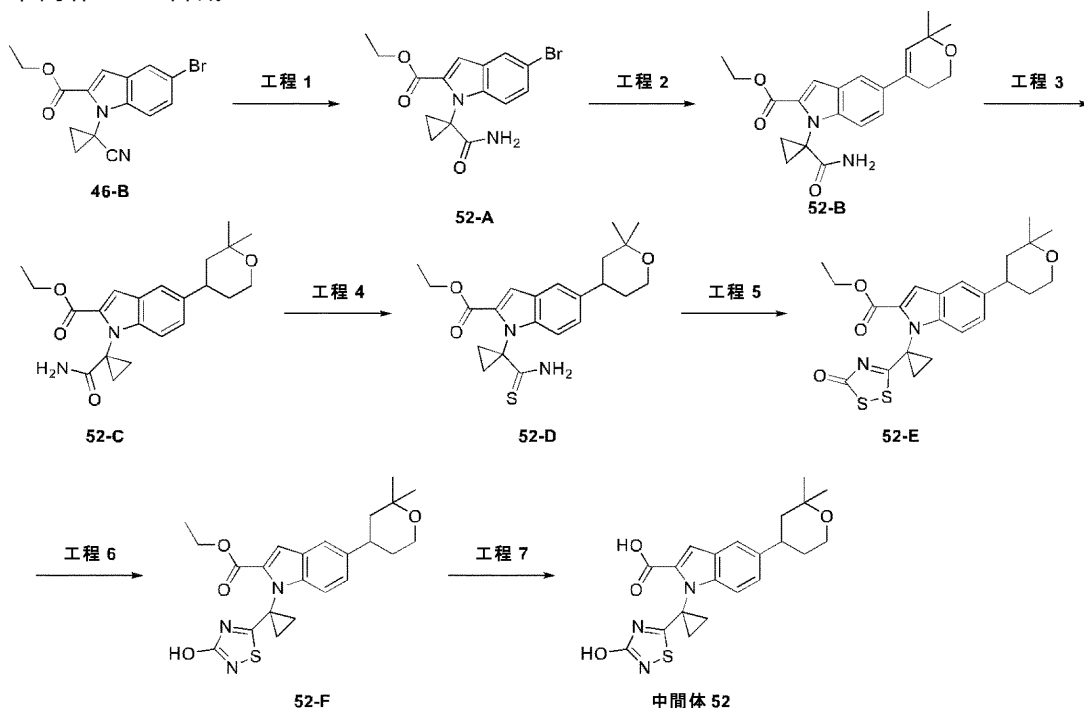
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.03 (bs, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.68 (d, $J =$

8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.56 (dt, $J = 26.0, 10.9$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H).

【 0 5 9 5 】

実施例43

中間体52の合成



【 0 5 9 6 】

工程1: 52-A

エチル46-B(2g、6.0mmol)、炭酸水素ナトリウム(2.52g、30.01mmol、1.17mL)、およびヒドロキシルアミン塩酸塩(2.09g、30.01mmol、1.25mL)のDMSO(50mL)中混合物を50℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチル(100mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得た。残渣(別のバッチからの粗生成物と一緒に)をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して52-A(1.32g、副生成物)を得た。

【0597】

工程2: 52-B

エチル52-A(1.1g、3.13mmol)、2-(6,6-ジメチル-2,5-ジヒドロピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(447.52mg、1.88mmol)、炭酸ナトリウム(663.95mg)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド(458.36mg、626.43μmol)のジオキサン(10mL)および水(3mL)中混合物を90℃で18時間加熱した。溶媒を減圧除去して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/10)で精製して52-B(1g、収率83.48%)を得た。

【0598】

工程3: 52-C

52-B(1g、2.62mmol)のメタノール(15mL)中混合物にPd/C(10%、556.51mg)を加え、混合物をバルーンによる水素雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 1/10)で精製して52-C(1g、2.60mmol、収率99.48%)を得た。

【0599】

工程4: 52-D

52-C(160mg、416.16μmol)および五硫化リン(370.0mg、832.32μmol)のTHF(3mL)中混合物を50℃で18時間加熱した。溶媒を減圧除去して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して52-D(130mg、収率78%)を得た。MS: m/z = 400.8 (M + 1)。

【0600】

工程5: 52-E

52-D(100mg、249.67μmol)のTHF(3mL)中混合物にS-クロロクロロメタンチオエー(163.51mg、1.25mmol)を25℃でゆっくりと加え、混合物を2時間攪拌した。混合物を水で反応停止させ、DCM(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これをcombiフラッシュ(PE/EA = 5/1)で精製して52-E(75mg、収率65.5%)を得た。MS: m/z = 458.9 (M + 1)。

【0601】

工程6: 52-F

52-E(257mg、0.56mmol)およびジオキサン(10mL)の混合物にトリフェニルホスフィン(146.99mg、0.56mmol)のジオキサン(5mL)溶液を10℃で加え、反応液を10分間攪拌した。アジドトリメチルシラン(129mg、1.12mmol)を加え、反応混合物を120℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をcombiフラッシュ(DCM/メタノール = 15/1)で精製して52-F(60mg、24%)を得た。MS: m/z = 441.8 (M + 1)。

【0602】

工程7: 中間体52

52-F(60mg、0.136mmol)のKOH(2M、2mL)およびTHF(5mL)中混合物を70℃で18時間攪拌した。大部分の溶媒を減圧除去し、混合物をpH = 5~6に調整し、酢酸エチル(10mLx3)で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過した。濾液を減圧濃縮して中間体52(60mg、粗生成物)を得た。MS: m/z = 413.8 (M + 1)。

【0603】

実施例44

中間体53の合成

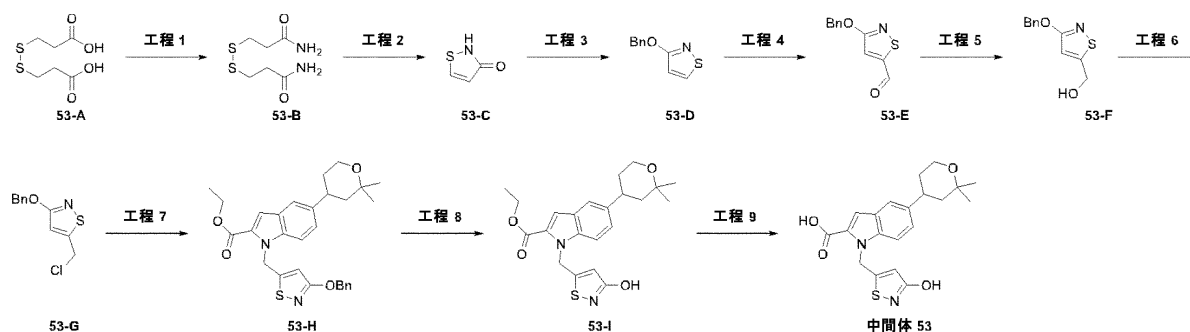
10

20

30

40

50



【 0 6 0 4 】

工程1: 53-B

53-A(11g、52.31mmol)の塩化チオニル(180.40g、1.52mol、110.0mL)中混合物を70℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、DCM(100mL)に溶解させた。氷水浴中で $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (100mL)を加え、反応液を25℃に昇温させ、0.5時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して53-B(16.26g、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 208.9$ ($M + 1$)。

【 0 6 0 5 】

工程2: 53-C

53-B(16.26g)のDCE(160mL)溶液に塩化スルホニル(15.81g、117mmol)を0℃で非常にゆっくりと加えた。次に反応混合物を25℃で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(100mL)および H_2O (100mL)で処理した。次に水層を酢酸エチル(200mL \times 2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)で精製して53-C(7.3g、収率92%)を得た。MS: $m/z = 102.0$ ($M + 1$)。

【 0 6 0 6 】

工程3: 53-D

53-C(7.3g、72.19mmol)のDMF(50mL)溶液に0℃で K_2CO_3 (19.95g、144.37mmol)、続いて臭化ベンジル(14.2mL、83.01mmol)を加えた。反応混合物を25℃で24時間攪拌した。反応混合物を H_2O (200mL)で希釈し、 Et_2O で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得て、これをカラムフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EA = 4/1)で精製して53-D(3.78g、収率27%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 6.67 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H); MS: $m/z = 191.9$ ($M + 1$)。

【 0 6 0 7 】

工程4: 53-E

新たに用意したLDA(0.58mmol)の Et_2O (4.5mL)溶液に N_2 下、-78℃で53-D(500mg、2.61mmol)の Et_2O (0.3mL)溶液を加えた。15分後、DMF(213mg、2.92mmol)の Et_2O (0.2mL)溶液を加え、-78℃で15分間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて残渣を得て、これをcombiフラッシュ(PE/EA = 4/1)で精製して53-E(100mg、収率17%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H),

7.53 - 7.33 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 5.46 (s, 2H); MS: $m/z = 220.1$ ($M + 1$)。

【 0 6 0 8 】

工程5: 53-F

53-E(259mg、1.18mmol)のメタノール(10mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(67mg、1.77mmol)を加えた。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をcombiフラッシュ(DCM/メタノール = 20/1)で精製して53-F(159mg、収率60%)を得た。MS: $m/z = 221.9$ ($M + 1$)。

【0609】

工程6: 53-G

53-F(110mg、0.497mmol)のDCM(2mL)溶液に塩化チオニル(177mg、1.49mmol)を25℃で加えた。反応液を2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して53-G(110mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 239.9$ ($M + 1$)。

【0610】

工程7: 53-H

中間体35、53-G(109mg、0.456mmol)、 Cs_2CO_3 (297mg、0.912mmol)、およびDMF(5mL)の混合物を60℃で3時間攪拌した。水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL \times 3)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、combiフラッシュ(DCM/メタノール = 20/1)で精製して53-H(112mg、収率48%)を得た。MS: $m/z = 504.7$ ($M + 1$)。

【0611】

工程8: 53-I

53-H(107mg、0.212mmol)およびTFA(5mL)の混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して53-I(80mg、収率91%)を得た。MS: $m/z = 414.8$ ($M + 1$)。

【0612】

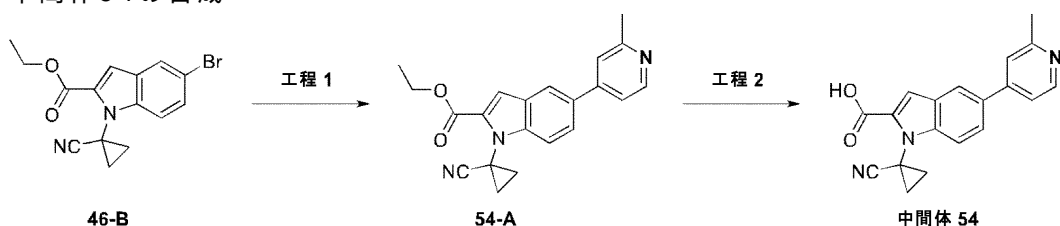
工程9: 中間体53

53-H(84mg、0.202mmol)のNaOH(2M、5mL)およびTHF(5mL)中混合物を25℃で2時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、混合物をpH = 5~6に調整し、酢酸エチル(30mL \times 3)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過した。濾液を減圧濃縮して中間体53(60mg、収率76%)を得た。MS: $m/z = 386.7$ ($M + 1$)。

【0613】

実施例45

中間体54の合成



【0614】

工程1: 54-A

20mLマイクロ波反応管に46-B(600mg、1.80mmol)、(2-メチル-4-ピリジル)ボロン酸(295.94mg、2.16mmol)、 K_2CO_3 (746.65mg、5.40mmol)、およびシクロペンチル(ジフェニル)ホスファン;ジクロロメタン;ジクロロパラジウム;鉄(147.06mg、180.08 μmol)の水(3mL)およびジオキサン(12mL)溶液を加えた。反応溶液に N_2 を吹き込むことで O_2 を掃流した後、管を密封し、Biotageマイクロ波反応器中、120℃で50分間加熱した。反応液を25℃に冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0~50%)で精製して54-A(590mg、1.71mmol、収率87.59%)を得た。MS: $m/z = 346.2$ ($M + 1$)。

【0615】

工程2: 中間体54

54-A(550mg、1.59mmol)および水酸化リチウム水和物(267.29mg、6.37mmol)のT

10

20

30

40

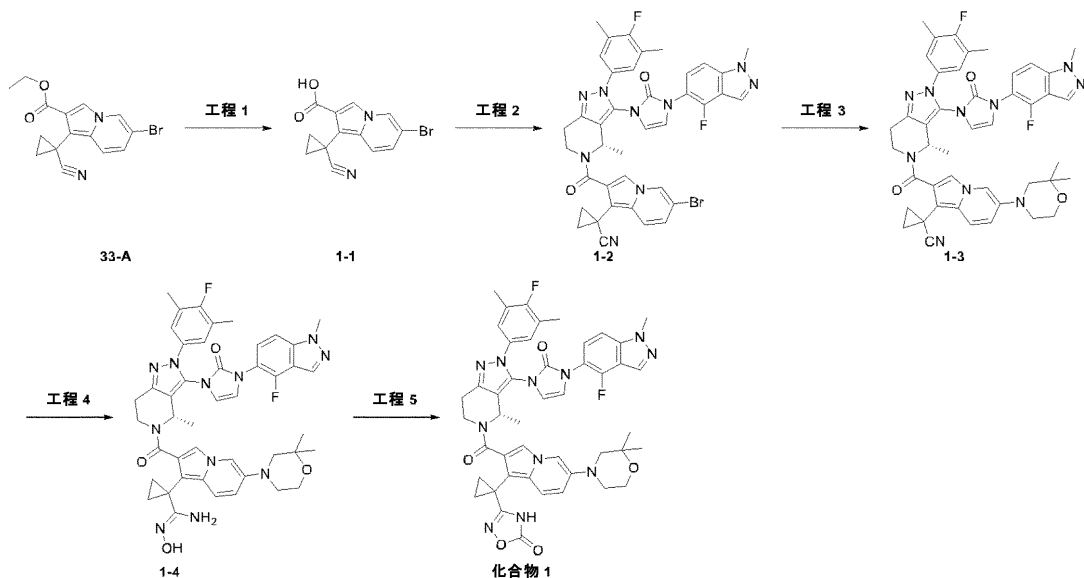
50

HF(6mL)および水(1mL)中混合物を25℃で24時間攪拌した。反応混合物を1M HClで酸性化し、濃縮した。粗生成物をFCC(DCM中メタノール、0~10%)で精製して中間体54(300mg、945.36 μ mol、収率59.37%)を得た。MS: m/z = 318.1 ($M + 1$)。

【0616】

実施例46

化合物1の合成



【0617】

工程1: 1-1

33-A(30mg、90.04 μ mol)のMeOH(5mL)溶液にNaOH(6M、2mL)を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。MeOHを除去し、混合物をHCl(1M)でpH約5に調整し、混合物を酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して1-1(25mg、収率91%)を得た。MS: m/z = 305.0 ($M + 1$)。

【0618】

工程2: 1-2

1-1(25mg、81.93 μ mol)、中間体3(40mg、81.93 μ mol)、およびHATU(46mg、122.9 μ mol)のDMF(2mL)溶液にDIEA(52mg、409.67 μ mol)を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(30mL)で洗浄し、濾過した。濾液を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH = 10/1)で精製して1-2(30mg、収率47%)を得た。MS: m/z = 776.1 ($M + 1$)。

【0619】

工程3: 1-3

1-2(30mg、38.63 μ mol)のトルエン(5mL)溶液に2,2-ジメチルモルホリン(22mg、193.14 μ mol)、t-BuONa(11mg、115.89 μ mol)、Jonesphos(3mg、7.73 μ mol)、およびPd₂(dba)₃(4mg、3.86 μ mol)を加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(50mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH = 10/1)で精製して1-3(10mg、収率32%)を得た。MS: m/z = 811.3 ($M + 1$)。

【0620】

工程4: 1-4

1-3(10mg、12.33 μ mol)のDMSO(2mL)溶液にNH₂OH・HCl(25mg、369.96 μ mol)およびNaHCO₃(31mg、369.96 μ mol)を加えた。混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、ブライン(10mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して1-4(10mg、収率96%)を得た。MS: m/z = 84

10

20

30

40

50

4.3 (M + 1)。

【 0 6 2 1 】

工程5: 化合物1

1-4(10mg、11.85 μ mol)のDMSO(3mL)溶液にDBU(15mg、59.25 μ mol)およびCDI(8mg、59.25 μ mol)を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取HPLC(クロマトグラフィーカラム: Xbridge 5 μ C18 150x19mm 移動相: MeCN-H₂O(0.1% FA))で精製して化合物1(1.0mg、収率9.70%)を得た。

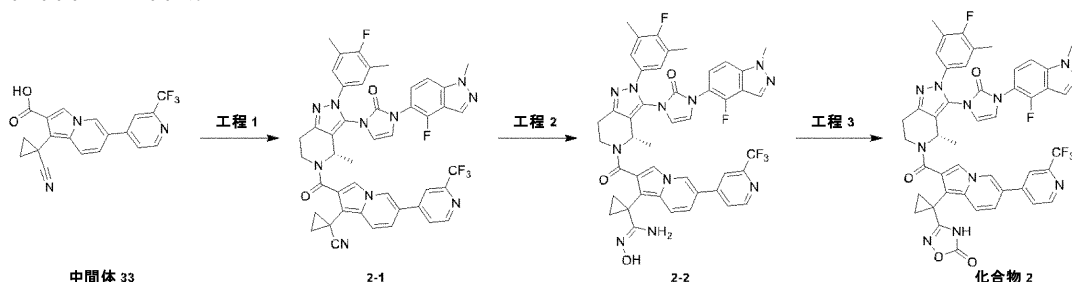
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.40 (m, 5H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.64 (m, 4H), 5.34 - 5.20 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 2.97 - 2.65 (m, 6H), 2.27 (s, 6H), 1.47 - 1.43 (m, 4H), 1.33 - 1.29 (m, 9H); MS: m/z = 870.2 (M + 1).

10

【 0 6 2 2 】

実施例47

化合物2の合成



20

【 0 6 2 3 】

工程1: 2-1

中間体33(13mg、35.01 μ mol)、中間体3(17mg、35.01 μ mol)、およびHATU(19mg、52.52 μ mol)のDMF(2mL)溶液にDIEA(90mg、700.22 μ mol)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mL)で洗浄し、濾過した。濾液を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH = 10/1)で精製して2-1(12mg、収率41%)を得た。MS: m/z = 843.2 (M + 1)。

30

【 0 6 2 4 】

工程2: 2-2

2-1(12mg、14.24 μ mol)のDMSO(1mL)溶液にNaHCO₃(23mg、284.76 μ mol)およびNH₂OH.HCl(19mg、284.76 μ mol)を加えた。混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、ブライン(10mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固させて2-2(10mg、収率80%)を得た。MS: m/z = 876.2 (M + 1)。

40

【 0 6 2 5 】

工程3: 化合物2

2-2(10mg、11.42 μ mol)のDMSO(1mL)溶液にCDI(2mg、11.42 μ mol)およびDBU(3mg、11.42 μ mol)を加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(10mLx3)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取HPLC(クロマトグラフィーカラム: Xbridge 5 μ C18 150x19mm 移動相: MeCN-H₂O(0.1% NH₄OH))で精製して化合物2(1.1mg、収率11%)を得た。

50

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 8.81 - 8.65 (m, 2H), 8.16 - 7.84 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 4H), 6.86 - 6.62 (m, 2H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 2.86 - 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.75 - 1.71 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); MS: m/z = 902.2, (M + 1).

【 0 6 2 6 】

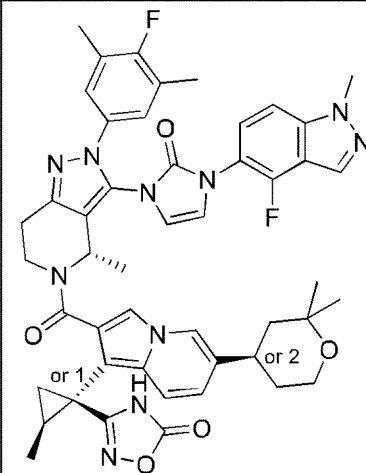
実施例 48

化合物 3 ~ 23 の合成

表 12 の化合物を化合物 2 の手順に従って作製した。

【 0 6 2 7 】

(表 1 2)

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
化合物 3 (中間体 3 および 30-P2 からの)		<p>MS: m/z = 883.1 (M + 1);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 - 8.00 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.69 - 6.89 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.83 - 3.87 (m, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 - 1.46 (m, 7H), 1.35 - 0.99 (m, 11H).</p>

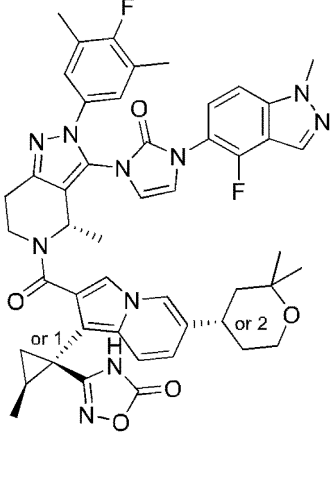
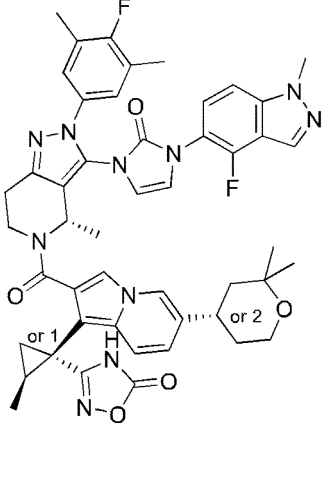
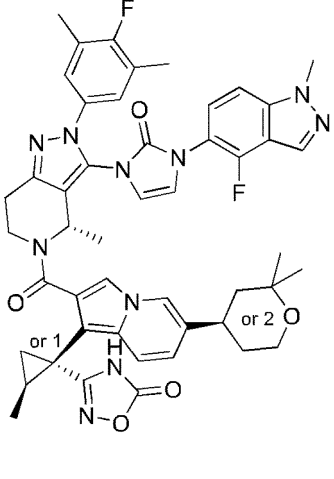
10

20

30

40

50

<p>化合物4 (中間体3 および30-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 883.1 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 - 8.00 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.69 - 6.89 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.83 - 3.87 (m, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 - 1.46 (m, 7H), 1.35 - 0.99 (m, 11H).</p>
<p>化合物5 (中間体3 および30-P3 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 883.1 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 - 8.00 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.69 - 6.89 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.83 - 3.87 (m, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 - 1.46 (m, 7H), 1.35 - 0.99 (m, 11H).</p>
<p>化合物6 (中間体3 および30-P4 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 883.1 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 - 8.00 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.69 - 6.89 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.83 - 3.87 (m, 2H), 3.48 - 3.63 (m, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 - 1.46 (m, 7H), 1.35 - 0.99 (m, 11H).</p>

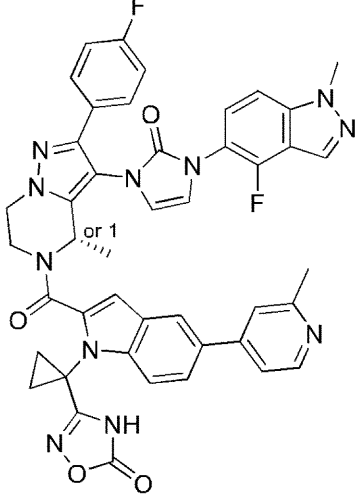
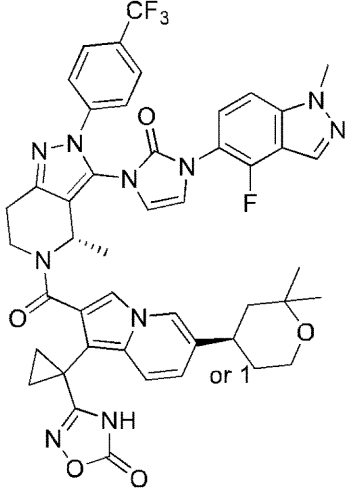
10

20

30

40

50

<p>化合物7 (中間体22-P1 および54 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 820 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.93 (s, 1H), 8.62 – 8.54 (m, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.71 – 6.52 (m, 1H), 6.34 – 6.21 (m, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (m, 4H).</p>
<p>化合物8 (中間体12 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 891.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 – 8.05 (m, 2H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.66 – 7.41 (m, 5H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 1H), 6.73 – 6.71 (m, 1H), 5.92 – 5.88 (m, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 4.30 – 4.26 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 9.6$ Hz, 3H), 3.86 – 3.73 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 1.80 – 1.22 (m, 17H).</p>

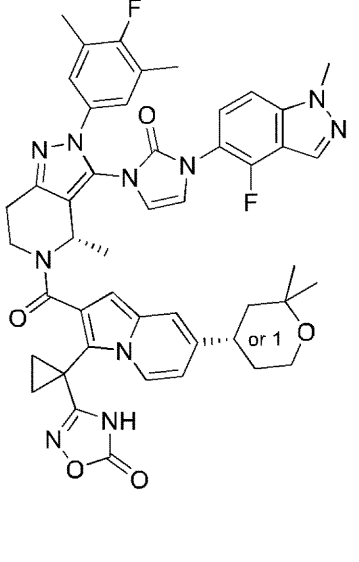
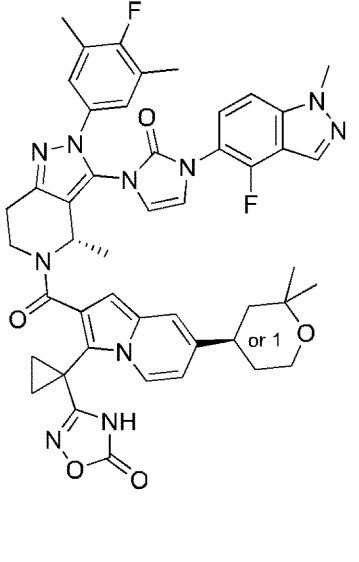
10

20

30

40

50

<p>化合物9 (中間体3 および31-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 5.87 - 5.83 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 3H), 2.27 (d, $J = 9.6$ Hz, 6H), 1.81-1.24 (m, 17H).</p>
<p>化合物10 (中間体3 および31-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 3H), 2.27 (d, $J = 9.6$ Hz, 6H), 1.81-1.24 (m, 17H).</p>

10

20

30

40

50

<p>化合物11 （中間体13 および28-P2 からの）</p>		<p>MS: m/z = 841.2 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 3H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 - 6.71 (m, 2H), 5.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 80.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.70 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.62 - 1.36 (m, 4H), 1.40 - 1.21 (m, 6H), 1.19 (s, 3H).</p>
<p>化合物12 （中間体14 および28-P2 からの）</p>		<p>MS: m/z = 875.2 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.30 (m, 3H), 7.09 (d, J = 30.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.69 (m, 2H), 5.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 75.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 1.70 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.38 (m, 4H), 1.38-1.20 (m, 6H), 1.19 (s, 3H).</p>

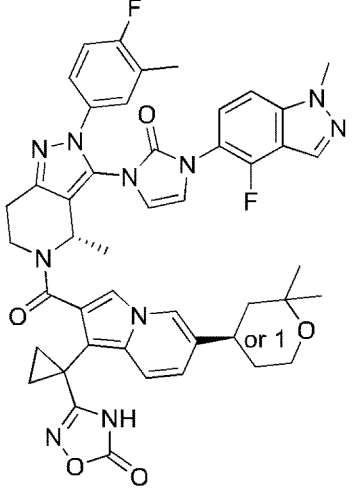
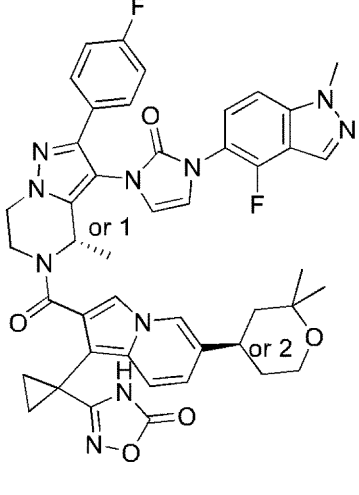
10

20

30

40

50

<p>化合物13 (中間体15 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 855.3 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.19 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 0.5H), 4.78 (s, 0.5H), 4.11 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.96 - 2.67 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 4H), 1.38 - 1.1 (m, 11H).</p>
<p>化合物14 (中間体22-P1 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 841.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 5.77 - 5.75 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 5H), 3.70 - 3.68 (m, 4H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.68 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.62 - 1.33 (m, 6H), 1.26 - 1.18 (m, 6H).</p>

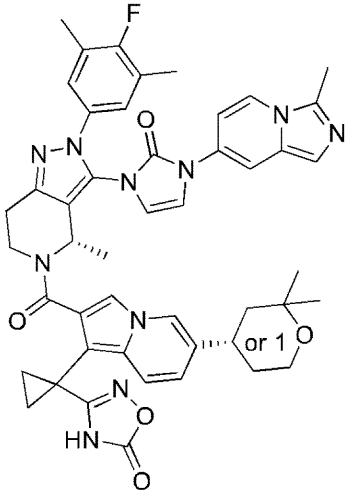
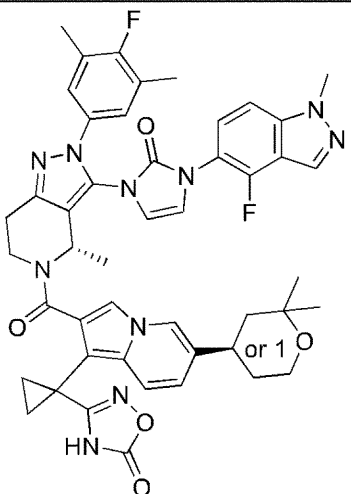
10

20

30

40

50

		(m, 4 H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.77 - 1.21 (m, 14H).
化合物18 (中間体7 および28-P1 からの)		MS: m/z = 851.3 (M + 1); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2 H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.86 - 5.83 (m, 1 H), 5.19 - 5.17 (m, 1H), 4.25 - 4.23 (m, 1 H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 2.89 - 2.86 (m, 4 H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.77 - 1.21 (m, 14H).
化合物19 (中間体3 および28-P2 からの)		MS: m/z = 869.3 (M + 1); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (d, J = 28.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 28.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 6.64 (d, J = 24.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.87 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 4H), 1.37 - 1.23 (m, 8H).

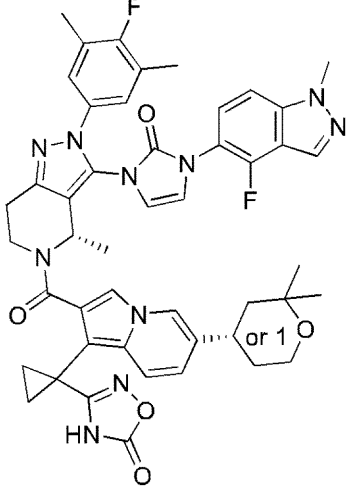
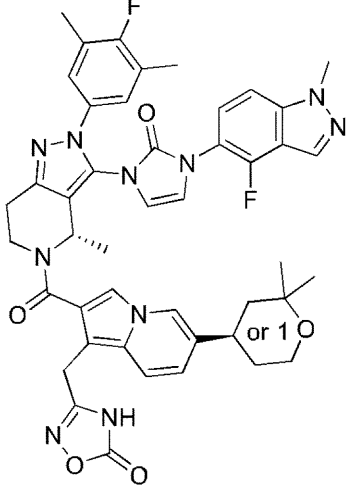
10

20

30

40

50

<p>化合物20 (中間体3 および28-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.3, (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J = 28.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 28.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 24.0$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 3H), 2.28 - 2.26 (m, 6H), 1.77 - 1.69 (m, 3H), 1.57 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.03 (m, 8H).</p>
<p>化合物21 (中間体3 および27-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 843.3, (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 6.88 - 6.77 (m, 2 H), 6.66 (s, 0.5 H), 6.54 (s, 0.5 H), 5.79 (s, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 4 H), 3.87 - 3.75 (m, 3H), 3.01 - 2.80 (m, 5 H), 2.28 (s, 6 H), 1.77 - 1.46 (m, 8 H), 1.33 - 1.25 (m, 6 H).</p>

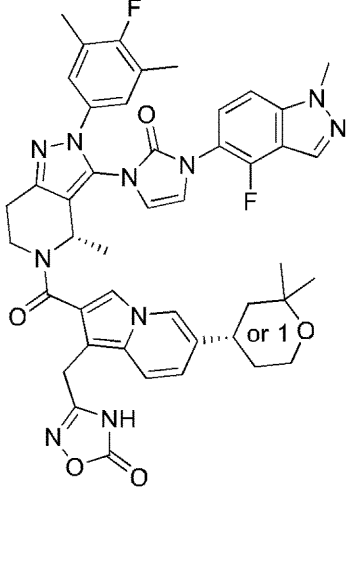
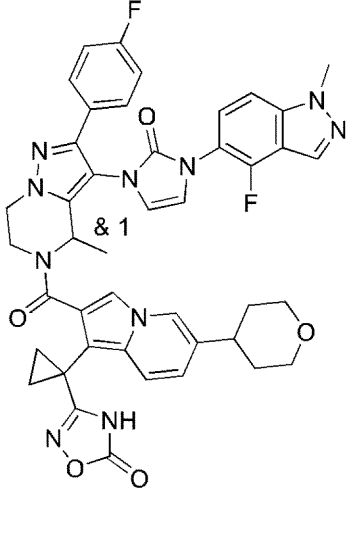
10

20

30

40

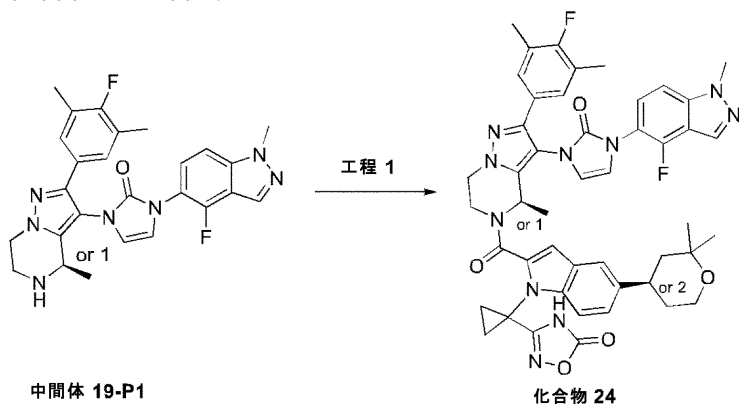
50

<p>化合物22 (中間体3 および27-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 843.3$, ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 6.88 - 6.77 (m, 2 H), 6.66 (s, 0.5 H), 6.55 (s, 0.5 H), 5.79 (s, 1 H), 4.10 - 4.07 (m, 4 H), 3.87 - 3.75 (m, 3H), 3.01 - 2.80 (m, 5 H), 2.28 (s, 6 H), 1.77 - 1.46 (m, 8 H), 1.33 - 1.25 (m, 6 H).</p>
<p>化合物23 (中間体22 および29 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 813.2$ ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 - 7.50 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.39 - 4.16 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.03 - 3.67 (m, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 4H), 2.70 (s, 1H), 1.79 - 1.46 (m, 5H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34 - 1.17 (m, 2H).</p>

【 0 6 2 8 】

実施例 49

化合物 24 の合成

中間体 19-P1 (11 mg、22.47 μmol)、中間体 46-P2 (10 mg、25.16 μmol)、および H

10

20

30

40

50

ATU(13mg、33.71 μmol)のNMP(2mL)溶液にDIEA(15mg、112.36 μmol)を加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相カラム(MeCN:H₂O中0.5% FA = 60:40)で精製して化合物24(3.2mg、収率16%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.63 - 7.50

(m, 4H), 7.25 - 7.24 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.67 - 1.63 (m, 6H), 1.62 - 1.37 (m, 5H), 1.28 - 1.23 (m, 3H), 1.18 (s, 3H); MS: *m/z* = 869.3 (*M* + 1).

10

【 0 6 2 9 】

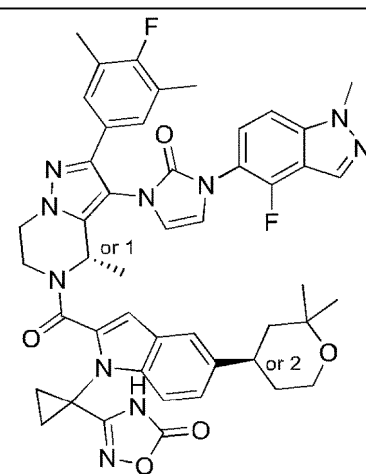
実施例50

化合物25～52の合成

表13の化合物を化合物24の手順に従って作製した。

【 0 6 3 0 】

(表13)

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
化合物25 (中間体19-P2 および46-P2 からの)		<p>MS: <i>m/z</i> = 869.3, (<i>M</i> + 1);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 4H), 7.25 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.36 (m, 10H), 1.30 - 1.14 (m, 6H).</p>

20

30

40

50

<p>化合物26 (中間体20-P1 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 855 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 6H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 5.65 - 5.63 (m, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.95 - 3.70 (m, 4H), 3.06 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.86 - 1.42 (m, 11H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).</p>
<p>化合物27 (中間体20-P2 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 855 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 6H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 5.65 - 5.63 (m, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.95 - 3.70 (m, 4H), 3.06 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.86 - 1.42 (m, 11H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).</p>
<p>化合物28 (中間体21 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 853 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 - 7.38 (m, 6H), 7.33 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.85 - 6.83 (m, 2H), 5.66 - 5.64 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 11H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).</p>

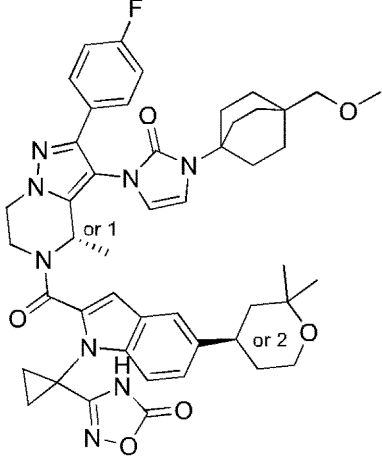
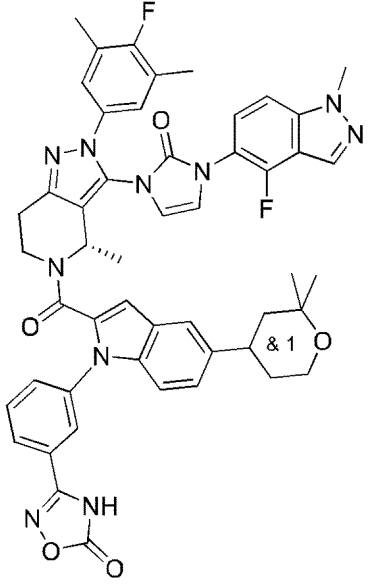
10

20

30

40

50

<p>化合物29 (中間体25-P1 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 845.3 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.08 (s, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 4H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.82 - 5.46 (m, 1H), 4.76 - 4.01 (m, 3H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.94 - 2.12 (m, 5H), 1.87 - 1.62 (m, 6H), 1.61 - 1.45 (m, 9H), 1.36 - 1.23 (m, 6H), 1.22 - 1.11 (m, 4H).</p>
<p>化合物30 (中間体3 および38 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 905 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.70 - 7.35 (m, 6H), 7.27 - 6.86 (m, 6H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.30 - 2.68 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.79 - 1.52 (m, 4H), 1.29 - 1.12 (m, 9H).</p>

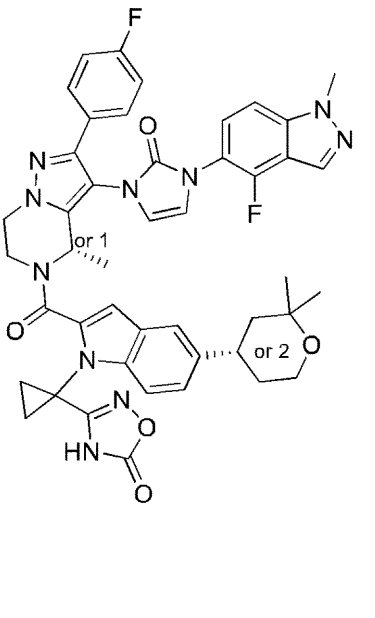
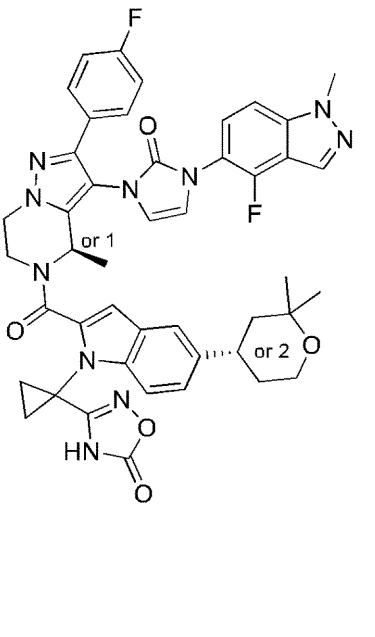
10

20

30

40

50

<p>化合物31 (中間体22-P1 および46-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 841.5$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 3H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.92 - 5.61 (m, 1H), 4.26 - 4.58 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.88 - 1.61 (m, 5H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.47 - 1.34 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 4H).</p>
<p>化合物32 (中間体22-P2 および46-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 841.5$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.87 - 5.56 (m, 1H), 4.23 - 4.62 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.89 - 1.63 (m, 5H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 - 1.10 (m, 4H).</p>

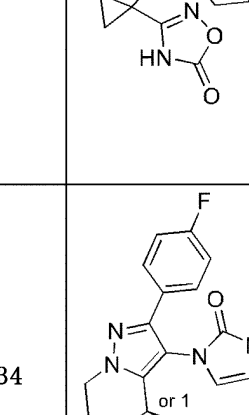
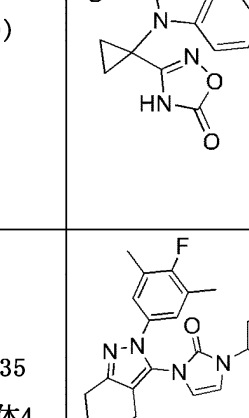
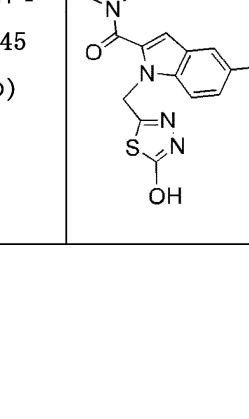
10

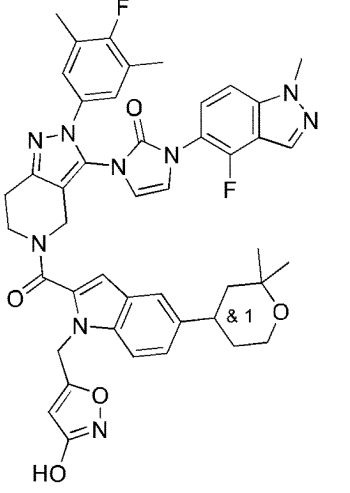
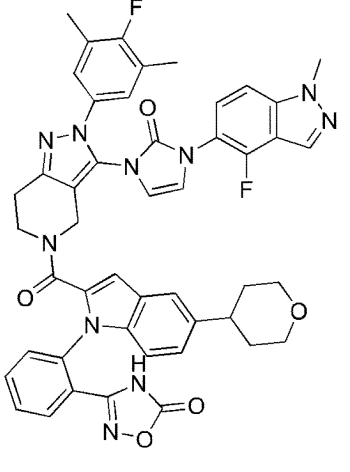
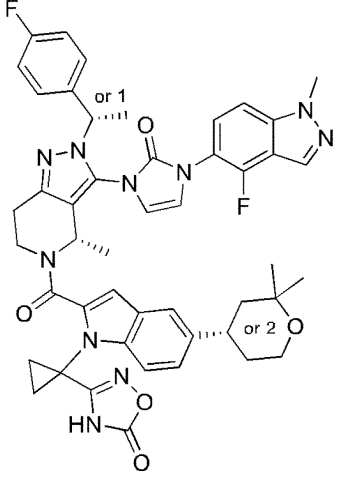
20

30

40

50

<p>化合物33 (中間体22-P1 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: m/z = 841.3 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 - 7.51 (m, 3H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.87 - 5.56 (m, 1H), 4.23 - 4.63 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.91 - 1.34 (m, 10H), 1.33 - 1.10 (m, 7H).</p>
<p>化合物34 (中間体22-P2 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: m/z = 841.2 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 3H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (s, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.23 - 4.63 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.38 (m, 10H), 1.37 - 1.10 (m, 7H).</p>
<p>化合物35 (中間体4 および45 からの)</p>		<p>MS: m/z = 844.5 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.32 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.08 - 2.76 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.34 - 1.12 (m, 6H).</p>

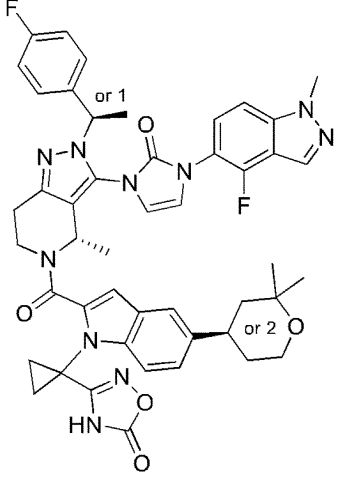
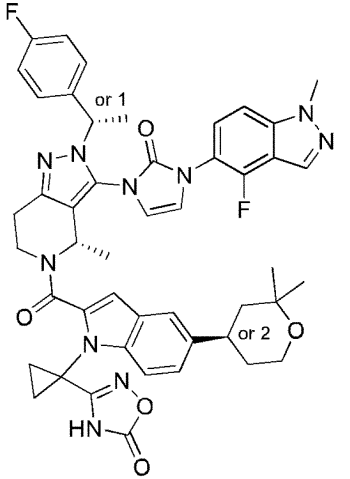
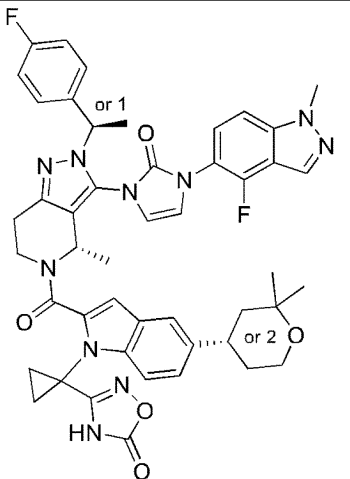
<p>化合物36 (中間体4 および44 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 828.3$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J =$ 6.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.76 - 1.58 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).</p>
<p>化合物37 (中間体4 および37 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 863$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 3H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (br, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 7.04 (br, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 3.61 - 3.34 (m, 6H), 3.26 - 2.79 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.92 - 1.75 (m, 4 H).</p>
<p>化合物38 (中間体17-P2 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.3$, ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.52 - 6.75 (m, 12H), 5.45 - 5.23 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 1.95 - 1.05 (m, 20H).</p>

10

20

30

40

<p>化合物39 (中間体17-P1 および46-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.3$, ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.52 - 6.75 (m, 12H), 5.45 - 5.23 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 1.95 - 1.05 (m, 20H).</p>
<p>化合物40 (中間体17-P1 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.3$, ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.52 - 6.75 (m, 12H), 5.45 - 5.23 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 1.95 - 1.05 (m, 20H).</p>
<p>化合物41 (中間体17-P2 および46-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.3$, ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.52 - 6.75 (m, 12H), 5.45 - 5.23 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 1.95 - 1.05 (m, 20H).</p>

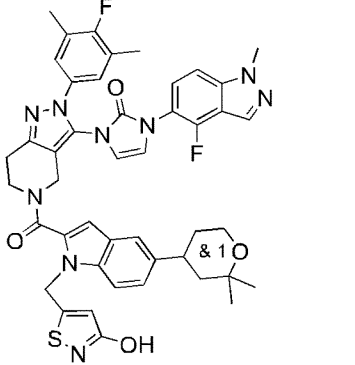
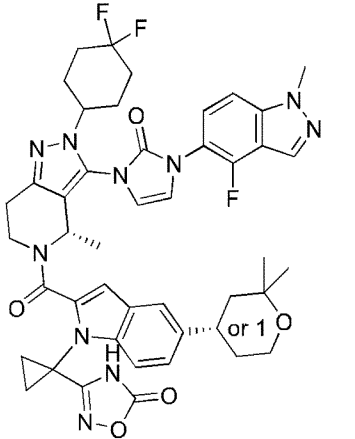
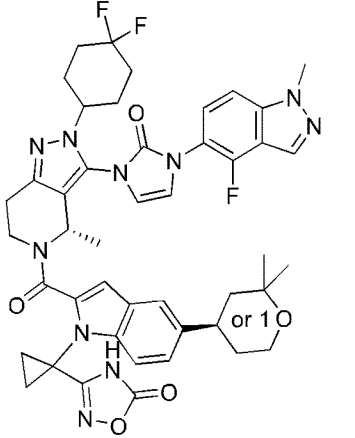
10

20

30

40

50

<p>化合物42 (中間体4 および53 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 843.5$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.11 - 2.81 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.82 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.34 - 1.07 (m, 6H).</p>
<p>化合物43 (中間体11 および46-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 864.5$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 - 7.40 (m, 4H), 7.27 - 6.93 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 26.3$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.28 - 1.88 (m, 8H), 1.88 - 1.40 (m, 8H), 1.28 - 1.19 (m, 9H).</p>
<p>化合物44 (中間体11 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 864.5$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 - 7.42 (m, 4H), 7.33 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.92 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 26.3$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.04 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 1H),</p>

10

20

30

40

		2.30 - 1.85 (m, 8H), 1.85 - 1.37 (m, 8H), 1.36 - 1.05 (m, 9H).
化合物45 (中間体3 および51-P1 からの)		MS: $m/z = 857.6 (M + 1)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.08 - 10.86 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 6.75 (m, 7H), 5.65 - 4.97 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.60 - 3.25 (m, 1H), 3.10 - 2.75 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).
化合物46 (中間体3 および51-P2 からの)		MS: $m/z = 857.7 (M + 1)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 - 10.82 (m, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 6.75 (m, 7H), 5.65 - 4.97 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.60 - 3.25 (m, 1H), 3.10 - 2.75 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

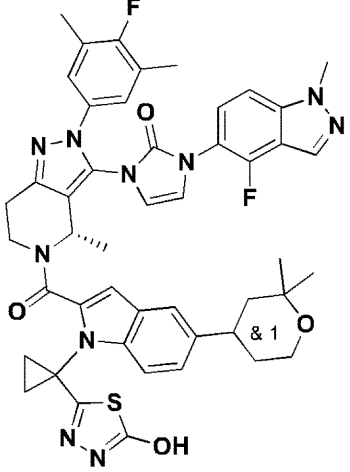
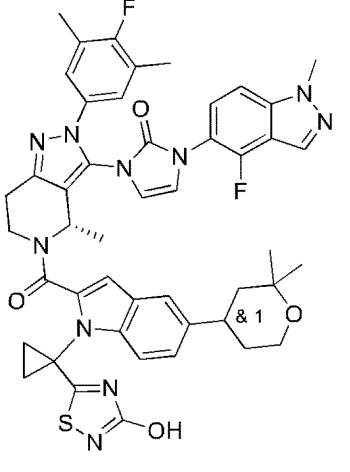
10

20

30

40

50

<p>化合物47 (中間体3 および45 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 884.5$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.37 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).</p>
<p>化合物48 (中間体3 および52 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 885.3$ ($M + 1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (brs, 1 H), 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.12 - 2.74 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.12 - 1.45 (m, 7H), 1.42 - 1.09 (m, 10H).</p>

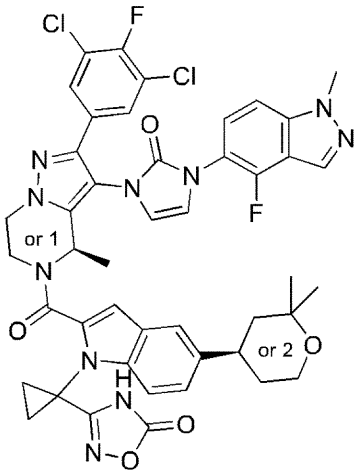
10

20

30

40

50

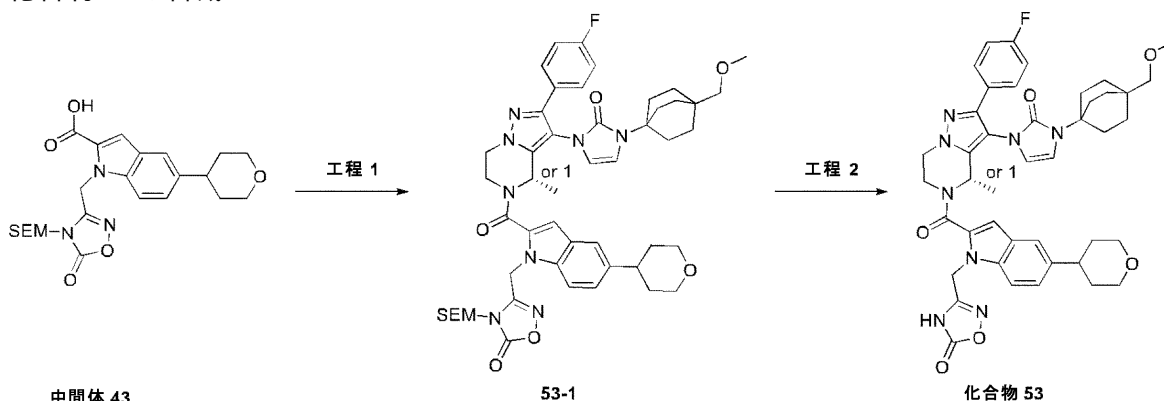
<p>化合物52 (中間体24-P1 および46-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 909.1 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.63 (s, 3H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.59 - 4.27 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.84 - 1.07 (m, 17H).</p>
--------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

【 0 6 3 1 】

実施例 51

化合物 53 の合成



20

【 0 6 3 2 】

工程 1: 53-1

中間体 43 (17mg、35.44 μmol)、中間体 25-P2 (15mg、32.22 μmol)、および HATU (18mg、48.33 μmol) の DMF (2mL) 溶液に DIEA (21mg、161.10 μmol) を加えた。反応液を 20 で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相カラム (水中 70% MeCN) で精製して 53-1 (0.02g、収率 67%) を得た。MS: $m/z = 921.3 (M + 1)$ 。

【 0 6 3 3 】

工程 2: 化合物 53

53-1 (0.02g、21.71 μmol) の THF (2mL) 溶液に CH_3COOH (52mg、868.49 μmol) および TBAF (1M、868 μL) を加えた。反応液を 80 で 72 時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相カラム (水中 65% MeCN) で精製して化合物 53 (7mg、収率 41%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.50 (td, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.38 - 1.19 (m, 4H); MS: $m/z = 791.3 (M + 1)$ 。

【 0 6 3 4 】

50

実施例52

化合物54の合成

表14の化合物を化合物53の手順に従って作製した。

【0635】

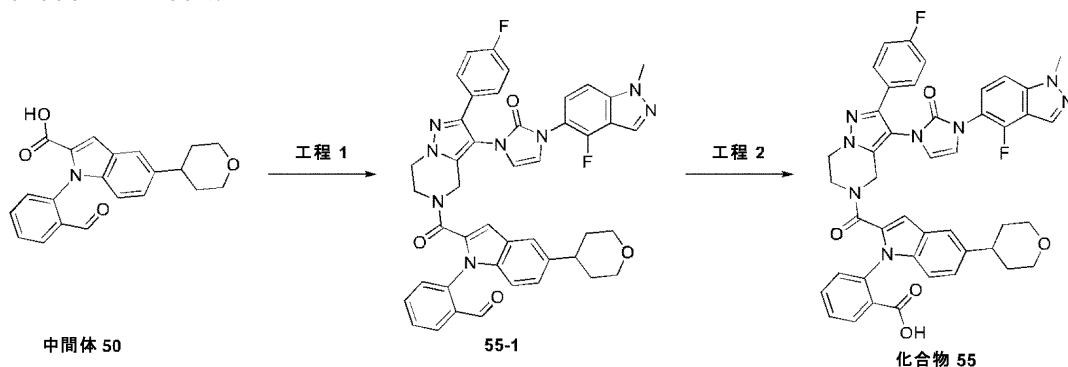
(表14)

名称	構造	¹ H NMR および/またはLC/MS データ
化合物54 (中間体3 および42 からの)		MS: m/z = 865.2 (M + 1); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.17 - 7.11(m, 3H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.74 - 3.72 (m, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.71 - 1.50 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 2H).

【0636】

実施例53

化合物55の合成



【0637】

工程1: 55-1

中間体8(20mg、44.70 μmol)のDMF(2mL)溶液に中間体50(18mg、53.64 μmol)、HATU(34mg、89.40 μmol)、およびDIEA(29mg、223.49 μmol)を加えた。反応液を15 で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(10mL)で希釈し、酢酸エチル層をブライン(5mLx5)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを逆相(水中0.1% FA : MeCN = 44:56)で精製して55-1(12mg、収率34%)を得た。MS: m/z = 801.2 (M + 23)。

【0638】

工程2: 化合物55

55-1(12mg、15.41 μmol)のジオキサン/H₂O(3:1、3mL)溶液に2-メチルブタ-2-エ

ン(5.40mg、77.04 μmol)、 KH_2PO_4 (6mg、46.22 μmol)、および NaClO_2 (4mg、46.22 μmol)を加えた。反応液を20 で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相(水中0.1 FA : MeCN = 43:57)で精製して化合物55(3.7mg、収率30%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 7H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 7.01 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 2H), 4.21 - 4.20(m, 2 H), 4.10 - 4.03 (m, 4H), 3.58 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.88 - 2.86 (m, 1 H), 1.86 - 1.79 (m, 4 H); MS: $m/z = 795.2$ ($M + 1$).

10

【 0 6 3 9 】

実施例54

化合物56および57の合成

表15の化合物を化合物55の手順に従って作製した。

【 0 6 4 0 】

(表 1 5)

20

30

40

50

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
化合物56 (中間体3 および39 からの)		MS: $m/z = 837.3$ ($M + 1$); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.36 (s, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.85 - 2.67 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.75 (s, 4H), 1.31 - 1.10 (m, 3H).
化合物57 (中間体5 および50 からの)		MS: $m/z = 809.3$ ($M + 1$); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.0 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 5.46 - 5.42 (m, 1H), 5.34 - 5.30 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.19 (s, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 3H).

【 0 6 4 1 】

実施例55

化合物58の合成

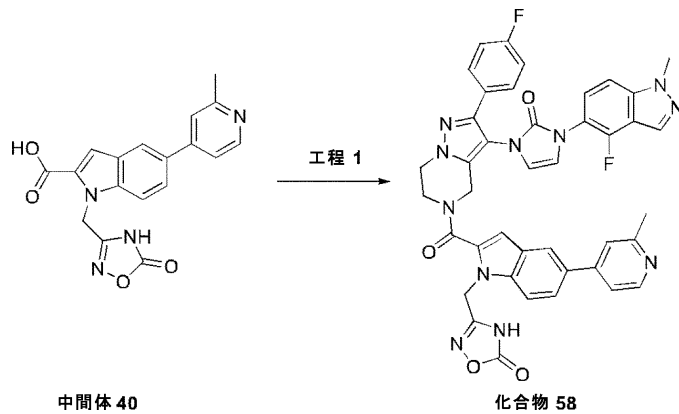
10

20

30

40

50



10

中間体8(40mg、89.40 μmol)、中間体40(46.98mg、134.10 μmol)、EDCI(34.28 mg、178.80 μmol)、HOBT(18.12mg、134.10 μmol)、およびDCM(1.5mL)の混合物にTEA(27.14mg、268.19 μmol)を25 で加えた。混合物を終夜攪拌した。得られた混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL \times 3)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過した。粗生成物を分取HPLC(Waters 2545、カラム: Gemini-C18 150 \times 21.2mm、5 μm ; 移動相: MeCN- H_2O (0.1%FA)、MeCN 25% ~ 40%)でさらに精製して化合物58(15.5mg、22%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.70 - 7.45 (m, 5H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); MS: $m/z = 779.5$ ($M + 1$).

20

【 0 6 4 2 】

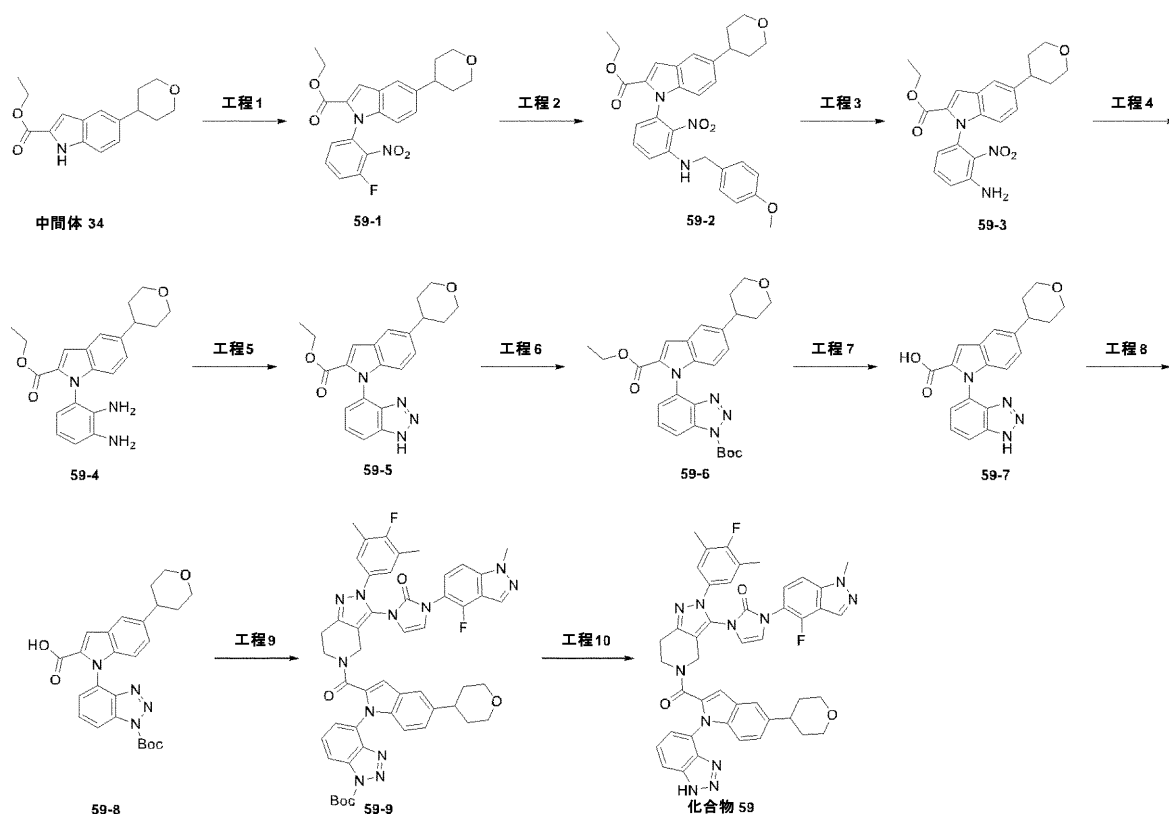
実施例56

化合物59の合成

30

40

50



10

20

【 0 6 4 3 】

工程1: 59-1

水素化ナトリウム(840mg、21mmol、ミネラルオイル中60%)の乾燥DMF(30mL)懸濁液に中間体34(3.7g、0.014mol)を加えた。溶液を20℃で10分間攪拌した。次に、反応混合物中に1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(2.16g、0.014mol)を加え、反応液を100℃で2時間加熱した。反応液を飽和NH₄Cl溶液50mLで反応停止させ、酢酸エチル(80mLx3)で抽出した。有機相を水(30mLx3)およびブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して59-1(5.56g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 413 (M + 1)。

30

【 0 6 4 4 】

工程2: 59-2

59-1(5.56g、0.013mol)のDMF(30mL)溶液に(4-メトキシフェニル)メタンアミン(1.85g、0.013mol)およびK₂CO₃(9.88g、0.072mol)を加えた。反応液を80℃で1時間加熱した。反応液を酢酸エチル50mLで希釈し、ブライン(30mLx3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して59-2(3.2g、収率47%)を得た。MS: m/z = 530.1 (M + 1)。

【 0 6 4 5 】

工程3: 59-3

59-2(3.2g、0.006mol)のDCM(20mL)溶液にTFA(10mL)を加えた。反応液を40℃で2時間攪拌した。反応液を水20mLで希釈し、DCM(30mLx3)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 2/1)で精製して59-3(2.16g、収率88%)を得た。MS: m/z = 410 (M + 1)。

40

【 0 6 4 6 】

工程4: 59-4

59-3(2.16g、0.005mol)のMeOH(40mL)およびH₂O(10mL)溶液に還元性Fe(2.96g、0.052mol)およびNH₄Cl(5.34g、0.1mol)を加え、反応液を80℃で4時間加熱した。反応液を濾過し、濃縮し、水30mLで希釈した。水相を酢酸エチル(30mLx3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して59-4(950mg、粗生成物)を得た。MS:

50

$m/z = 380.2$ ($M + 1$)。

【0647】

工程5: 59-5

59-4(950mg、2.5mmol)のAcOH(10mL)およびH₂O(5mL)溶液にNaNO₂(276mg、4mmol)を0 で加えた。反応液を0 で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、水10mLで希釈し、水相を酢酸エチル(10mLx3)で抽出した。次に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 100/1 ~ 40/1)で精製して59-5(422mg、収率43%)を得た。MS: $m/z = 391.2$ ($M + 1$)。

【0648】

工程6: 59-6

59-5(422mg、1.08mmol)のジオキサン(2mL)溶液に(Boc)₂O(306mg、1.41mmol)、NaOH(43mg、1.08mmol)、およびDMAP(2mg、16.37 μmol)を加えた。反応液を25 で2時間攪拌した。反応液を水(5mL)で反応停止させた後、混合物を酢酸エチル(10mLx3)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して59-6(500mg、収率94%)を得た。MS: $m/z = 391.2$ ($M + 1 - 100$)。

【0649】

工程7: 59-7

59-6(500mg、1.02mmol)のMeOH(5mL)溶液にNaOH(122mg、3.06mmol)を加えた。反応液を60 で2時間加熱した。反応液を濃縮し、水5mLで希釈し、水相を酢酸エチル(3mLx3)で洗浄した後、HCl(1M)でpH約6に調整した。混合物を酢酸エチル(5mLx3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して59-7(200mg、収率54%)を得た。MS: $m/z = 363.2$ ($M + 1$)。

【0650】

工程8: 59-8

59-7(200mg、551.91 μmol)の水(2mL)およびジオキサン(8mL)溶液に(Boc)₂O(180.68mg、827.86 μmol)、NaOH(22.08mg、551.91 μmol)、およびDMAP(2mg、16.37 μmol)を加えた。反応液を20 で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、水5mLで希釈し、水相を酢酸エチル(5mLx3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これを分取TLC(DCM/MeOH = 20/1)で精製して59-8(48.7mg、収率19%)を得た。MS: $m/z = 485.0$ ($M + 23$)。

【0651】

工程9: 59-9

59-8(48.7mg、0.11mmol)のDMF(5mL)溶液に中間体4(50mg、0.11mmol)およびHATU(63mg、0.17mmol)を加えた。溶液を5分間攪拌した後、溶液にDIEA(204mg、2.2mmol)を導入した。反応液を25 で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチル50mLで希釈し、ブライン(20mLx3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して59-9(65mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 820.2$, ($M+1-100$)。

【0652】

工程10: 化合物59

59-9(65mg、70.6mmol)のDCM(5mL)溶液にTFA(1mL)を加えた。反応混合物を20 で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得て、これを分取HPLC(クロマトグラフィーカラム: ACQUITY BEH C18、50 x 2.1mm、1.7 μ。移動相: MeCN-H₂O(0.05% FA) 勾配: 5% ~ 95%)で精製して化合物59(8mg、収率9%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.14 (m, 5H), 6.72 - 6.70 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 5H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 2.93 - 2.91 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.88 - 1.86 (m, 4H). MS: $m/z = 820.2$ ($M + 1$)。

10

20

30

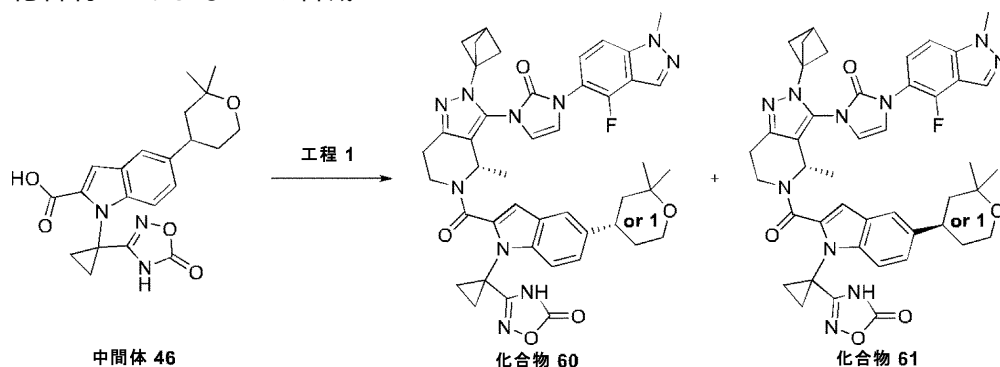
40

50

【 0 6 5 3 】

実施例 57

化合物 60 および 61 の合成



中間体 46 (100mg、251.62 μ mol) の DMF (3mL) 溶液に DIEA (260.16mg、2.01mmol)、N,N,N',N'-テトラメチル-1-(3-オキシド-2,3-ジヒドロトリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イウム-1-イル)メタンジアミン ヘキサフルオロホスフェート (192.36mg、503.24 μ mol)、および中間体 16 (118.25mg、251.62 μ mol) を加えた。得られた溶液を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を水 (5mL) で希釈し、水層を酢酸エチル (5mL \times 3) で抽出した。一緒にした有機層をブライン (5mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを分取 HPLC (クロマトグラフィーカラム: Gemini-C18 150 \times 21.2mm、5 μ m; 移動相: MeCN-H₂O (0.1% TFA); 勾配: 60 ~ 70%) で精製してジアステレオマー混合物を得た。混合物を SFC でさらに精製して 2 つの所望の異性体を得た。異性体を別々に分取 HPLC (クロマトグラフィーカラム: Gemini-C18 150 \times 21.2mm、5 μ m; 移動相: MeCN-H₂O (0.1% TFA); 勾配: 50 ~ 70%) でさらに精製して以下を得た:

化合物 60 (SFC クロマトグラフィーカラム: chiralpak-OD (4.6mm \times 250mm)、移動相: 70% CO₂ - 30% MeOH (0.2% NH₃H₂O); 流量: 2.5mL/分; 保持時間: 16.28 分、30.0 mg、収率 14.67%);

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 - 7.38

(m, 4H), 7.37 - 6.91 (m, 3H), 6.91 - 6.59 (m, 1H), 5.78 - 5.28 (m, 1H), 5.18 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.21 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.34 (m, 1H), 3.13 - 2.64 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.98 - 1.40 (m, 8H), 1.34 - 1.23 (m, 5H), 1.19 (s, 3H); MS: m/z = 812.6 (M + 1).

化合物 61 (SFC クロマトグラフィーカラム: chiralpak-OD (4.6mm \times 250mm); 移動相: 70% CO₂ - 30% MeOH (0.2% NH₃H₂O); 流量: 2.5mL/分、保持時間: 20.43 分、30.0 mg、収率 14.67%);

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 - 7.37 (m, 4H),

7.32 - 6.89 (m, 3H), 6.89 - 6.56 (m, 1H), 5.77 - 5.31 (m, 1H), 5.20 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.19 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.57 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 2.63 (m, 3H), 2.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.91 - 1.42 (m, 8H), 1.34 - 1.22 (m, 5H), 1.19 (s, 3H); MS: m/z = 812.6 (M + 1).

【 0 6 5 4 】

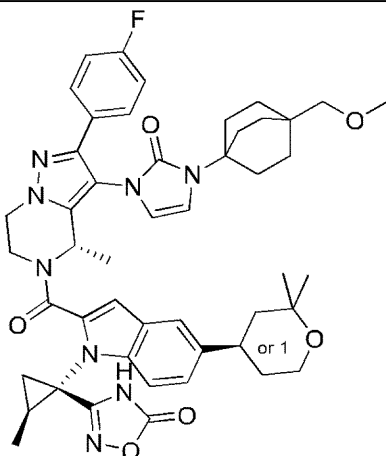
実施例 58

化合物 62 および 63 の合成

表16の化合物を化合物60および化合物61の手順に従って作製した。

【 0 6 5 5 】

(表 1 6)

名称	構造	¹ H NMR および/またはLC/MS データ
化合物62 (中間体25-P1 および49 からの)		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (s, 3H), 7.52 - 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.91 - 6.32 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.28 - 5.26 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.35 - 4.33 (m, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 3H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 5H), 1.78 - 1.54 (m, 8H), 1.38 - 1.29 (m, 16H), 0.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H). キラル分離条件: カラム: Daicel CHIRALPAK OD- H 250mm \times 20 mm I.D. 5 μ m; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ OH) = 70/30; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 $^{\circ}$ C (保持時間, 5.809 min)

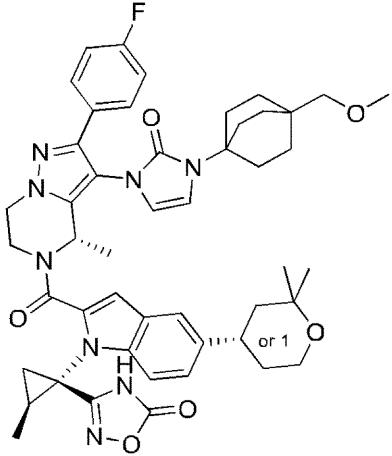
10

20

30

40

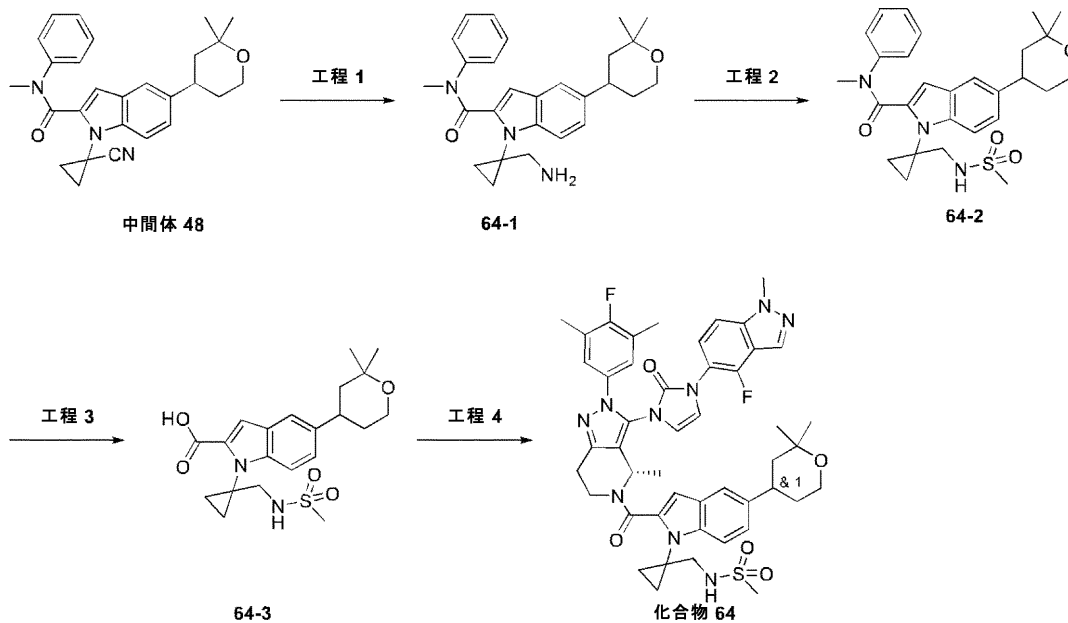
50

<p>化合物63 (中間体25-P1 および49 からの)</p>		<p>^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 4H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.54 - 6.27 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 3H), 3.13 - 2.92 (m, 4H), 2.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 10H), 1.36 - 1.26 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).</p> <p>キラル分離条件: カラム: Daicel CHIRALPAK OD- H 250mm \times 20 mm I.D. 5 μm; 移動相: CO_2/MeOH (0.2% NH_4OH) = 70/30; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 $^\circ\text{C}$ (保持時間, 3.274 min).</p>
-----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

【 0 6 5 6 】

実施例59

化合物64の合成



【 0 6 5 7 】

工程1: 64-1

中間体48(300.0mg、0.70mmol)のMeOH(10mL)溶液にラネーニッケル(20.0mg)を加えた。得られた混合物をH₂雰囲気下、35℃で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 1/1 ~ DCM/MeOH = 10/1)で精製して64-1(200.0mg、66.04%)を得た。MS: m/z = 432.3 (M + 1)。

【 0 6 5 8 】

工程2: 64-2

64-1(200.0mg、0.46mmol)のDCM(5mL)溶液にMsCl(106.12mg、0.93mmol)およびDIEA(119.79mg、0.93mmol)を加えた。25℃で1時間攪拌後、混合物を氷水(50mL)に注ぎ、DCM(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラム(PE/EA = 1/1)で精製して64-2(210.0mg、88.91%)を得た。MS: m/z = 510.2 (M + 1)。

【 0 6 5 9 】

工程3: 64-3

64-2(210.0mg、0.41mmol)の2-メトキシエタノール(5mL)、H₂O(1mL)溶液にKOH(462.39mg、8.24mmol)を加えた。得られた混合物を100℃に加熱し、60時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を水(20mL)で希釈し、HCl(濃)でpH約3に調整した。水性混合物を酢酸エチル(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 2/1 ~ DCM/MeOH = 10/1)で精製して64-3(160.0mg、92.34%)を得た。MS: m/z = 421.2 (M + 1)。

【 0 6 6 0 】

工程4: 化合物64

64-3(160.0mg、0.38mmol)、中間体3(240.15mg、0.46mmol、HCl塩)のピリジン(10mL)溶液にEDCI(146.10mg、0.76mmol)を加えた。25℃で16時間攪拌後、溶媒を減圧除去した。残渣を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(0.1% FA)で精製して化合物64(120.0mg、35.36%)を得た。

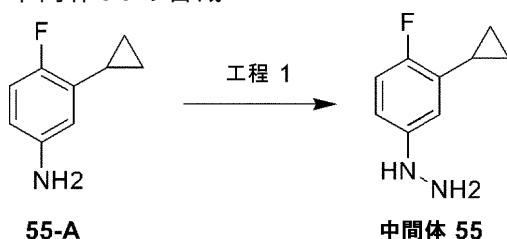
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.67 -

7.63 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 7.08 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 3H), 3.73 - 3.66 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.44 - 2.43 (m, 3H), 2.26 - 2.22 (m, 6H), 1.69 - 1.50 (m, 5H), 1.41 - 1.40 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 2H); MS: m/z = 892.4 (M + 1)。

【 0 6 6 1 】

実施例60

中間体55の合成



55-A(900mg、5.95mmol)のHCl(濃、30mL)中混合物にNaNO₂(492.89mg、7.14mmol)の水(60mL)溶液を0℃で0.5時間かけて加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。次

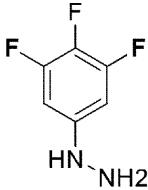
に混合物に SnCl_2 (3.39g、17.86mmol)の HCl (濃、50mL)溶液を0 で1時間かけて加えた。反応溶液を0 で0.5時間攪拌し、0 で水(150mL)によって反応停止させた。反応混合物を飽和 NaOH 水溶液でpH約8になるまで中和し、それに酢酸エチル(200mL)を加えた。次に混合物を濾過し、有機層をブライン(80mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して中間体55(500mg、粗生成物)を得た。

【0662】

表17の化合物を中間体55の手順に従って作製した。

【0663】

(表17)

名称	構造	^1H NMR および/または LC/MS データ
中間体 56		MS: $m/z = 163.1$ ($M + 1$).

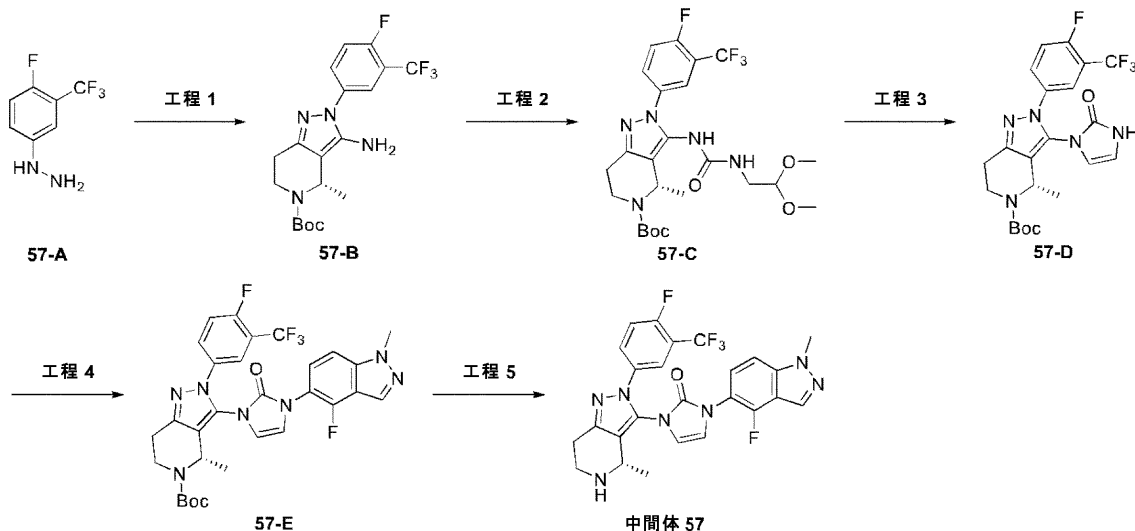
10

【0664】

実施例61

中間体57の合成

20



30

【0665】

工程1: 57-B

中間体2(700mg、2.94mmol)のエタノール(20mL)中混合物に57-A(812.88mg、3.53mmol、 HCl 塩)および H_2O (264.62mg、14.69mmol)を25 で加えた。反応溶液を80 で2時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、それに H_2O (50mL)を加え、酢酸エチル(50mL \times 2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(60mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 2/1)で精製して57-B(750mg、1.81mmol、収率61.61%)を得た。MS: $m/z = 163.1$ ($M + 1$)。 40

【0666】

工程2: 57-C

57-B(750mg、1.81mmol)およびDIEA(1.17g、9.05mmol、1.58mL)のTHF(16mL)中混合物にカルボノクロリジン酸フェニル(368.37mg、2.35mmol、294.70 μL)を25 で加えた。反応溶液を25 で1時間攪拌した。次に、反応混合物に2,2-ジメトキシエタ 50

ンアミン(761.12mg、7.24mmol、788.73 μ L)を25 で加えた。反応溶液を25 で1時間攪拌した。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して57-C(950mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 546.3$ ($M + 1$)。

【0667】

工程3: 57-D

57-C(950mg)のTHF(15mL)中混合物に $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (214.46mg、2.61mmol)を25 で加えた。反応混合物を60 で2時間攪拌した。次に $(\text{Boc})_2\text{O}$ (570.09mg、2.61mmol)およびTEA(528.65mg、5.22mmol、728.17 μ L)を25 で加えた。反応混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して57-D(500mg、1.04mmol、収率59.64%)を得た。MS: $m/z = 482.2$ ($M + 1$)。

【0668】

工程4: 57-E

57-E(500mg、1.04mmol)、中間体1(309.24mg、1.35mmol)、および(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(73.86mg、519.27 μ mol、81.89 μ L)のNMP(6mL)中混合物に K_2CO_3 (430.60mg、3.12mmol)およびCuI(98.90mg、519.27 μ mol)を25 で加えた。反応溶液に N_2 を吹き込むことで O_2 を掃流した後、反応混合物を135 で2.5時間攪拌した。混合物を H_2O (50mL)で反応停止させ、酢酸エチル(50mL \times 2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(40mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して57-E(380mg、603.58 μ mol、収率58.12%)を得た。MS: $m/z = 630.3$ ($M + 1$)。

【0669】

工程5: 中間体57

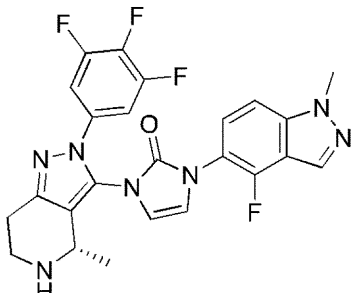
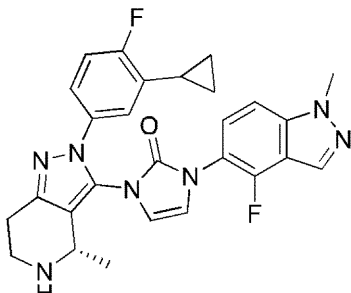
57-E(0.13g、206.49 μ mol)のMeOH(4mL)溶液にHCl(4M MeOH溶液、1.03mL)を加え、混合物を25 で6時間攪拌した。反応液を濃縮して中間体57(0.11g、194.37 μ mol、収率94.13%、HCl塩)を得た。MS: $m/z = 530.1$ ($M + 1$)。

【0670】

表18の化合物を中間体57の手順に従って作製した。

【0671】

(表18)

名称	構造	^1H NMR および/または LC/MS データ
中間体 58		MS: $m/z = 498.0$ ($M + 1$).
中間体 59		MS: $m/z = 502.2$ ($M + 1$).

10

20

30

40

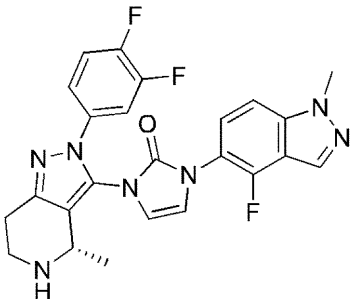
50

【 0 6 7 2 】

表19の化合物を中間体11の手順に従って作製した。

【 0 6 7 3 】

(表 1 9)

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 60		MS: m/z = 480.1 (M + 1).

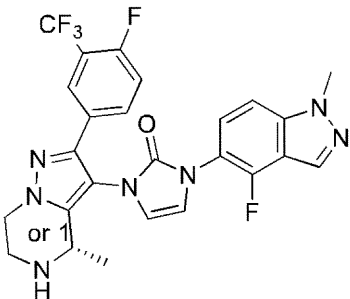
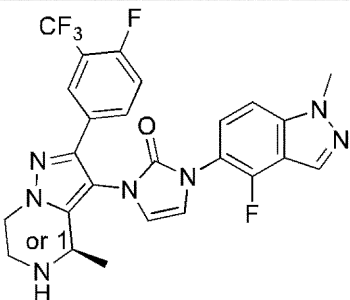
10

【 0 6 7 4 】

表20の化合物を中間体19-P1および中間体19-P2の手順に従って作製した。

【 0 6 7 5 】

(表 2 0)

名称	構造	キラル分離条件:
中間体 61-P1		カラム: Daicel CHIRALPAK OZ-H 250mm × 20 mm I.D. 5 μm; 移動相: CO ₂ /MeOH (0.2% NH ₄ OH) = 80/20; 流量: 50 g/min; 波長: UV 214 nm; 温度: 35 °C.
中間体 61-P2		

20

30

【 0 6 7 6 】

表21の化合物を化合物24の手順に従って作製した。

【 0 6 7 7 】

(表 2 1)

40

50

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
化合物65 (中間体61-P1 および46-P2 からの)		MS: $m/z = 909.3$ ($M + 1$); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.07 - 1.34 (m, 11H), 1.33 - 1.13 (m, 6H).
化合物66 (中間体61-P2 および46-P2 からの)		MS: $m/z = 909.3$, ($M + 1$); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.03 - 1.38 (m, 11H), 1.31 - 1.13 (m, 6H).

【 0 6 7 8 】

表22の化合物を化合物2の手順に従って作製した。

【 0 6 7 9 】

(表 2 2)

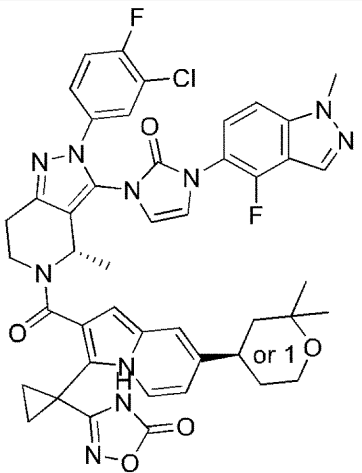
10

20

30

40

50

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
化合物67 (中間体14 および31-P2 からの)		MS: $m/z = 875.1 (M + 1)$; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.0 (s, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.68 - 5.67 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.50 - 1.44 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 - 1.24 (m, 3H), 1.19 - 1.16 (m, 3H).

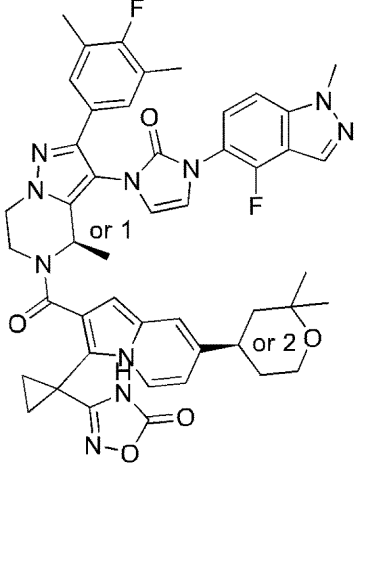
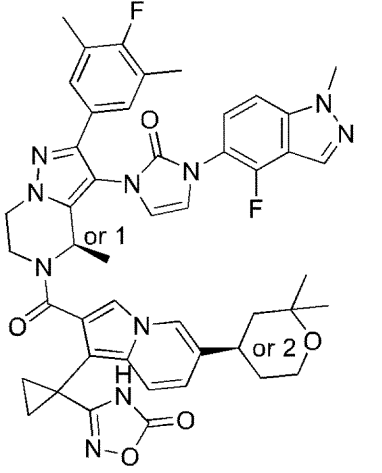
10

20

30

40

50

<p>化合物68 (中間体19-P1 および31-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.2 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 5H), 3.72 - 3.70 (m, 4H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.23 (s, 5H), 1.67 - 1.19 (m, 17H).</p>
<p>化合物69 (中間体19-P1 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 869.2 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 2.90 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.69 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.60 - 1.34 (m, 7H), 1.26 - 1.18 (m, 8H).</p>

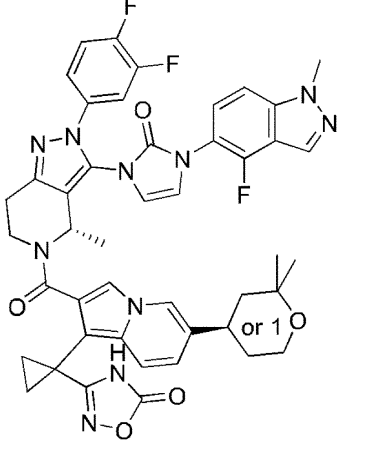
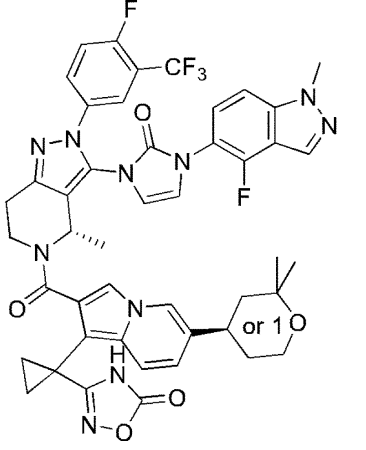
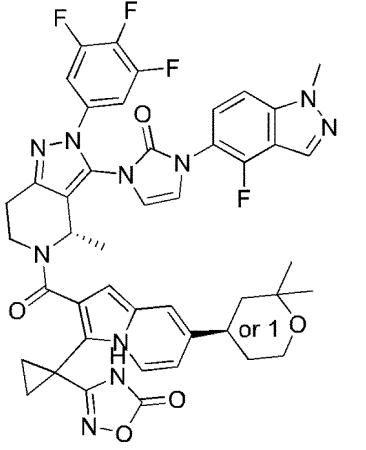
10

20

30

40

50

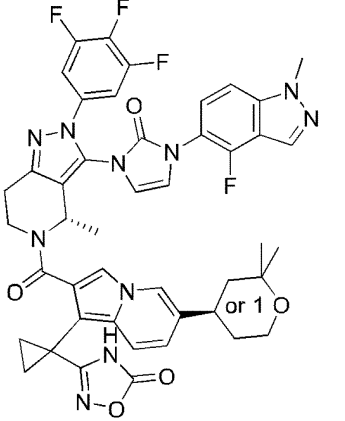
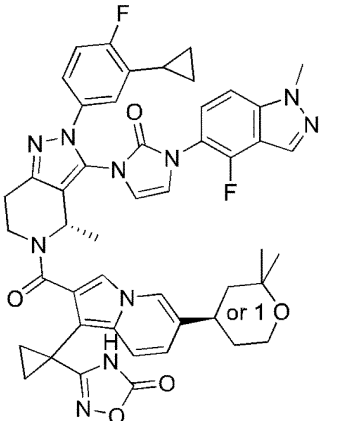
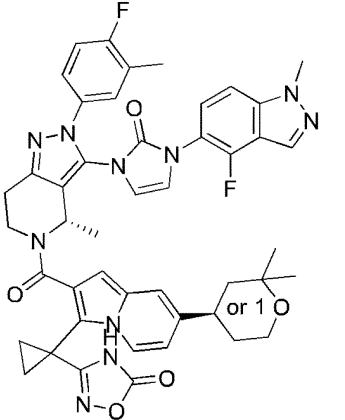
<p>化合物70 (中間体60 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 859.3 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.30 - 8.12 (m, 2H), 7.69 - 7.28 (m, 7H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.01 - 4.79 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 4H), 1.71 - 1.19 (m, 17H).</p>
<p>化合物71 (中間体57 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 909.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 - 7.61 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 - 6.91 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 74.8$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.69 (m, 3H), 1.98 - 0.82 (m, 17H).</p>
<p>化合物72 (中間体58 および31-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 877.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.0 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.93 - 2.66 (m, 4H), 1.67 - 1.17 (m, 17H).</p>

10

20

30

40

<p>化合物75 (中間体58 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 877.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, $J = 23.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 3.82 - 3.87 (m, 2H), 2.80 - 3.12 (m, 4H), 1.57 - 1.77 (m, 4H), 1.48 - 1.10 (m, 13H).</p>
<p>化合物76 (中間体59 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 881.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 4H), 1.33 - 1.18 (m, 13H), 0.99 (s, 2H), 0.64 (s, 2H).</p>
<p>化合物77 (中間体15 および31-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 855.3 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.03 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 5H), 7.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.68 - 5.66 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.30 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.71 - 2.69 (m,</p>

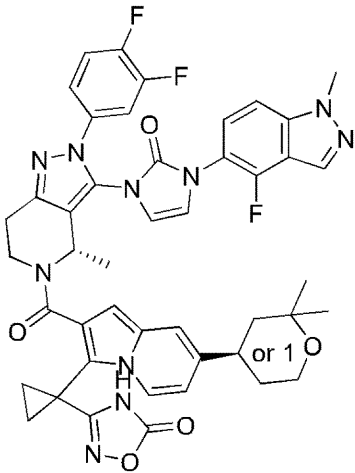
10

20

30

40

50

		1H), 2.27 (s, 3H), 1.80 - 1.11 (m, 17H).
化合物78 (中間体60 および31-P2 からの)		MS: $m/z = 859.3 (M + 1)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.12 - 8.11 (m, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 4H), 7.28 - 7.03 (m, 4H), 6.70 (d, $J = 6.8$, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.67 - 5.66 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 4H), 3.71 - 3.69 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.74 - 1.43 (m, 8H), 1.32 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.25 - 1.22 (m, 3H), 1.18 - 1.16 (m, 3H).

【 0 6 8 0 】

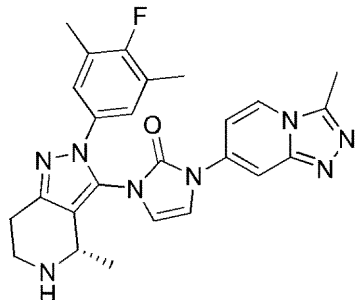
実施例62

中間体62の合成

表23の中間体62を中間体3の手順に従って作製した。

【 0 6 8 1 】

(表23)

名称	構造	^1H NMR および/または LC/MS データ
中間体 62		MS: $m/z = 473.1 (M + 1)$.

【 0 6 8 2 】

実施例63

中間体63の合成

表24の中間体63を中間体55の手順に従って作製した。

【 0 6 8 3 】

(表24)

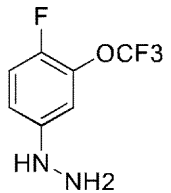
10

20

30

40

50

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 63		MS: m/z = 211.1 (M + 1).

【 0 6 8 4 】

10

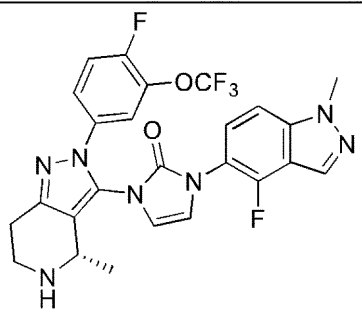
実施例 64

中間体 64 の合成

表 25 の中間体 64 を中間体 57 の手順に従って作製した。

【 0 6 8 5 】

(表 2 5)

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 64		MS: m/z = 546.1 (M + 1).

20

【 0 6 8 6 】

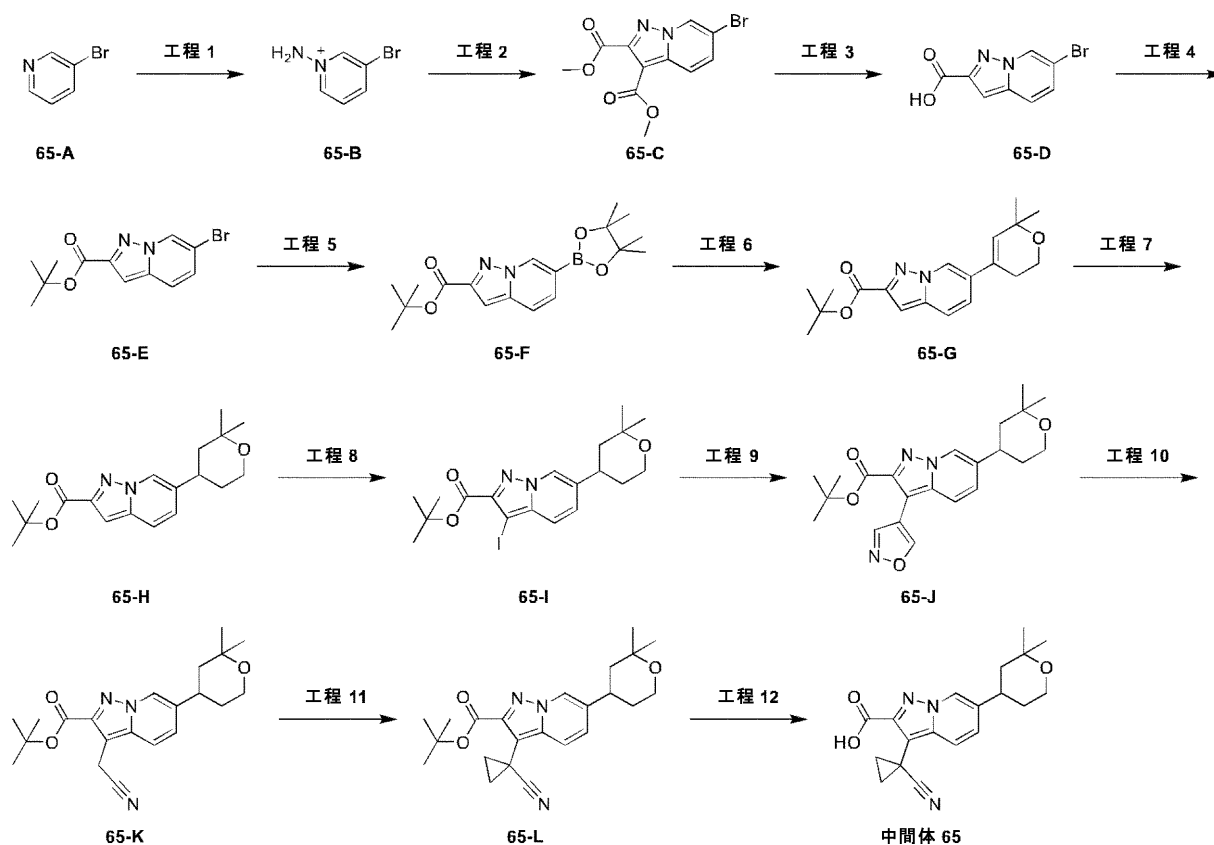
実施例 65

中間体 65 の合成

30

40

50



10

20

【 0 6 8 7 】

工程 1: 65-B

ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(107.37g、949.39mmol)の冷水300mL溶液に65-A(100g、632.93mmol、61.73mL)を25℃で加えた。混合物を90℃で40分間加熱した。室温に冷却後、炭酸カリウム(138g)を加え、続いて減圧蒸発によって水を除去した。残渣をエタノール300mLで処理し、不溶性析出物を濾去した。濾液を57%ヨウ化水素酸140mLで処理し、-20℃で保管した。次に固体を濾取して65-B(40g、132.48mmol、収率20.9%、HI塩)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

【 0 6 8 8 】

工程 2: 65-C

新たに用意した65-B(40g、132.48mmol、HI塩)のDMF(300mL)溶液にジメチルブタ-2-インジオエート(65.33g、459.72mmol)およびK₂CO₃(63.54g、459.72mmol)を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 ~ 1/3)で精製して65-C(20g、63.88mmol、収率27.8%)を得た。

【 0 6 8 9 】

工程 3: 65-D

65-C(20g、63.88mmol)の濃H₂SO₄(50mL)および水(50mL)中混合物を100℃で3時間攪拌した。0℃に冷却後、8M水酸化ナトリウムの水溶液によってpH 8に到達した。次にpH = 3になるまで6M塩酸を加え、混合物をDCM(100mLx3)で抽出し、一緒にした有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。析出物を濾取し、MTBEで洗浄して65-D(12g、49.78mmol、収率77.9%)を得た。

40

【 0 6 9 0 】

工程 4: 65-E

65-D(2g、8.30mmol)のTHF(30mL)およびDCM(30mL)中混合物に二塩化オキサリル(1.58g、12.45mmol)をN₂雰囲気下、0℃で0.5時間かけて加え、次にDMF(64μL)を加え、1時間攪拌した後、t-BuONa(7.97g、82.97mmol)を加えた。反応溶液を25℃で1.5

50

時間攪拌した。次に水(20mL)を加え、溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。酢酸エチル(80mL)を加え、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 1/2)で精製して65-E(1.6g、5.38 mmol、収率64.9%)を得た。

【0691】

工程5: 65-F

65-E(1.6g、5.38mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.37g、5.38mmol)のジオキサン(20 mL)中混合物にKOAc(1.59g、16.15mmol)およびPd(dppf)Cl₂(393.99mg、538.45 μmol)をN₂雰囲気下、30 °Cで加えた。反応液を100 °Cで2時間攪拌した。次に混合物を濾過し、濃縮して65-F(1.85g、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS: m/z = 345.3 (M + 1)。

10

【0692】

工程6: 65-G

中間体26(2.34g、9.01mmol)、65-F(1.55g、粗生成物)の水(2mL)およびジオキサン(10mL)中混合物にPd(dppf)Cl₂(3.29g、4.50mmol)およびK₂CO₃(622.34mg、4.50 mmol)を30 °Cで加えた。反応混合物を100 °Cで2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 3/1)で精製して65-G(1.3g、3.96mmol、収率87.9%)を得た。MS: m/z = 329.2 (M + 1)。

20

【0693】

工程7: 65-H

65-G(1.3g、3.96mmol)のメタノール(100mL)中混合物にPd/C(130mg)を25 °Cで加えた。反応溶液をH₂雰囲気下、25 °Cで4時間攪拌した。次に混合物を濾過し、濃縮して65-H(1.32g、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS: m/z = 331.2 (M + 1)。

【0694】

工程8: 65-I

65-H(1.3g、粗生成物)、NaHCO₃(661.03mg、7.87mmol)のMeCN(40mL)中混合物にNIS(1.06g、4.72mmol)を0 °Cで加えた。反応溶液を0 °Cで0.5時間攪拌した。次に溶液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 3/1)で精製して65-I(1.7g、3.73mmol、収率94.7%)を得た。

30

【0695】

工程9: 65-J

30mLマイクロ波反応管に65-I(1.55g、3.40mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(662.45mg、3.40mmol)、Pd(dppf)Cl₂(248.54mg、339.68 μmol)、およびKF(986.76mg、16.98mmol)のDMSO(10mL)および水(1mL)溶液を加えた。反応溶液にN₂を吹き込むことでO₂を掃流した後、管を密封し、Biotageマイクロ波反応器中、90 °Cで45分間加熱した。反応液を室温に冷却し、濾過し、EA(50mL)で希釈し、有機相を水(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(0 ~ 100%、EA/PE)で精製して65-J(1g、2.52mmol、収率74.1%)を得た。

40

【0696】

工程10: 65-K

30mLマイクロ波反応管に65-J(1g、2.52mmol)およびKF(1.46g、25.16mmol)のメタノール(10mL)および水(2mL)溶液を加えた。反応溶液にN₂を吹き込むことでO₂を掃流した後、管を密封し、Biotageマイクロ波反応器中、100 °Cで45分間加熱した。反応液を室温に冷却し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(0 ~ 100%、EA/PE)で精製して65-K(800mg、2.17mmol、収率86.1%)を得た。MS: m/z = 314.2 (M - 55)。

【0697】

50

工程11: 65-L

65-K(800mg、2.17mmol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(290.63mg、2.38mmol)のTHF(50mL)中混合物にLiHDMS(1M、10.82mL)を0 で加えた。反応溶液を0 で0.5時間攪拌した。次に飽和NH₄Cl(5mL)を加え、有機相を分離し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して65-L(700mg、1.77mmol、収率81.7%)を得た。MS: m/z = 340.2 (M - 55)。

【0698】

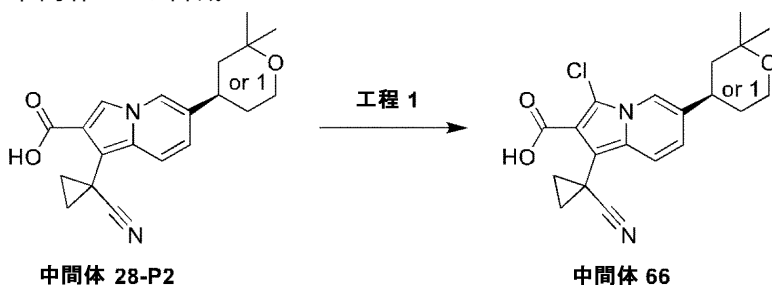
工程12: 中間体65

65-L(700mg、1.77mmol)のHCl/ジオキサン(4M、20mL)中混合物を35 で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(カラム: XBridge® Prep C18 5 μm 19x150mm; A: 0.2% HCO₂H/水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~95% B; GT: 16分; 流量: 15mL/分)で精製して中間体65(102mg)を得た。

【0699】

実施例66

中間体66の合成



中間体28-P2(50mg、147.75 μmol)のMeCN(4mL)溶液にNCS(30mg、221.63 μmol)を加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物をEA(20mL)で希釈し、ブライン(10mLx2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、逆相カラム(H₂O(0.1% FA)中45% MeCN)で精製して中間体66(25mg、収率45%)を得た。MS: m/z = 373.1 (M + 1)。

【0700】

実施例67

中間体67の合成

表26の中間体67を中間体66の手順に従って作製した。

【0701】

(表26)

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
中間体 67		MS: m/z = 373.1 (M + 1).

【0702】

実施例68

中間体68の合成

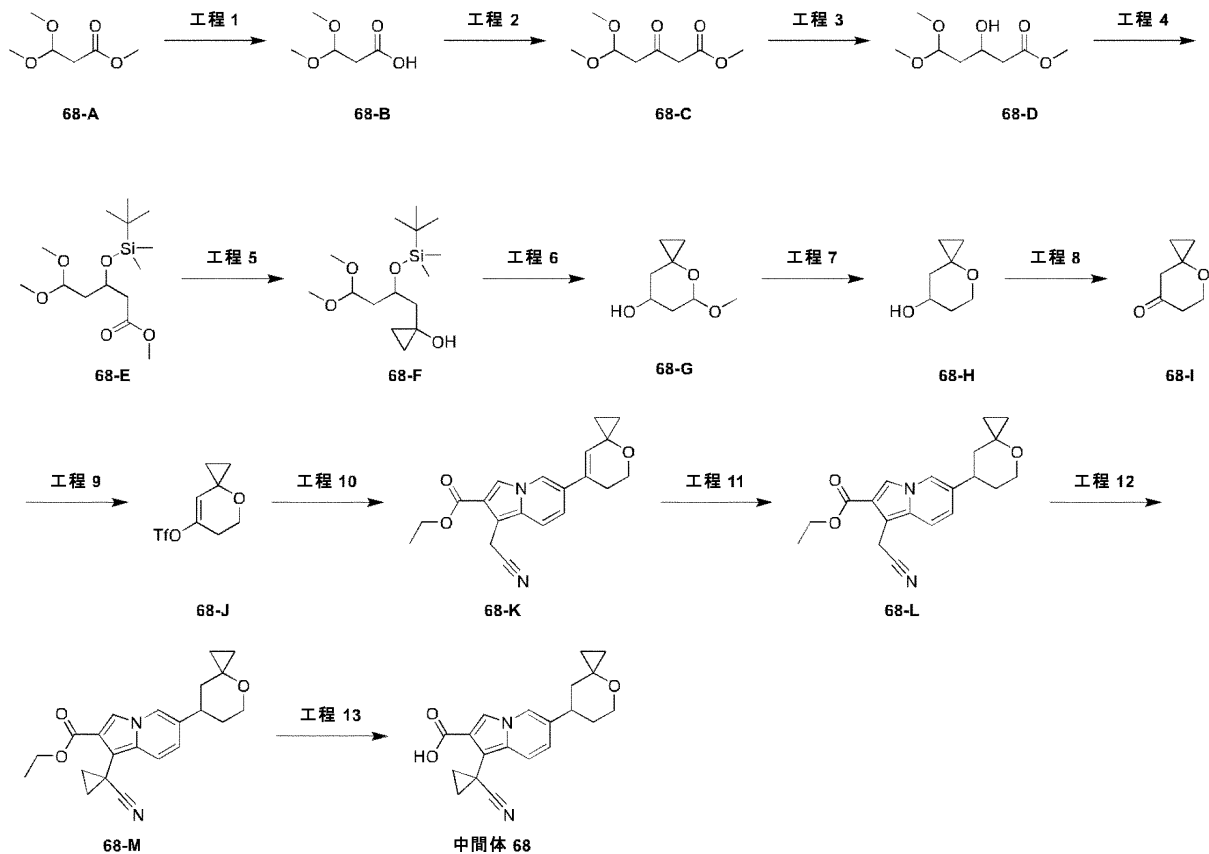
10

20

30

40

50



【 0 7 0 3 】

工程1: 68-B

68-A(50g、337.48mmol)のMeOH(200mL)溶液にLiOH(水溶液)(4M、168.74mL)を加え、混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物をクエン酸で中和し、DCM(200mL x10)で抽出した。一緒にした有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して68-B(28.5g、収率62.96%)を得た。

【 0 7 0 4 】

工程2: 68-C

68-B(23g、171.48mmol)のTHF(200mL)溶液にCDI(33.37g、205.77mmol)のTHF(100mL)懸濁液を滴下した。混合物を25℃で2時間攪拌した。同時に、カリウム 3-メトキシ-3-オキソプロパノエート(40.17g、257.21mmol)およびMgCl₂(17.96g、188.62mmol)のTHF 200mL溶液を含む別のフラスコを25℃で2時間攪拌した。次に前記イミダゾリン溶液を後者の溶液に滴下し、得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をHCl水溶液(2M)60mLで酸性化し、EA(300mL x3)で抽出した。一緒にした有機層を飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して68-C(25g、収率76.7%)を得た。

【 0 7 0 5 】

工程3: 68-D

68-C(25g、131.45mmol)のMeOH(200mL)溶液にNaBH₄(4.97g、131.45mmol)を0℃でゆっくりと加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物をHCl水溶液(1M、30mL)で反応停止させた後、混合物に水200mLを加えた。反応混合物をEA(100mL x5)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して68-D(14g、収率55.4%)を得た。

【 0 7 0 6 】

工程4: 68-E

68-D(14g、72.84mmol)のDMF(100mL)溶液にイミダゾール(9.92g、145.67mmol)およびTBSCl(14.27g、94.69mmol)を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合

物を水中に加え、EA(100mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(100mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE中EA、0~10%)で精製して68-E(11g、収率49.3%)を得た。

【0707】

工程5: 68-F

68-E(11g、35.89mmol)のTHF(100mL)溶液にチタンイソプロポキシド(2.04g、7.18mmol)を加えた。次に臭化エチルマグネシウム(1M、107.68mL)をシリンジポンプによって0 で1時間かけて滴下した。混合物を0 で2時間攪拌した。混合物をHCl水溶液(1M、30mL)で反応停止させた後、それに水200mLを加えた。反応混合物をEA(100mLx5)で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE中EA、0~10%)で精製して68-F(10.5g、収率96.1%)を得た。

10

【0708】

工程6: 68-G

68-F(10.5g、34.48mmol)のMeOH(100mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(6.56g、34.48mmol)を加えた。混合物を25 で16時間攪拌した。混合物を水(100mL)に加え、減圧濃縮してMeOHを除去した。残渣をDCM(30mLx6)で抽出し、一緒にした有機層を水(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して68-G(4.8g、収率88.0%)を得た。

【0709】

20

工程7: 68-H

68-G(4.8g、30.34mmol)のDCM(100mL)溶液にビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(5.86g、22.76mmol)を加え、これを25 で2時間攪拌した。次に混合物を-10 に冷却した。トリエチルシラン(14.11g、121.37mmol、19.39mL)、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(10.77g、75.86mmol、9.53mL)を加えた。次に混合物を0 にゆっくりと昇温させ、0 で30分間攪拌した。混合物を水(200mL)に加え、DCM(50mLx6)で抽出した。一緒にした有機層を水(200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して68-H(3.8g、収率97.7%)を得た。

【0710】

工程8: 68-I

30

二塩化オキサリル(4.89g、38.54mmol、3.35mL)のDCM 30mL溶液に-78 でDMSO(5.79g、74.12mmol、5.26mL)のDCM 10mL溶液を滴下した。混合物を20分間攪拌し、68-H(3.8g、29.65mmol)のDCM 10mL溶液を滴下した。混合物を-78 で20分間攪拌した後、TEA(15.0g、148.24mmol、20.66mL)を加え、混合物を25 に30分かけてゆっくりと昇温させた。混合物を水(50mL)に注ぎ、DCM(50mLx6)で抽出した。一緒にした有機層を水(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 20/1~10/1)で精製して68-I(2.0g、収率53.5%)を得た。

【0711】

工程9: 68-J

40

68-I(2.0g、15.85mmol)のTHF(20mL)溶液にLDA(2M、15.85mL)を-78 で滴下し、この温度で30分間攪拌した。次に、混合物に1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(6.23g、17.44mmol)のTHF(20mL)溶液を滴下した(温度を-60 未満に保持)。混合物を25 にゆっくりと昇温させ、16時間攪拌した。混合物を水(50mL)に注ぎ、EA(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して68-J(6.0g、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0712】

工程10: 68-K

27-F(530mg、1.73mmol)のジオキサン(10mL)溶液に4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,

50

5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(569.65mg、2.24mmol)、Pd(dppf)Cl₂(126.26mg、172.56 μmol)、およびK₂CO₃(476.97mg、3.45mmol)を加えた。混合物を90 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧濃縮した。残渣をジオキサン(10mL)に溶解させ、それに68-J(877.64mg)、K₂CO₃(476.97mg、3.45mmol)、Pd(dppf)Cl₂(126.26mg、172.56 μmol)、および水(4mL)を加えた。混合物を窒素雰囲気下、90 で1時間攪拌した。混合物を水中に加え、EA(20mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 5/1)で精製して68-K(300mg、収率51.7%)を得た。MS: m/z = 337 (M + 1)。

【0713】

工程11: 68-L

68-K(300mg、891.84 μmol)のEA(5mL)溶液にPd/C(30mg、55%湿潤、10%)を加えた。混合物を水素雰囲気下、25 で30分間攪拌した。混合物を濾過し、減圧濃縮して68-L(240mg、収率79.5%)を得た。MS: m/z = 339.1 (M + 1)。

【0714】

工程12: 68-M

LiHMDS(1M、7.09mL)のTHF(10mL)溶液に68-L(240mg、709.22 μmol)および1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(264.08mg、2.13mmol)のTHF中混合物を0 で滴下した。混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を水中に加え、EA(5mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(5mLx2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1 ~ 5/1)で精製して68-M(110mg、収率31.1%)を得た。MS: m/z = 365.1 (M + 1)。

【0715】

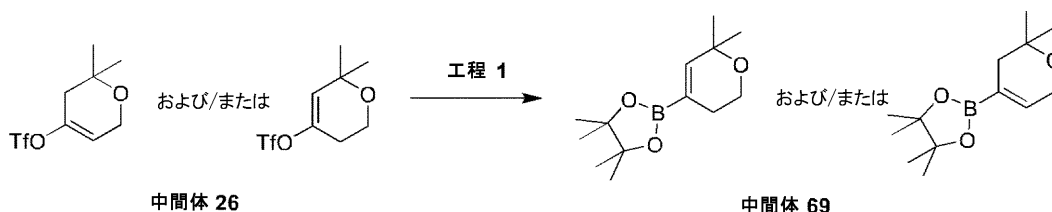
工程13: 中間体68

68-M(110mg、220.34 μmol)のメタノール(5mL)溶液にNaOH水溶液(4M、550.85 μL)を加えた。混合物を60 で1時間攪拌した。混合物をHCl水溶液で中和し、EA(5mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(5mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得て、これを逆相クロマトグラフィー(H₂O中MeCN、0 ~ 70%)で精製して中間体68(52mg、収率70.2%)を得た。MS: m/z = 337.1 (M + 1)。

【0716】

実施例69

中間体69の合成



中間体26(25g、90.07mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(26.84g、105.68mmol)、酢酸カリウム(14.14g、144.10mmol)、Pd(dppf)Cl₂(2.11g、2.88mmol)のジオキサン(300mL)懸濁液を100 で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して中間体69(45g、粗生成物)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0717】

実施例70

中間体70の合成

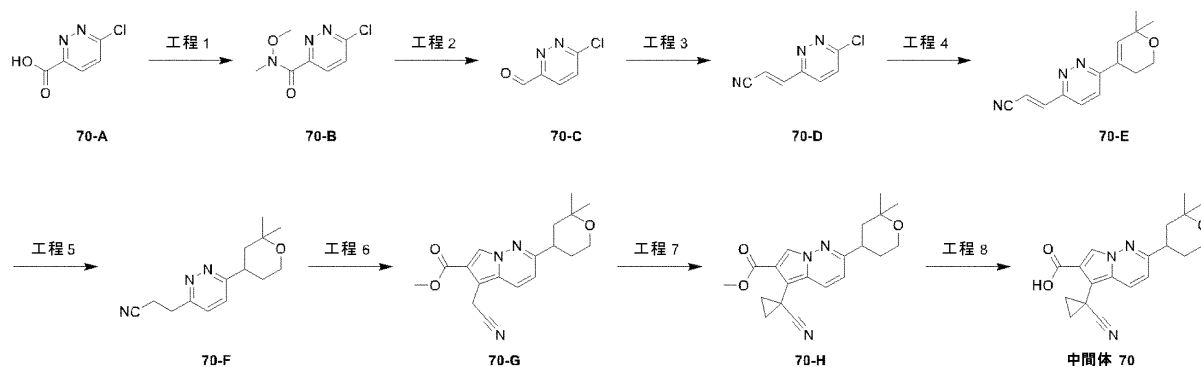
10

20

30

40

50



10

【 0 7 1 8 】

工程1: 70-B

70-A(10g、63.07mmol)、N-メトキシメタンアミン(6.77g、69.38mmol、HCl塩)、およびDIPEA(20.38g、157.69mmol、27.47mL)のDCM(200mL)溶液にHATU(31.18g、82.0mmol)を0 で加え、得られた溶液を終夜攪拌した。反応混合物を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0~35%)で精製して70-B(11g、54.56mmol、収率86.5%)を得た。MS: m/z = 202.1 (M + 1)。

【 0 7 1 9 】

20

工程2: 70-C

70-B(11g、54.56mmol)のTHF(200mL)中混合物に水素化ジイソブチルアルミニウム(1M、81.84mL)を0 で加え、1時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl溶液(50mL)で反応停止させた。混合物を濾過し、濾液をEA(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mLx3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して70-C(3.9g、27.36mmol、収率50.1%)を得た。MS: m/z = 143.1 (M + 1)。

【 0 7 2 0 】

工程3: 70-D

70-C(3.9g、27.36mmol)のDCM(150mL)溶液に2-(トリフェニル-ホスファニリデン)アセトニトリル(8.24g、27.36mmol)を加え、25 で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0~30%)で精製して70-D(4.1g、24.76mmol、収率90.7%)を得た。MS: m/z = 166.1 (M + 1)。

30

【 0 7 2 1 】

工程4: 70-E

70-D(4.1g、24.76mmol)、中間体69(7.01g、29.71mmol)、K₂CO₃(6.84g、49.52mmol)、Pd(dppf)Cl₂(905.91mg、1.24mmol)のH₂O(30mL)およびジオキサン(150mL)懸濁液をN₂雰囲気下、100 で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10~3/1)で精製して70-E(2.3g、9.53mmol、収率38.5%)を得た。MS: m/z = 242.2 (M + 1)。

【 0 7 2 2 】

40

工程5: 70-F

70-E(2.3g、9.53mmol)のEA(200mL)溶液にPd/C(231.54mg)を水素雰囲気下で加え、反応混合物を25 で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10~1/1)で精製して70-F(0.8g、3.26mmol、収率34.2%)を得た。MS: m/z = 246.2 (M + 1)。

【 0 7 2 3 】

工程6: 70-G

30mLマイクロ波反応管にメチル 3-プロモ-2-オキソ-プロパノエート(790.99mg、4.24mmol)、70-F(0.8g、3.26mmol)、および炭酸水素ナトリウム(547.92mg、6.52mmol)のMeCN(10mL)溶液を加えた。反応溶液にN₂を吹き込むことでO₂を掃流した後、管

50

を密封し、Biotageマイクロ波反応器中、120 °Cで1時間加熱した。反応液を室温に冷却し、反応混合物を濾過し、減圧濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 ~ 1/3)で精製して70-G(280mg、855.28 μ mol、収率26.2%)を得た。MS: m/z = 328.2 ($M + 1$)。

【0724】

工程7: 70-H

70-G(280mg、855.28 μ mol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(318.46mg、2.57mmol)、およびDMPU(219.24mg、1.71mmol)のTHF(5mL)溶液にLiHMDS(1M、5.13mL)を加え、0 °Cで0.2時間撹拌した。反応液をNH₄Cl溶液(10mL)で反応停止させた。混合物をEA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mLx3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 ~ 1/3)で精製して70-H(130mg、367.84 μ mol、収率43.0%)を得た。MS: m/z = 354.2 ($M + 1$)。

【0725】

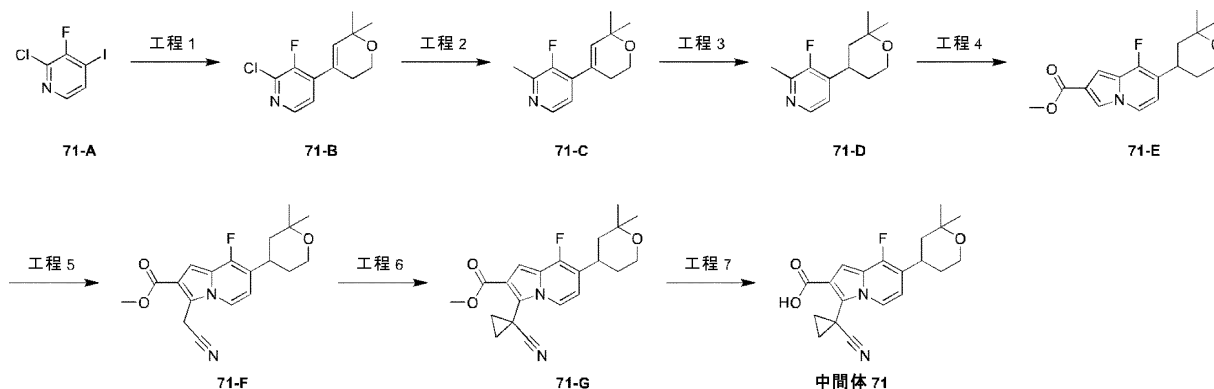
工程8: 中間体70

70-H(130mg、367.84 μ mol)の水(1mL)、THF(4mL)、およびMeOH(4mL)中混合物にNaOH(73.57mg、1.84mmol)を25 °Cで加えた。混合物を50 °Cで3時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、HCl水溶液(1M)でpH約5に調整した。混合物をEA(20mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をロータリーエバポレーターで濃縮して中間体70(63mg)を得た。MS: m/z = 340.2 ($M + 1$)。

【0726】

実施例71

中間体71の合成



【0727】

工程1: 71-B

中間体69(26.64g、55.94mmol)、71-A(12g、46.61mmol)、K₂CO₃(12.88g、93.23mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.02g、1.40mmol)のH₂O(40mL)およびジオキサン(160mL)懸濁液を70 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0 ~ 10%)で精製して71-B(8.3g、34.34mmol、収率73.7%)を得た。MS: m/z = 242.1 ($M + 1$)。

【0728】

工程2: 71-C

71-B(5.8g、24.0mmol)、メチルボロン酸(4.31g、71.99mmol)、K₂CO₃(9.95g、71.99mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.39g、1.20mmol)のジオキサン(60mL)懸濁液を105 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0 ~ 15%)で精製して71-C(5g、22.60mmol、収率94.2%)を得た。MS: m/z = 222.2 ($M + 1$)。

【0729】

工程3: 71-D

10

20

30

40

50

71-C(5g、22.60mmol)のMeOH(60mL)溶液にPd/C(548.88mg)を水素雰囲気下で加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して71-D(4.5g、20.15mmol、収率89.2%)を得た。MS: $m/z = 224.2$ ($M + 1$)。

【0730】

工程4: 71-E

30mLマイクロ波反応管にメチル 3-ブromo-2-オキソ-プロパノエート(7.52g、40.31mmol、4.42mL)、71-D(4.5g、20.15mmol)、および炭酸水素ナトリウム(6.77g、80.61mmol)のMeCN(20mL)溶液を加えた。反応溶液にN₂を吹き込むことでO₂を掃流した後、管を密封し、Biotageマイクロ波反応器中、100℃で0.75時間加熱した。反応液を室温に冷却し、反応混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0~10%)で精製して71-E(1.5g、4.91mmol、収率24.4%)を得た。MS: $m/z = 306.2$ ($M + 1$)。

【0731】

工程5: 71-F

71-E(1.5g、4.91mmol)のDMSO(4mL)および水(0.8mL)溶液に2-ブromoアセトニトリル(1.77g、14.74mmol)、NaI(736.34mg、4.91mmol)、Fe₂SO₄·7H₂O(1.21g、4.91mmol)を加えた後、H₂O₂(30%、1.39g)を0℃で滴下した。添加後、混合物を20分間攪拌した。反応混合物を水(100mL)で反応停止させ、EA(50mL×3)で抽出した。一緒にした有機層をNa₂SO₃水溶液(80mL)、ブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをcombiフラッシュ(PE中EA、0~20%)で精製して71-F(880mg、2.56mmol、収率52.0%)を得た。MS: $m/z = 345.2$ ($M + 1$)。

【0732】

工程6: 71-G

71-F(880mg、2.56mmol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(951.47mg、7.67mmol)、およびDMPU(655.03mg、5.11mmol)のTHF(5mL)溶液にLiHMDS(1M、15.33mL)を加え、0℃で0.2時間攪拌した。反応液をNH₄Cl水溶液(10mL)で反応停止させた。混合物をEA(20mL×3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(20mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10~1/3)で精製して71-G(560mg、1.51mmol、収率59.2%)を得た。MS: $m/z = 371.2$ ($M + 1$)。

【0733】

工程7: 中間体71

71-G(560mg、1.51mmol)のDMSO(6mL)溶液にフッ化カリウム(2.64g、45.35mmol)を加えた。混合物をBiotageマイクロ波反応器中、130℃で3時間加熱した。反応混合物を水(20mL)に注ぎ、EA(30mL×3)で抽出した。水層をHCl水溶液(1M)でpH 4~5に調整し、EA(30mL×3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体71(400mg、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 357.2$ ($M + 1$)。

【0734】

実施例72

中間体72の合成

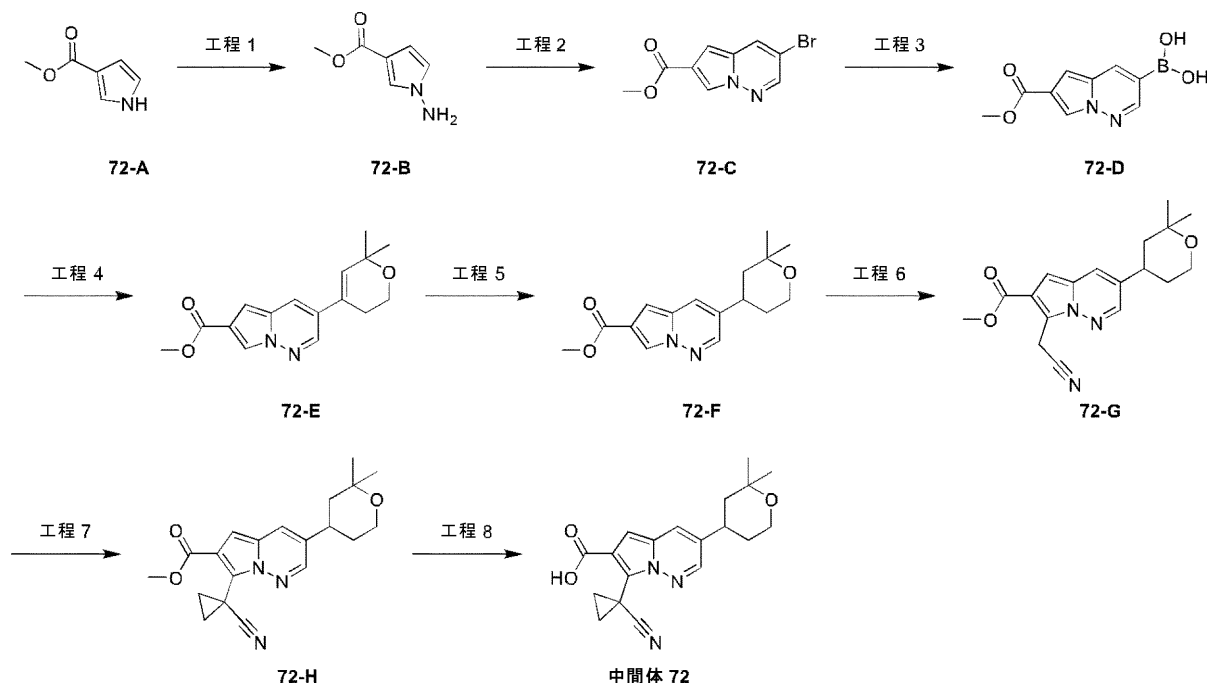
10

20

30

40

50



10

【 0 7 3 5 】

20

工程1: 72-B

72-A(10g、79.92mmol)のDMF(70mL)溶液にNaH(4.16g、103.90mmol、60%)を加え、反応液を25℃で0.3時間攪拌した後、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(23.87g、119.88mmol)を加えた。反応液を25℃でさらに12時間攪拌した。反応液を飽和Na₂S₂O₃水溶液で反応停止させ、水で希釈し、EAで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE中EA、0～100%)で精製して72-B(7g、49.95mmol、収率62.5%)を得た。

【 0 7 3 6 】

工程2: 72-C

72-B(5g、35.68mmol)、2-ブロモプロパンジアル(10.77g、71.36mmol)のH₃PO₄(10mL)およびジオキサン(30mL)中混合物を25℃で1時間攪拌した。水(50mL)およびEA(100mL)を加え、有機相を分離し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 100/1～10/1)で精製して72-C(2.5g、9.80mmol、収率27.5%)を得た。MS: m/z = 255.3 (M + 1)。

30

【 0 7 3 7 】

工程3: 72-D

72-C(1.5g、5.88mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.79g、7.06mmol)のジオキサン(15mL)中混合物にKOAc(1.73g、17.64mmol)およびPd(dppf)Cl₂(4.30g、5.88mmol)を30℃で加えた。反応液を100℃で2時間攪拌した。次に溶液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1～1/1)で精製して72-D(1.31g、粗生成物)を得た。

40

【 0 7 3 8 】

工程4: 72-E

72-D(1.31g、粗生成物)、中間体26(2.32g、8.93mmol)の水(5mL)およびジオキサン(50mL)中混合物にK₂CO₃(2.47g、17.86mmol)およびPd(dppf)Cl₂(435.72mg、595.48μmol)を30℃で加えた。反応液を100℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 10/1～1/1)で精製して72-E(1.5g、5.24mmol、収率88.0%)を得た。MS: m/z = 287.2 (M + 1)。

【 0 7 3 9 】

50

工程5: 72-F

72-E(1.3g、4.54mmol)のメタノール(100mL)中混合物にPd/C(100mg)を25 で加えた。反応液をH₂雰囲気下、25 で12時間攪拌した。次に混合物を濾過し、濃縮して72-F(1.2g、4.16mmol、収率91.7%)を得た。MS: m/z = 289.2 (M + 1)。

【0740】

工程6: 72-G

72-F(1g、3.47mmol)のDMSO(10mL)および水(2mL)溶液に2-ブロモアセトニトリル(2.08g、17.34mmol)、H₂O₂(30%、1.18g)、FeSO₄·7H₂O(964.19mg、3.47mmol)を加えた。次にNaI(519.85mg、3.47mmol)を加えた。添加後、混合物を10分間攪拌した。反応混合物を水(100mL)で反応停止させ、EA(50mL×3)で抽出した。一緒にした有機層をNa₂SO₃水溶液(80mL)、ブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをcombiフラッシュ(PE中EA、0~20%)で精製して72-G(201mg、収率17.7%)を得た。MS: m/z = 328.1 (M + 1)。

【0741】

工程7: 72-H

72-G(200mg、610.92μmol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(90.99mg、733.10μmol)、およびDMPU(156.60mg、1.22mmol)のTHF(10mL)中混合物にLiH DMS(1M、3.05mL)を0 で加えた。反応溶液を0 で15分間攪拌した。NH₄Cl水溶液(50mL)およびEA(100mL)を加え、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1~1/1)で精製して72-H(128mg、収率59.3%)を得た。

【0742】

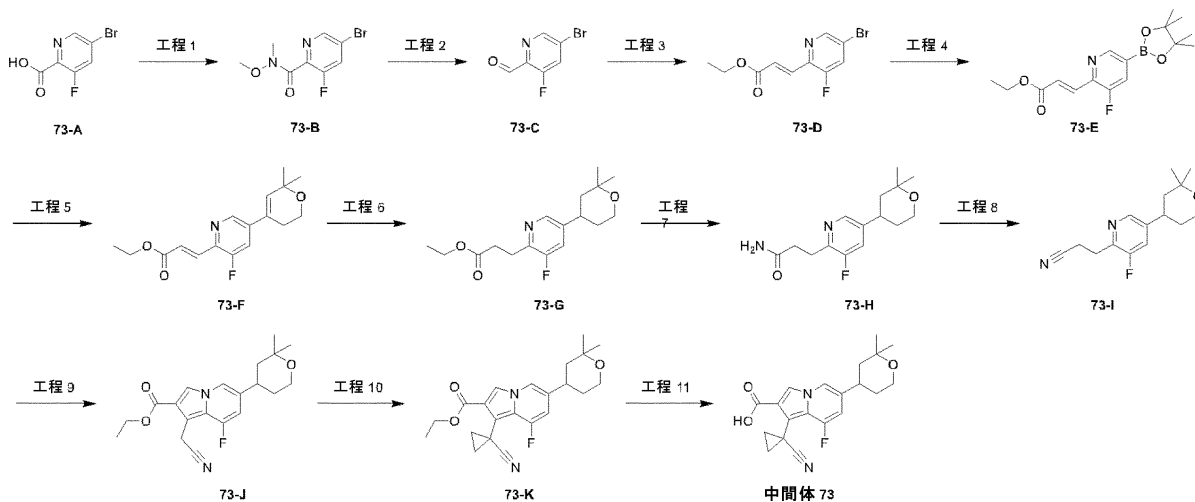
工程8: 中間体72

72-H(128mg、362.18μmol)およびLiOH(86.74mg、3.62mmol)のTHF(5mL)、メタノール(5mL)、および水(1mL)中混合物を40 で4時間攪拌した。次に溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗生成物を分取HPLC(カラム: XBridge® Prep C18 5μm 19×150mm; A: 0.2% HCO₂H/水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~95% B; GT: 16分; 流量: 15mL/分)で精製して中間体72(122mg)を得た。

【0743】

実施例73

中間体73の合成



【0744】

工程1: 73-B

73-A(13g、59.10mmol)、N-メトキシメタンアミン(11.52g、118.20mmol、HCl塩)、およびHATU(67.42g、125.27mmol)のDCM(160mL)中混合物にTEA(17.94g、177.27mmol、16.90mL)を加え、2時間攪拌した。得られた混合物を水(300mL)で希釈し

、EA(300mL)で抽出した。分離された有機層を水(300mLx3)およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して73-B(13g、収率83.6%)を得た。

【0745】

工程2: 73-C

73-B(13g、49.42mmol)のTHF(150mL)中混合物に水素化ジイソブチルアルミニウム(1M、98.84mL)を0 で加え、40分間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl溶液(50mL)で反応停止させた。混合物を濾過し、濾液をEA(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(30mLx3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して73-C(11g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 203.9 (M + 1)。

【0746】

工程3: 73-D

71-C(11g、粗生成物)のDCM(150mL)溶液にエチル 2-(トリフェニル-ホスファニリデン)アセテート(18.79g、53.92mmol)を加え、25 で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 20/1 ~ 5/1)で精製して73-D(6.8g、収率46.0%)を得た。MS: m/z = 274.0 (M + 1)。

【0747】

工程4: 73-E

73-D(6.8g、24.81mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(7.56g、29.77mmol)、酢酸カリウム(3.65g、37.21mmol)、Pd(dppf)Cl₂(907.67g、1.24mmol)のジオキサン(100mL)懸濁液を100 で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/20 ~ 2/1)で精製して73-E(12g、粗生成物)を得た。

【0748】

工程5: 73-F

73-E(12g、粗生成物)、中間体26(17.5g、33.63mmol)、K₂CO₃(6.2g、44.84mmol)、Pd(dppf)Cl₂(820.22mg、1.12mmol)のジオキサン(200mL)および水(40mL)懸濁液を100 で6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 ~ 5/1)で精製して73-F(6.5g、21.29mmol、収率94.9%)を得た。MS: m/z = 306.2 (M + 1)。

【0749】

工程6: 73-G

73-F(6.5g、21.29mmol)のメタノール(100mL)溶液にPd/C(517.07mg)を水素雰囲気下で加えた。反応混合物を25 で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して73-G(6.5g、21.01mmol、収率98.7%)を得た。MS: m/z = 310.2 (M + 1)。

【0750】

工程7: 73-H

73-G(6.5g、21.01mmol)のメタノール(100mL)中混合物に水酸化アンモニウム水溶液(28%、25.78mL)を25 で加えた。反応溶液を25 で24時間攪拌した。次にメタノールをロータリーエバポレーターで除去した。混合物をEA(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をNaHCO₃(30mLx3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して73-H(3g、10.70mmol、収率50.9%)を得た。MS: m/z = 281.2 (M + 1)。

【0751】

工程8: 73-I

73-H(3g、10.70mmol)の乾燥ジオキサン(30mL)溶液にTFAA(4.50g、21.40mmol、3.02mL)およびピリジン(2.12g、26.75mmol、2.16mL)を25 で加えた。反応混合物を25 で2時間攪拌した。溶液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0 ~ 20%)で精製して73-I(2g、7.62mmol、収率71.3%)を得た。MS: m/z = 263.2 (M + 1)。

【0752】

10

20

30

40

50

工程9: 73-J

73-I(1.5g、5.72mmol)、エチル 3-ブロモ-2-オキソ-プロパノエート(1.67g、8.58mmol、1.07mL)のMeCN(10mL)中混合物にNaHCO₃(2.40g、28.59mmol)を25℃で加えた。反応溶液を100℃で8時間攪拌した。溶液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して73-J(500mg、1.40mmol、収率24.4%)を得た。

【0753】

工程10: 73-K

73-J(130mg、362.72μmol)および1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(54.02mg、435.26μmol)のTHF(5mL)溶液にLiHMDS(1M、1.81mL)を0℃で滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した後、NH₄Cl水溶液(10mL)で反応停止させた。次に水(20mL)を加え、混合物をEA(20mLx3)で抽出し、一緒にした有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10mLx3)、続いてブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE中20% EA)で精製して73-K(56mg、145.67μmol、収率40.2%)を得た。

【0754】

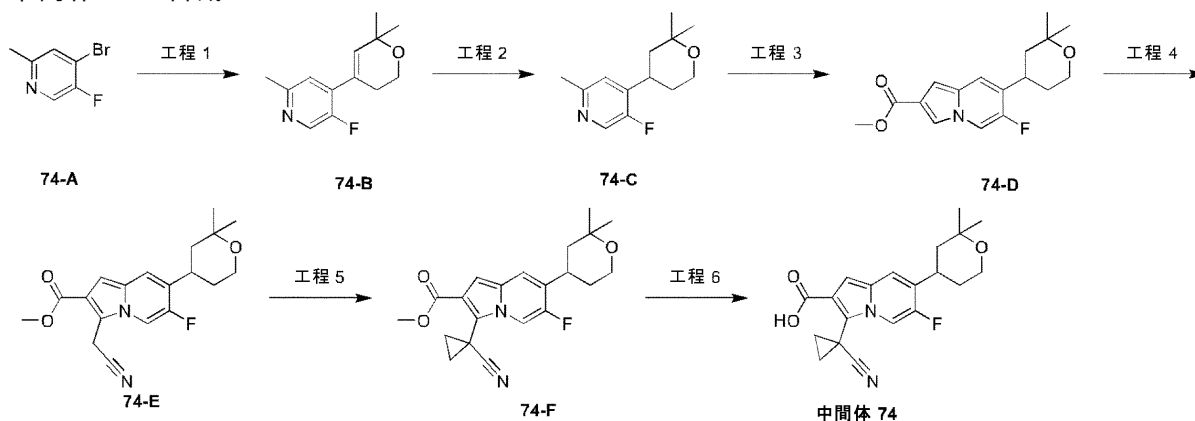
工程11: 中間体73

73-K(55mg、143.06μmol)のTHF(3mL)、水(1mL)、およびメタノール(3mL)中混合物にNaOH(22.89mg、572.26μmol)を加え、50℃で2時間加熱した。室温に冷却後、混合物を濃縮し、HCl水溶液(1M)でpH = 3に酸性化した。白色固体を濾取し、水で洗浄して中間体73(49.5mg、138.89μmol、収率97.1%)を得た。

【0755】

実施例74

中間体74の合成



【0756】

工程1: 74-B

74-A(5g、26.31mmol)、中間体69(8.15g、34.21mmol)、K₂CO₃(7.27g、52.63mmol)、Pd(dppf)Cl₂(962.70mg、1.32mmol)のH₂O(10mL)およびジオキサン(50mL)溶液を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 ~ 1/4)で精製して74-B(5.1g、23.05mmol、収率87.6%)を得た。MS: m/z = 222.2 (M + 1)。

【0757】

工程2: 74-C

74-B(5.1g、23.05mmol)のEtOH(100mL)溶液にPd/C(559.85mg)をH₂雰囲気下で加えた。反応混合物を25℃で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して74-C(5.2g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 224.2 (M + 1)。

【0758】

工程3: 74-D

10

20

30

40

50

メチル 3-ブromo-2-オキシ-プロパノエート(5.01g、26.87mmol、2.95mL)、74-C(3g、13.44mmol)、および炭酸水素ナトリウム(2.82g、33.59mmol)のMeCN(20mL)中混合物を密封し、Biotageマイクロ波反応器中、120 で1時間加熱した。反応液を室温に冷却し、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(PE中EA、0~10%)で精製して74-D(520mg、1.70mmol、収率12.7%)を得た。MS: $m/z = 306.2$ ($M + 1$)。

【0759】

工程4: 74-E

74-D(425mg、1.39mmol)のDMSO(4mL)および水(0.8mL)溶液に2-ブromoアセトニトリル(417.38mg、3.48mmol)、NaI(104.31mg、695.94 μmol)、および $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (171.76mg、695.94 μmol)を加えた。次に H_2O_2 (30%、789.07mg)を0 で滴下した。添加後、混合物を15分間攪拌した。反応液を水(50mL)で反応停止させ、EA(30mL $\times 3$)で抽出した。一緒にした有機層を Na_2SO_3 水溶液(80mL)、ブライン(80mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをcombiフラッシュ(PE中EA、0~15%)で精製して74-E(100mg、290.38 μmol 、収率20.9%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, $J =$

7.0 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 8.7$, 1.9 Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 13.2$, 3.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.39 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). MS: $m/z = 345.2$ ($M + 1$).

【0760】

工程5: 74-F

74-E(100mg、290.38 μmol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(108.12mg、871.13 μmol)、およびDMPU(74.44mg、580.76 μmol)のTHF(3mL)溶液にLiHMD S(1M、1.74mL)を0 で加えた。反応液を0.2時間攪拌した後、 NH_4Cl 水溶液(50mL)で反応停止させた。混合物をEA(30mL $\times 3$)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲル(PE中EA、0~15%)で精製して74-F(43mg、116.09 μmol 、収率40.0%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$

Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H); 1.99 (q, $J = 4.6$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 4H), 1.32 - 1.17 (m, 6H). MS: $m/z = 371.2$ ($M + 1$).

【0761】

工程6: 中間体74

74-F(43mg、116.09 μmol)のDMSO(2mL)および H_2O (0.5mL)溶液にフッ化カリウム(202.34mg、3.48mmol)を加え、混合物をBiotageマイクロ波反応器中、130 で1時間攪拌した。反応液を水(50mL)で反応停止させ、EA(30mL)で抽出した。水相をHCl水溶液(1M)で $\text{pH} = 3 \sim 4$ に酸性化し、EA(30mL $\times 2$)で抽出した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体74(36mg、101 μmol 、収率87%)を得た。MS: $m/z = 357.2$ ($M + 1$)。

【0762】

実施例75

中間体75の合成

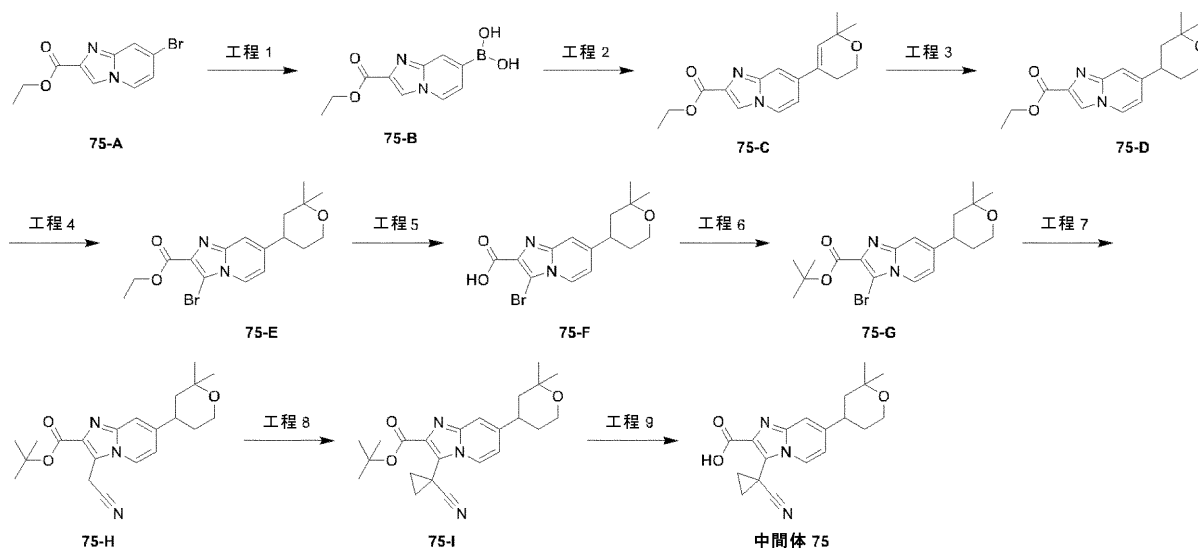
10

20

30

40

50



【 0 7 6 3 】

工程1: 75-B

75-A(10.8g、40.13mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(11.21g、44.15mmol)、およびKOAc(5.91g、60.20mmol)のジオキサン(100mL)中混合物に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(655.51mg、802.69 μ mol)を25 で加えた。反応溶液を100 で6時間攪拌し、濃縮して残渣を得た。残渣をH₂O(200mL)で希釈し、EA(200mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して75-B(10g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 235.2 (M + 1)。

【 0 7 6 4 】

工程2: 75-C

75-B(10g、粗生成物)、中間体26(16.68g、64.10mmol)、およびK₂CO₃(11.81g、85.46mmol)のジオキサン(160mL)および水(40mL)中混合物に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(1.05g、1.28mmol)を25 で加えた。反応溶液を100 で2時間攪拌し、濃縮して残渣を得た。残渣をH₂O(150mL)で希釈し、EA(150mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して75-C(9.2g、30.63mmol、収率71.7%)を得た。MS: m/z = 301.2 (M + 1)。

【 0 7 6 5 】

工程3: 75-D

75-C(9.2g、30.63mmol)のメタノール(180mL)中混合物にPd/C(920mg)を25 で加えた。反応混合物をH₂雰囲気下、25 で3時間攪拌した。次に混合物を濾過し、濃縮して75-D(9g、粗生成物)を得た。MS: m/z = 303.2 (M + 1)。

【 0 7 6 6 】

工程4: 75-E

75-D(9g)のMeCN(100mL)溶液にNBS(6.89g、38.69mmol、3.28mL)を25 で加えた。反応混合物を25 で0.5時間攪拌し、濃縮して粗生成物を得た。粗混合物をH₂O(80mL)で希釈し、EA(150mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して75-E(9g、23.61mmol、収率79.3%)を得た。MS: m/z = 381.1 (M + 1)。

【 0 7 6 7 】

工程5: 75-F

75-E(9g、23.61mmol)の水(8mL)、THF(32mL)、およびメタノール(32mL)中混合物にNaOH(2.83g、70.82mmol)を25℃で加えた。反応溶液を25℃で1時間攪拌した。次に溶液をクエン酸水溶液(1.0M)でpH = 5になるまで処理し、ロータリーエバポレーターで濃縮して75-F(9g、粗生成物)を得た。MS: $m/z = 353.1$ ($M + 1$)。

【0768】

工程6: 75-G

75-F(4g)のTHF(80mL)中混合物に塩化オキサリル(2.87g、22.65mmol、1.97mL)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した後、ナトリウムtert-ブトキシド(10.8g、113.25mmol)を加えた。反応液を25℃でさらに1.5時間攪拌した。反応液をNH₄Cl水溶液で反応停止させ、EA(80mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して75-G(2.6g、6.35mmol、収率56.1%)を得た。MS: $m/z = 409.1$ ($M + 1$)。

【0769】

工程7: 75-H

75-G(2.6g、6.35mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(2.48g、12.7mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(259.16mg、317.6μmol)の水(4mL)およびDMSO(16mL)中混合物にKF(3.69g、63.52mmol)を25℃で加えた。反応液をBiotageマイクロ波反応器中、90℃で3時間攪拌した。反応液をH₂O(50mL)で反応停止させ、EA(50mL)で抽出した。混合物を濃縮し、H₂O(80mL)で希釈し、EA(80mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 1/2)で精製して75-H(1g、2.71mmol、収率42.6%)を得た。MS: $m/z = 370.3$ ($M + 1$)。

【0770】

工程8: 75-I

75-H(450mg、1.22mmol)、1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(151.17mg、1.22mmol)、およびDMPU(312.22mg、2.44mmol)のTHF(15mL)中混合物にLiHMDS(1M、6.09mL)を0℃で加えた。反応溶液を0℃で0.2時間攪拌した後、H₂O(40mL)で反応停止させた。混合物をEA(40mLx2)で抽出し、一緒にした有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して75-I(500mg、粗生成物)を得た。

【0771】

工程9: 中間体75

75-I(500mg、粗混合物)のMeCN(4mL)溶液にトリフルオロ酢酸(4mL)を25℃で加えた。混合物を70℃で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(カラム: XBridge® Prep C18 5μm 19x150mm; A: 0.2% HCO₂H/水、B: アセトニトリル; 勾配: 5~95% B; GT: 16分; 流量: 15mL/分)で精製して中間体75(165mg、486.17μmol、収率38.5%)を得た。MS: $m/z = 340.2$ ($M + 1$)。

【0772】

実施例76

中間体76の合成

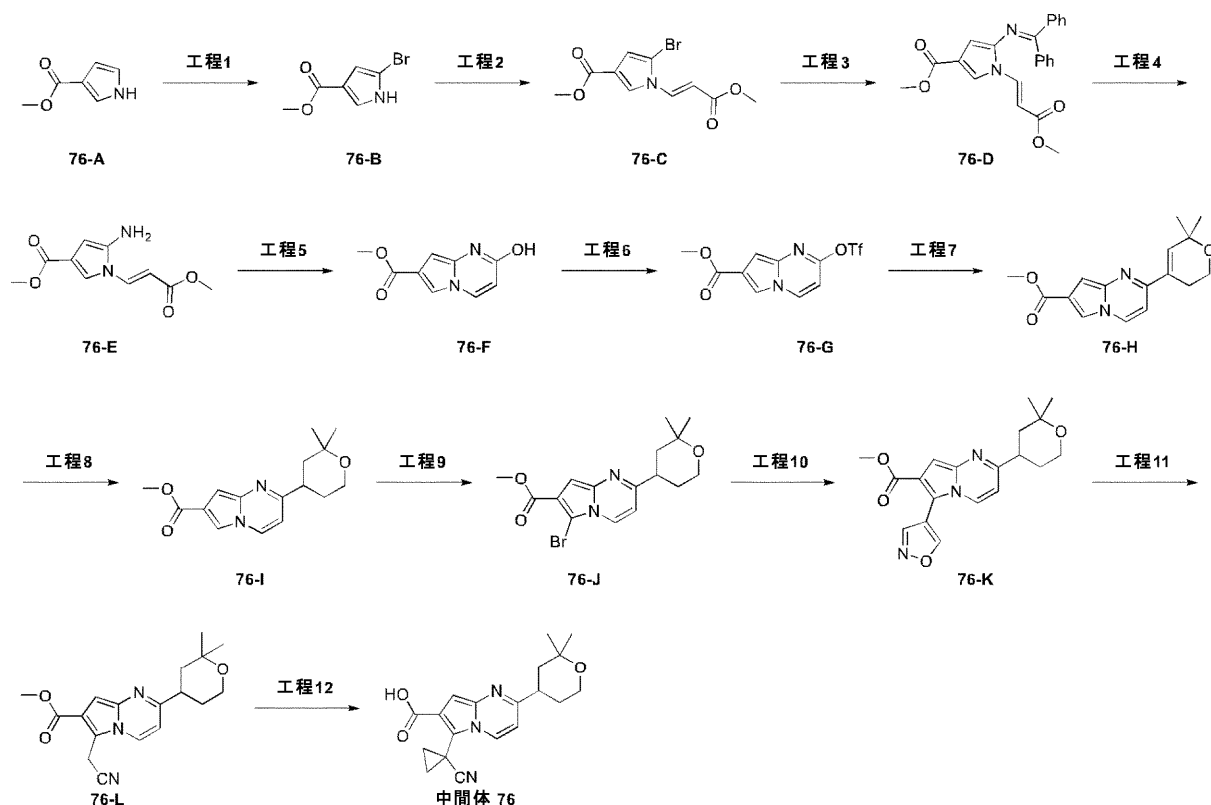
10

20

30

40

50



10

20

【 0 7 7 3 】

工程1: 76-B

76-A(25g、199.80mmol)のTHF(125mL)中混合物に1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(37.3g、209.79mmol)のTHF(125mL)溶液を0 で滴下した。反応液を0 で0.5時間攪拌し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム(PE/EA = 6/1)で精製して76-B(35.9g、収率88%)を得た。MS: $m/z = 203.9$ ($M + 1$)。

【 0 7 7 4 】

工程2: 76-C

76-B(35.9g、175.96mmol)およびメチル プロパ-2-イノエート(19.2g、228.75mmol、20.4mL)のTHF(300mL)中混合物にTBAF(1M、88mL)を滴下した。反応液を20 で1時間攪拌した。反応液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(PE/EA = 8/1)で精製して76-C(40g、収率79%)を得た。MS: $m/z = 288.0$ ($M + 1$)。

【 0 7 7 5 】

工程3: 76-D

76-C(14.0g、48.60mmol)のトルエン(280mL)溶液にジフェニルメタンイミン(13.2g、72.89mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (2.22g、2.43mmol)、キサントホス(2.8g、4.86mmol)、および Cs_2CO_3 (31.7g、97.19mmol)を加えた。反応混合物を120 で16時間攪拌した。反応混合物を水(200mL)で希釈し、EA(200mLx3)で抽出した。一緒にした有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(PE/EA = 8/1)で精製して76-D(10g、収率53%)を得た。MS: $m/z = 389.1$ ($M + 1$)。

【 0 7 7 6 】

工程4: 76-E

76-D(10g、25.75mmol)のジオキサン(10mL)溶液にHCl(4Mジオキサン溶液、64.38mL)を加えた。反応液を25 で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得て、これをMeOH(20mL)で希釈した。20分間攪拌後、76-E(4.3g、収率74%)を濾別した。MS: $m/z = 225.1$ ($M + 1$)。

【 0 7 7 7 】

工程5: 76-F

30

40

50

76-E(4.3g、19.18mmol)のMeOH(40mL)溶液にNaOMe(2.1g、38.36mmol)を加え、混合物を80 で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、それに水(20mL)を加え、混合物を濃HClで中和した。10分間攪拌後、76-F(2.2g、収率60%)を濾別した。MS: $m/z = 193.1$ ($M + 1$)。

【0778】

工程6: 76-G

76-F(1.5g、7.81mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(5.58g、15.61mmol)のDCM(60mL)中混合物にDBU(3.56g、23.42mmol)を加え、混合物を0 で0.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラム(PE/EA = 8/1)で精製して76-G(1.5g、収率59%)を得た。MS: $m/z = 325.0$ ($M + 1$)。

10

【0779】

工程7: 76-H

76-G(1.5g、4.63mmol)のジオキサン(50mL)および水(10mL)溶液に中間体69(1.65g、6.94mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.15g、462.63 μ mol)、およびK₂CO₃(1.92g、13.88mmol)を加えた。混合物をN₂雰囲気下、80 で3時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して76-H(1.0g、収率75%)を得た。MS: $m/z = 287.1$ ($M + 1$)。

【0780】

工程8: 76-I

20

76-H(1.0g、3.49mmol)のMeOH(25mL)およびTHF(25mL)溶液にPd/C(10%、50%湿潤、0.2g)を加えた。反応液を水素雰囲気下、25 で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して76-I(0.37g、1.28mmol、収率37%)を得た。MS: $m/z = 289.1$ ($M + 1$)。

【0781】

工程9: 76-J

76-I(0.3g、1.04mmol)のTHF(20mL)中混合物に1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(185.18mg、1.04mmol)を0 でゆっくりと加えた。反応液を0 で30分間攪拌した。反応液を濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1)で精製して76-J(0.32g、収率84%)を得た。MS: $m/z = 367.1$ ($M + 1$)。

30

【0782】

工程10: 76-K

76-J(0.32g、871.4 μ mol)のジオキサン(2.5mL)および水(0.5mL)溶液に4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(340mg、1.74mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.01g、261.4 μ mol)、およびK₂CO₃(361mg、2.61mmol)を加えた。混合物をN₂雰囲気下、75 で4時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して76-K(0.24g、収率77.5%)を得た。MS: $m/z = 356.2$ ($M + 1$)。

【0783】

工程11: 76-L

40

76-K(0.24g、675.3 μ mol)のMeOH(15mL)溶液にKF(588.5mg、10.13mmol)のH₂O(3mL)溶液を加えた。混合物をマイクロ波反応器中、90 で30分間攪拌した。反応液を濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 2/1)で精製して76-L(0.065g、収率30.7%)を得た。MS: $m/z = 328.1$ ($M + 1$)。

【0784】

工程12: 中間体76

76-L(0.065g、207.44 μ mol)および1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(128.73mg、1.04mmol)のDMI(4mL)溶液にKHMDs(1M、2.1mL)を0 で滴下した。反応液を0 で3時間攪拌した後、水(0.5mL)を加えた。混合物を20 でさらに2時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相カラム(水中0.1% FA/MeCN = 100/0 ~ 0/100)で精製して中間体

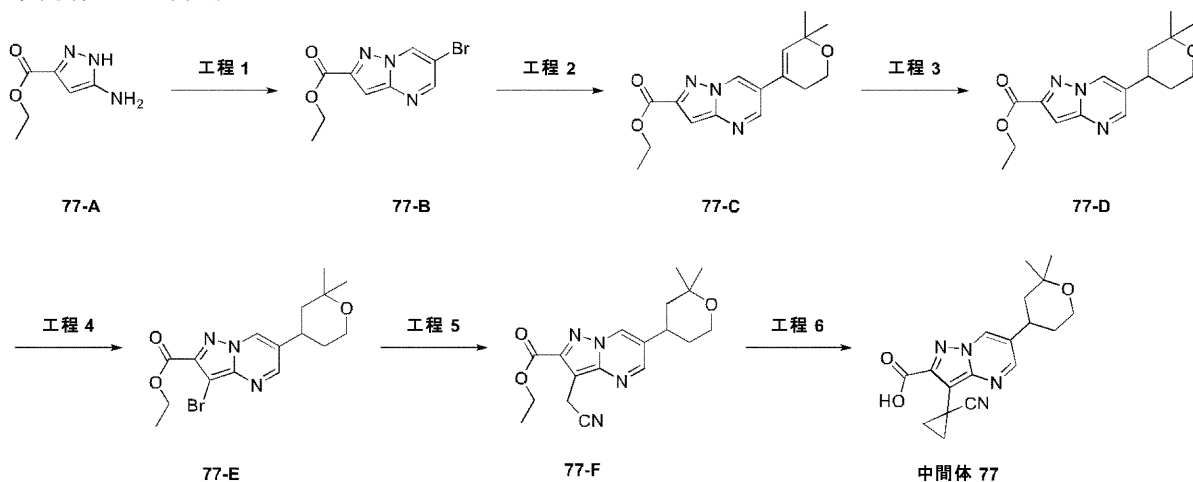
50

76(0.045g、収率64%)を得た。MS: $m/z = 340.1$ ($M + 1$)。

【0785】

実施例77

中間体77の合成



10

【0786】

工程1: 77-B

77-A(5g、32.23mmol)および2-ブロモプロパンジール(5.35g、35.45mmol)のメタノール(4mL)溶液にAcOH(16mL)を加えた。反応混合物を16時間攪拌した。混合物を水(200mL)に注ぎ、EA(200mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をNaHCO₃水溶液(200mL)およびブライン(200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して77-B(6.2g、収率71%)を得た。MS: $m/z = 269.9$ ($M + 1$)。

【0787】

工程2: 77-C

77-B(6.2g、22.96mmol)、中間体69(6.01g、25.25mmol)、K₂CO₃(9.52g、68.87mmol、4.16mL)、およびPd(dppf)Cl₂(1.68g、2.30mmol)のジオキサン(16mL)および水(4mL)中混合物をN₂雰囲気下、90℃で3時間攪拌した。ジオキサンを減圧除去して残渣を得て、これを水(20mL)で希釈し、EA(20mLx3)で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 5/1)で精製して77-C(5.4g、収率78%)を得た。MS: $m/z = 302.1$ ($M + 1$)。

【0788】

工程3: 77-D

77-C(4g、13.27mmol)のメタノール(30mL)およびTHF(30mL)溶液にPd/C(800mg)を加えた。反応混合物をH₂雰囲気下で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 4/1)で精製して77-D(1.8g、収率45%)を得た。MS: $m/z = 304.1$ ($M + 1$)。

【0789】

工程4: 77-E

77-D(1.8g、5.93mmol)のTHF(20mL)中混合物に1-プロモピロリジン-2,5-ジオン(1.37g、7.71mmol)をゆっくりと加えた。反応液を25℃で2時間攪拌した後、水(50mL)を加えた。混合物をEA(30mLx3)で抽出し、一緒にした有機相をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 3/1)で精製して77-E(1.95g、収率86%)を得た。MS: $m/z = 382.1$ ($M + 1$)。

【0790】

工程5: 77-F

77-E(1.95g、5.1mmol)のDMSO(4mL)および水(275μL)溶液に4-(4,4,5,5-テトラ

20

30

40

50

メチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(1.99g、10.2mmol)、KF(889mg、15.3mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(373mg、510 μmol)を加えた。混合物をN₂雰囲気下、130 °Cで8時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通じて濾過し、濾液をブライン(20mL)で希釈した。水層をEA(30mLx2)で抽出した。一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA = 1/1)で精製して77-F(800mg、収率45.8%)を得た。MS: m/z = 343.2 (M + 1)。

【0791】

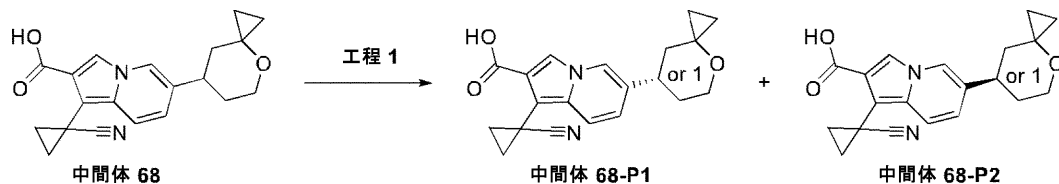
工程6: 中間体77

77-F(300mg、876.19 μmol)および1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド(326mg、2.63mmol)のTHF(6mL)溶液にKHMDs(1M、5.26mL)を0 °Cで滴下した。反応液を0 °Cで1時間攪拌した後、水(0.5mL)を加えた。混合物を20 °Cでさらに2時間攪拌した。NH₄Cl水溶液(10mL)を加えて反応液を反応停止させた後、水(50mL)を加えた。混合物をEA(15mLx3)で抽出し、一緒にした有機層をNaHCO₃水溶液(10mLx3)、ブライン(10mLx2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを分取HPLC(カラム: Xbridge prep C18 5 μm OBD 19*150mm; 条件: A: 水(0.1% FA); B: アセトニトリル; 8分で10~20% B、2分間100% Bに保持、0.5分で逆に5% B、13分時点で停止。流量: 20 ml/分; 検出器: 214/254nm)で精製して中間体77(20mg、収率6.7%)を得た。MS: m/z = 341.1 (M + 1)。

【0792】

実施例78

中間体68-P1および中間体68-P2の合成



【0793】

中間体68(52mg)をSFC(カラム: CHIRALPAK IG、250mm x 20 mm I.D.、5 μm; 移動相: CO₂/[MeOH/ACN = 1/1 [0.2% NH₃(7M MeOH溶液)]] = 55/45; 波長: UV 214nm; カラム温度: 35 °C; 流量: 45g/分)で分離して中間体68-P1(17mg)および中間体68-P2(18mg)を得た。

【0794】

以下の表27の中間体を中間体68-P1および中間体68-P2の手順に従って作製した。

【0795】

(表27)

名称	構造	キラル分離条件:
中間体 65-P1		カラム: Daicel ChiralPak AD-H 250mm*30mm I.D., 5μm; 移動相: CO ₂ /EtOH(0.1%DEA) = 60:40; 流量: 50 g/min; 波長: UV 254 nm; 温度: 40 °C.

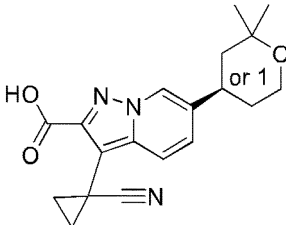
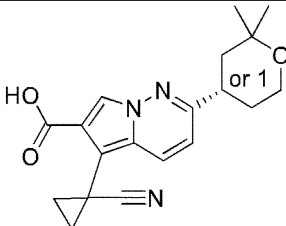
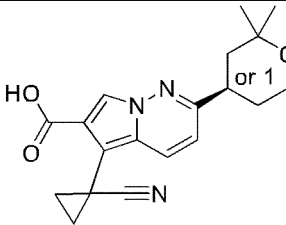
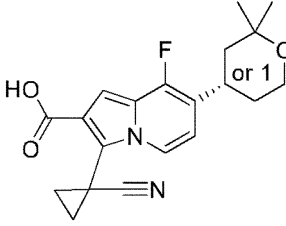
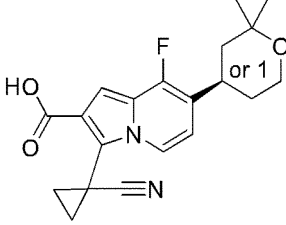
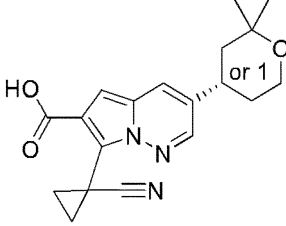
10

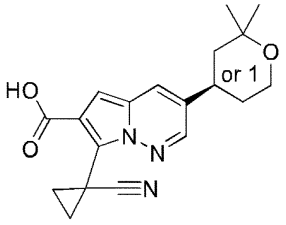
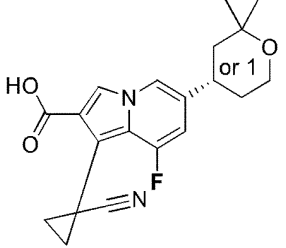
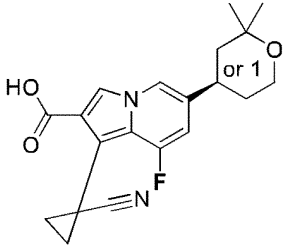
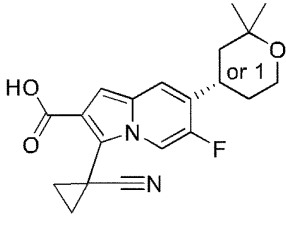
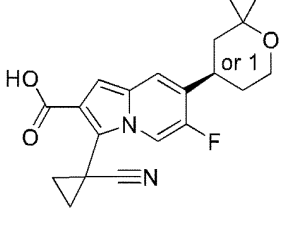
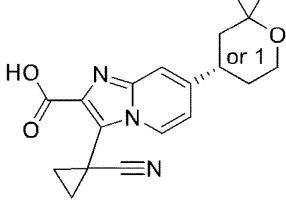
20

30

40

50

中間体 65-P2		
中間体 70-P1		10 カラム : Daicel ChiralPak AD-H 250mm*30mm I.D., 5μm; 移動相 : CO ₂ /EtOH(0.1%DEA) = 60:40; 流量 : 50 g/min; 波長 : UV 254 nm; 温度 : 40 °C.
中間体 70-P2		20
中間体 71-P1		30 カラム : Daicel ChiralPak AD-H 250mm*30mm I.D., 5μm; 移動相 : CO ₂ /MeOH(0.1%DEA) = 65:35; 流量 : 50 g/min; 波長 : UV 254 nm; 温度 : 40 °C.
中間体 71-P2		40
中間体 72-P1		カラム : Daicel ChiralPak AD-H 250mm*30mm I.D., 5μm; 移動相 : CO ₂ /EtOH(0.1%DEA) = 60:40; 流量 : 50 g/min; 波長 : UV 254 nm; 温度 : 40 °C.

中間体 72-P2		
中間体 73-P1		カラム: Daicel ChiralPak AD-H 250mm*30mm I.D., 5μm; 移動相: CO ₂ /IPA(0.1%DEA) = 65:35; 流量: 50 g/min; 波長: UV 254 nm; 温度: 40 °C.
中間体 73-P2		
中間体 74-P1		カラム: Daicel ChiralPak AD-H 250mm*30mm I.D., 5μm; 移動相: CO ₂ /EtOH(0.1%DEA) = 65:35; 流量: 50 g/min; 波長: UV 254 nm; 温度: 40 °C.
中間体 74-P2		
中間体 75-P1		カラム: Daicel ChiralPak IG-H 250mm*30mm I.D., 5μm; 移動相: CO ₂ /EtOH(0.1%DEA) = 60:40; 流量: 50 g/min; 波長: UV 254 nm; 温度: 40 °C.

10

20

30

40

50

中間体 75-P2		
中間体 76-P1		10
中間体 76-P2		20

【 0 7 9 6 】

実施例 79

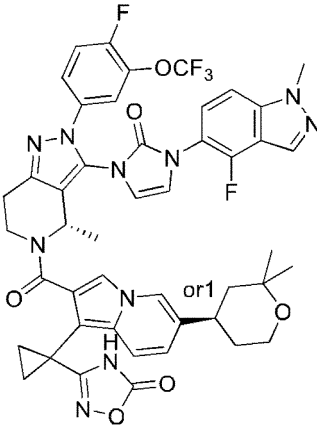
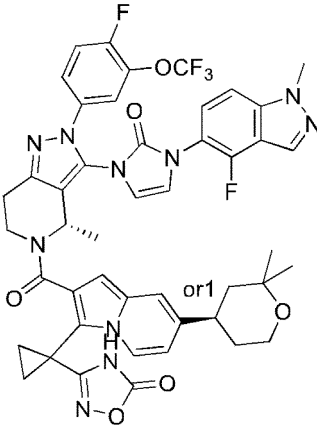
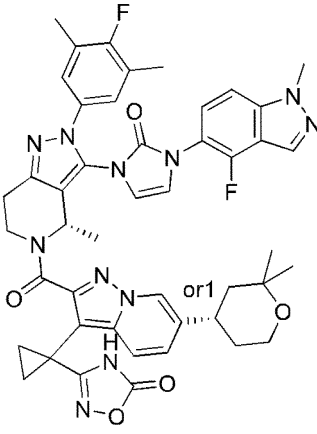
化合物 79 ~ 103 の合成

表 28 の化合物を化合物 2 の手順に従って作製した。

【 0 7 9 7 】

(表 2 8)

名称	構造	¹ H NMR および/または LC/MS データ
化合物 79 (中間体 62 および 28-P2 からの)		30 MS: m/z = 852.2 (M + 1); ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 5.32 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 9H), 2.01 - 1.92 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 0.89 - 0.86 (m, 4H). 40

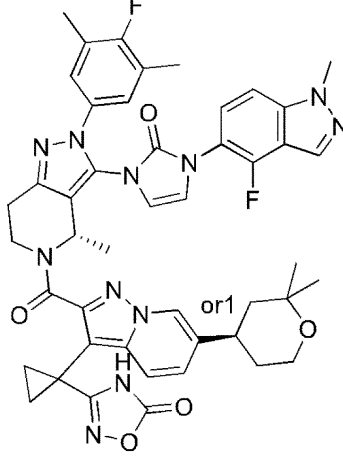
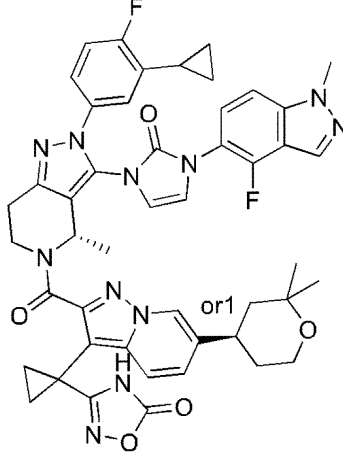
<p>化合物80 (中間体64 および28-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 925.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 5H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 4H), 1.71 - 1.19 (m, 17H).</p>
<p>化合物81 (中間体64 および31-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 925.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.74 - 7.42 (m, 5H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.68 - 5.67 (m, 1H), 5.02 - 4.81 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 1.71 - 1.17 (m, 17H).</p>
<p>化合物82 (中間体3 および65-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 870.3 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.69 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).</p>

10

20

30

40

<p>化合物83 (中間体3 および65-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 870.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.69 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).</p>
<p>化合物84 (中間体59 および65-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 882.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.58 - 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.08 - 2.06 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 4H), 1.26 - 1.24 (m, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 0.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H).</p>

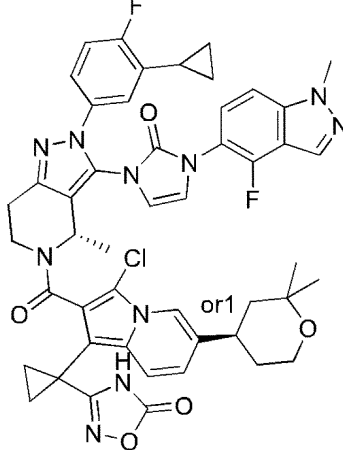
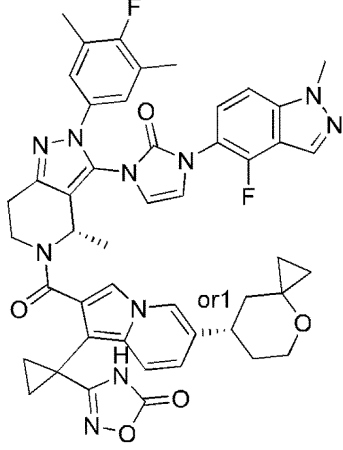
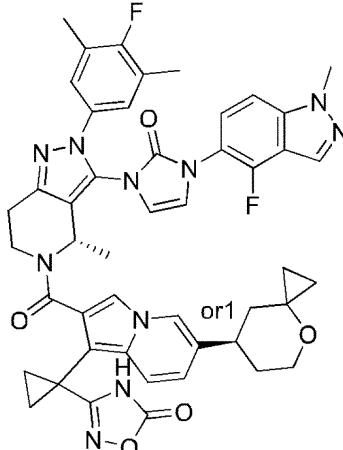
10

20

30

40

50

<p>化合物85 (中間体59 および66 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 915.2$ ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 21.2$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.72 - 1.51 (m, 7H), 1.38 - 1.20 (m, 11H), 0.93 - 0.89 (m, 2H), 0.64 (s, 2H).</p>
<p>化合物86 (中間体3 および68-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 867$ ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.27 - 7.87 (m, 2H), 7.72 - 7.25 (m, 4H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 7.01 - 6.49 (m, 3H), 5.38 - 5.10 (m, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.41 (m, 3H), 3.23 - 2.69 (m, 3H), 2.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 7H), 1.62 - 1.18 (m, 11H), 0.91 - 0.40 (m, 4H).</p>
<p>化合物87 (中間体3 および68-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 867$ ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.26 - 7.98 (m, 2H), 7.67 - 7.23 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.95 - 6.56 (m, 3H), 5.34 - 5.07 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 4.01 - 3.53 (m, 3H), 3.08 - 2.72 (m, 3H), 2.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 7H), 1.49 - 1.26 (m, 11H), 0.86 - 0.43 (m, 4H).</p>

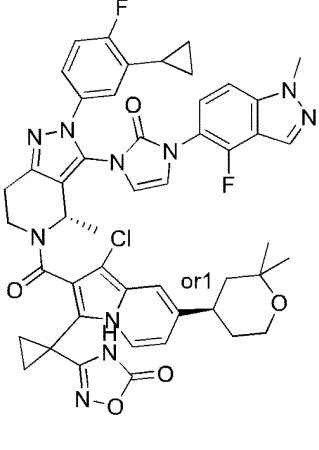
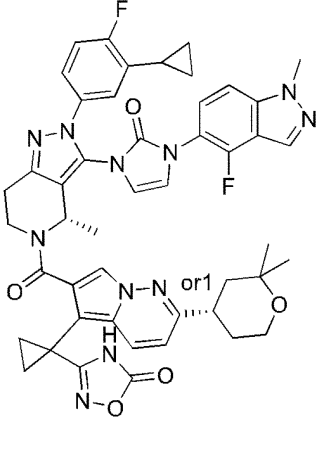
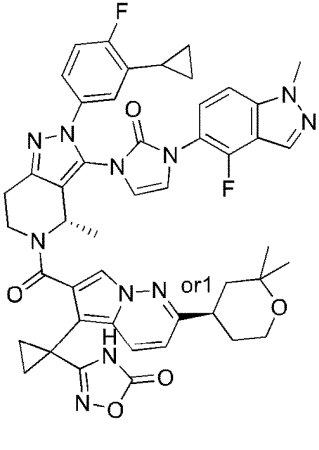
10

20

30

40

50

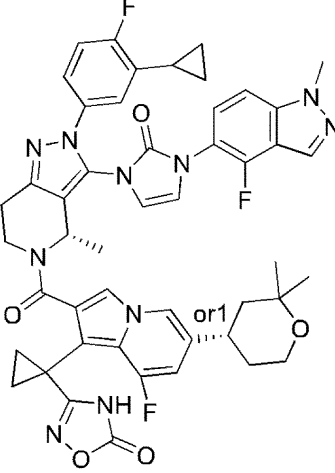
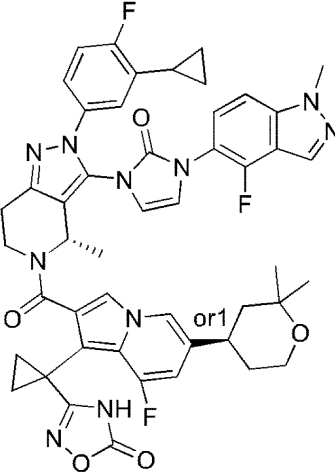
<p>化合物88 (中間体59 および67 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 915.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.90 (m, 1H), 6.82 - 6.67 (m, 2H), 5.91 - 5.89 (m, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.12 - 2.65 (m, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.76 - 1.47 (m, 8H), 1.35 - 1.25 (m, 8H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.69 - 0.65 (m, 2H).</p>
<p>化合物89 (中間体59 および70-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 882.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 - 8.22 (m, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 3H), 5.63 - 5.62 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.71 - 3.69 (m, 2H), 3.15 - 3.13 (m, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 3H), 2.06 - 2.05 (m, 1H), 1.75 - 1.50 (m, 8H), 1.30 - 1.17 (m, 9H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.62 - 0.60 (m, 2H).</p>
<p>化合物90 (中間体59 および70-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 882.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.89 (br, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.71 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 - 6.78 (m, 3H), 5.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.55 (m, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.84 - 1.36 (m, 8H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.04 - 0.85 (m, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 2H).</p>

10

20

30

40

<p>化合物91 (中間体59 および73-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 899.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 - 8.23 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.25 - 1.18 (m, 8H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.59 (m, 2H).</p>
<p>化合物92 (中間体59 および73-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 899.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (br, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 5H), 1.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 8H), 1.01 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (s, 2H).</p>

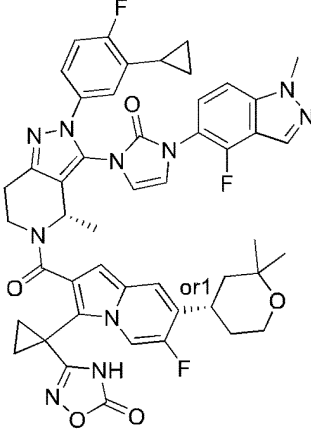
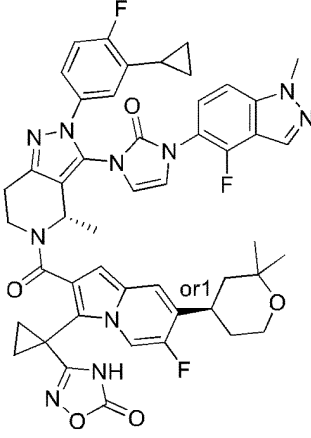
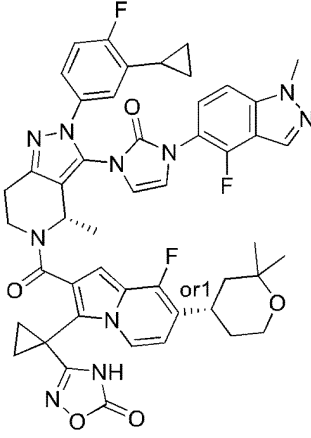
10

20

30

40

50

<p>化合物93 (中間体59 および74-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 899.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.10 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 38$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.86 - 5.84 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.84 - 1.24 (m, 15H), 1.03 - 0.98 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H).</p>
<p>化合物94 (中間体59 および74-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 899.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.10 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 37.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.86 - 5.84 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.84 - 1.24 (m, 15H), 1.03 - 0.98 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H).</p>
<p>化合物95 (中間体59 および71-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 899.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.10 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 4H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.61 - 1.17 (m, 19H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 2H).</p>

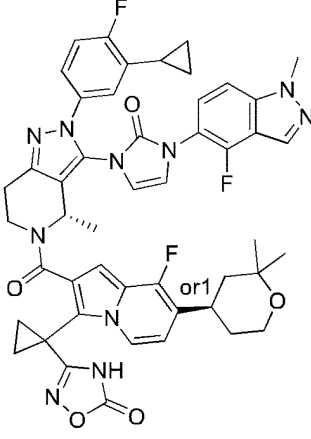
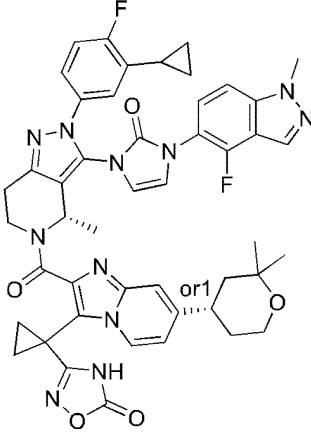
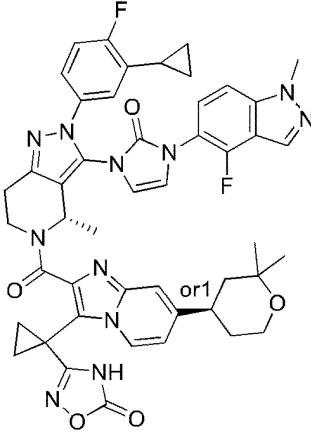
10

20

30

40

50

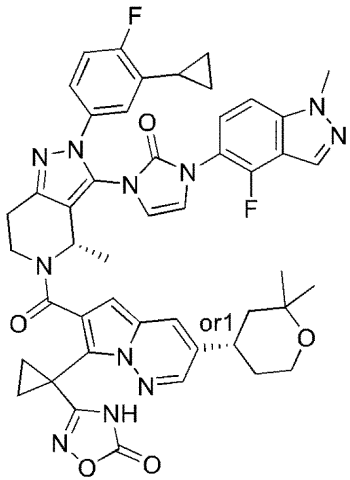
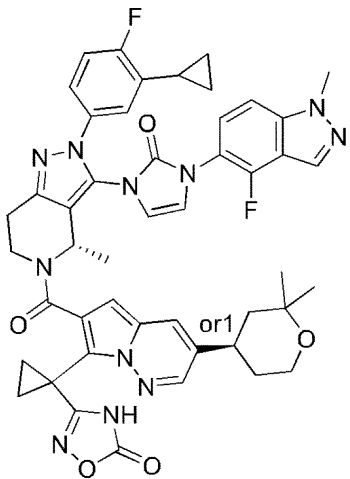
<p>化合物96 (中間体59 および71-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 899.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (br, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.11 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.61 - 1.20 (m, 19H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.70 - 0.58 (m, 2H).</p>
<p>化合物97 (中間体59 および75-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 888.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.00 (m, 4H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 32$ Hz, 1H), 5.88 - 5.85 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.19 - 2.93 (m, 3H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.25 (m, 16H), 1.03 - 0.98 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H).</p>
<p>化合物98 (中間体59 および75-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 888.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.00 (m, 4H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 32$ Hz, 1H), 5.88 - 5.85 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.19 - 2.93 (m, 3H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.25 (m,</p>

10

20

30

40

		16H), 1.03 - 0.98 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H).
化合物99 (中間体59 および72-P1 からの)		MS: $m/z = 888.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 8.34 - 8.14 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.68 - 5.63 (m, 1H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 2H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 1.73 - 0.63 (m, 21H).
化合物100 (中間体59 および72-P2 からの)		MS: $m/z = 888.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 8.34 - 8.14 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.68 - 5.63 (m, 1H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 2H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 1.73 - 0.63 (m, 21H).

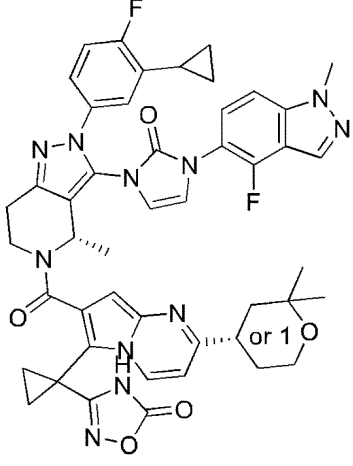
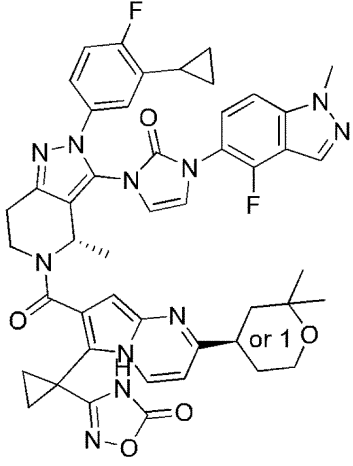
10

20

30

40

50

<p>化合物101 (中間体59 および76-P1 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 882.3 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.64 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.94 - 4.74 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.65 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.50 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 2H).</p>
<p>化合物102 (中間体59 および76-P2 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 882.3 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.64 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.93 - 4.73 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.55 (m, 2H).</p>

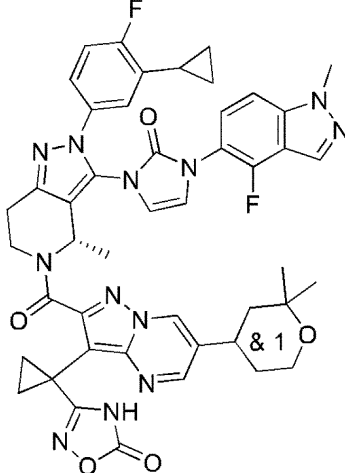
10

20

30

40

50

<p>化合物103 (中間体59 および77 からの)</p>		<p>MS: $m/z = 883.2 (M + 1)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.97 (br, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 5.68 - 5.64 (m, 1H), 4.97 - 4.76 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.08 - 2.06 (m, 1H), 1.75 - 1.13 (m, 16H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.67 - 0.60 (m, 2H).</p>
---------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

【 0 7 9 8 】

実施例80

h-GLP-1 活性アッセイ

20

ヒトGLP-1の安定な発現を示すHEK293細胞中でヒトGLP-1刺激活性をCisbio cAMP Gs dynamic kit(カタログ番号62AM4PEC)によって製造者のプロトコルに従って検出した。簡潔に言えば、細胞を収集し、0.1% BSAおよび0.5mM IBMXを含むアッセイ緩衝液に細胞 2.5×10^5 個/mLの濃度で再懸濁させた。5×化合物溶液2μLおよび細胞懸濁液8μLを低容量384白色アッセイプレートの各ウェルに加えた。37℃で30分間インキュベートした後、cAMP-d2標準溶液5μLおよび抗cAMP抗体-クリプテート5μLを各ウェルに加え、室温で1時間インキュベートした。cAMPの段階希釈物を標準物質として使用した。ヒトGLP-1(7-37)を陽性対照として使用し、10nMヒトGLP-1を100%応答として設定した。HTRFシグナルをEnVisionプレートリーダーによって665nmおよび615nmで読み取り、cAMP濃度を検量線への内挿によって計算した。試験化合物の EC_{50} 値を、4パラメータ非線形回帰ルーチンを使用して用量反応曲線をフィッティングすることで計算し、相対 EC_{50} を表29に示した。

30

【 0 7 9 9 】

表29に示すように、本化合物は、強力なh-GLP-1刺激活性を示す(「A」は>0nMかつ20nMを意味し; 「B」は>20nMかつ100nMを意味し; 「C」は>100nMを意味する)。

【 0 8 0 0 】

(表29) 本出願の化合物のh-GLP-1活性

化合物番号	h-GLP-1 活性 (EC_{50} , nM)
1	A
2	A

40

50

3	A
4	B
5	A
6	B
7	A
8	A
9	B
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	A
20	B
21	A
22	B
23	B
24	A
25	C
26	A
27	C
28	B
29	B
30	B
31	C
32	C
33	A
34	C
35	C
36	C
37	C
38	A
39	C

10

20

30

40

50

40	A
41	C
42	C
43	C
44	A
45	C
46	B
47	A
48	A
49	A
50	C
51	A
52	C
53	C
54	A
55	C
56	A
57	C
58	A
59	C
60	A
61	B
62	B
63	C
64	C
65	A
66	C
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A

10

20

30

40

50

77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	B
83	A
84	A
85	B
86	A
87	A
88	C
89	B
90	A
91	A
92	A
93	A
94	B
95	C
96	A
97	C
98	B
99	A
100	B
101	C
102	A
103	A

10

20

30

【 0 8 0 1 】

実施例 81

本出願の化合物の薬物動態

本出願の化合物を10% DMSO/10% Cremophor EL/15% PEG400/65% 100mM グリシン-NaOH pH 10中で製剤化し、絶食SDラットにおいて体重1キログラム当たり5mgまたは10mgの投与量で経口胃管栄養法(PO)により投与した。投与0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、および24時間後に血漿試料を採取した。化合物濃度をLC-MSにより決定し、薬物動態パラメータをWinNonlin 8.2によってノンコンパートメント解析モデルを使用して計算した。代表的化合物のPKパラメータを表30に列挙した。

40

【 0 8 0 2 】

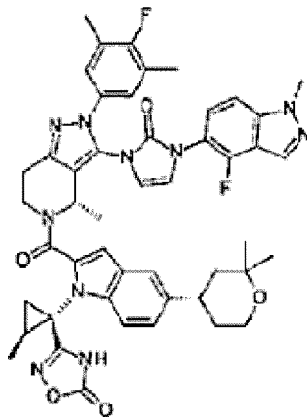
(表 3 0)

50

化合物番号	PO パラメータ			
	用量(mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng.hr/mL)	F (%)
参照化合物1	10	571	4528	10
19	5	572	2998	26
73	5	1700	10193	90
76	5	962	5321	30
90	5	1370	3338	59
91	5	738	2661	22

【 0 8 0 3 】

参照化合物1:



【 0 8 0 4 】

実施例82

OATP1B1阻害アッセイ

ヒトOATP1B1を過剰発現するHEK293細胞を、OATP1B1媒介輸送に対する本出願の化合物の阻害効果を判定するために使用した。細胞を24ウェルプレート中に1ウェル当たり細胞400,000個の密度で播種した。80~90%コンフルエンスに到達したときに、細胞を、予温アッセイ緩衝液で洗浄し、次に段階希釈試験化合物または陰性対照(NC)もしくは陽性阻害剤(PC、リファンピシン)と共に30分間ブレインキュベートし、続いて同じ試験化合物およびOATP1B1基質エストラジオール17β-D-グルクロニドと共に10分間、共インキュベートした。細胞を予冷緩衝液で洗浄し、凍結解凍サイクルにより溶解させた。4体積のメタノールの混合物で抽出した後、基質濃度をLC-MS/MSにより決定し、タンパク質濃度をBCA法により決定した。基質輸送速度Uを $U = C_{\text{溶解液}} / (P \cdot T)$ として計算し、式中、C溶解液は溶解液中の基質濃度であり、Pは溶解液中のタンパク質濃度であり、Tはインキュベーション時間である。相対輸送活性Yを $Y = U_{\text{TA}} / U_{\text{NC}}$ として計算する。試験化合物のIC₅₀値を、Prismにおいて4パラメータ非線形回帰ルーチンを使用してYを化合物濃度にフィッティングすることで計算した。

【 0 8 0 5 】

(表31) 本出願の代表的化合物のOATP1B1のIC₅₀

10

20

30

40

50

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
参照化合物1	< 1
10	> 1
19	> 1
73	> 1
76	> 1
90	> 1
91	> 1

【 0 8 0 6 】

等価物

当業者は、単なる日常の実験を使用することで、本明細書に具体的に記載される特定の態様の数多くの等価物を認識するかまたは確認しうるであろう。これらの等価物は添付の特許請求の範囲に包含されるように意図されている。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

早期審査対象出願

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 レン ザイファン

中華人民共和国 2 0 0 1 2 0 シャンハイ プドン シチェン ロード 3 8 5 - 7 3 ルーム 4 0 2

(72)発明者 サン シュエフェン

中華人民共和国 2 0 0 1 2 0 シャンハイ プドン イフェン ロード 5 5 - 1 ルーム 2 0 2

(72)発明者 ジョウ ジンジェ

中華人民共和国 2 0 0 0 4 0 シャンハイ ワンハングドゥ ロード レーン 4 5 8 ナンバー 3
ルーム 2 3 エーエフ

(72)発明者 シュ キン

中華人民共和国 2 0 0 1 2 0 シャンハイ プドン ハントウ ロード 9 8 8 - 1 0 8 ルーム 1 0 1

審査官 藤田 雅也

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 9 / 0 2 2 5 6 0 4 (U S , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 6 6 9 5 1 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 5 6 4 5 3 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 3 0 0 8 (W O , A 1)

特開 2 0 2 2 - 3 0 8 7 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

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

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

C 0 7 D 5 1 9 / 0 6

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