

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-546946

(P2024-546946A)

(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 333/70 (2006.01)	C 0 7 D 333/70	4 C 0 8 6
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	C S P
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	

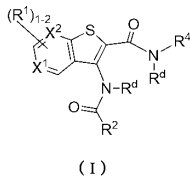
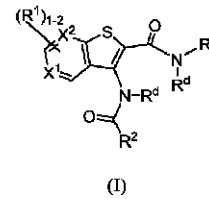
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全228頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-535923(P2024-535923)	(71)出願人	391015708
(86)(22)出願日	令和4年12月14日(2022.12.14)		ブリistol・マイヤーズ スクイブ カンパニー
(85)翻訳文提出日	令和6年8月13日(2024.8.13)		BRISTOL・MYERS SQUIBB COMPANY
(86)国際出願番号	PCT/US2022/081521		アメリカ合衆国08543ニュージャージー州 プリンストン、ルート206ア
(87)国際公開番号	WO2023/114823		ンド・プロビンス・ライン・ロード
(87)国際公開日	令和5年6月22日(2023.6.22)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	63/289,848		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和3年12月15日(2021.12.15)	(74)代理人	100126778
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 品川 永敏
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	100156155
			弁理士 水原 正弘
		(74)代理人	100162684
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゾチオフエンR X F P 1 アゴニスト

(57)【要約】

本開示は、R X F P 1 受容体アゴニストである、式 (I) の化合物に、それらを含有する組成物に、および例えば、心不全、線維形成疾患、ならびに肺疾患 (例えば、特発性肺線維症)、腎疾患 (例えば、慢性腎臓病)、または肝疾患 (例えば、非アルコール性脂肪肝炎および門脈圧亢進症) などの関連疾患の治療にてそれらを用いる方法に関する。可変基 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>4</sup> は明細書にて定義されるとおりである。

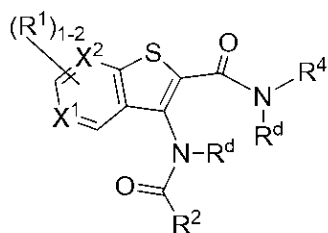


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



(I)

10

[ 式中 :

$X^1$  および  $X^2$  は、各々、N または  $CR^1$  である ; ただし、 $X^1$  および  $X^2$  が共に N であることはなく ;

$R^1$  は、H、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 5 個のハロで置換される)、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり ;

$R^2$  は、フェニル (1 ~ 3 個の  $R^3$  および 1 個の  $R^5$  で置換される)、または 5 ないし 6 員のヘテロアリール (O、 $S(=O)_p$ 、N、および  $NR^{2a}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^3$  および 0 ~ 1 個の  $R^5$  で置換される) であり ;

20

$R^{2a}$  は、H または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 2 個のハロまたは -OH で置換される) であり ;

$R^3$  は、ハロ、CN、OH、 $C_{1-4}$  アルキル、または - $OC_{1-4}$  アルキル (0 ~ 5 個のハロ、OH、- $OC_{1-4}$  アルキル、アリール、またはヘテロシクリルで置換される) であり ;

$R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル (0 ~ 5 個のハロ、CN、OH、または  $OC_{1-3}$  アルキルで置換される)、- ( $CR^dR^d$ )<sub>0-1</sub> -  $C_{3-10}$  - シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^{4a}$  または 0 ~ 2 個の  $R^{4b}$  で置換される)、フェニル (0 ~ 2 個の  $R^{4a}$  または 0 ~ 2 個の  $R^{4b}$  で置換される)、- ( $CR^dR^d$ )<sub>n-3</sub> ないし 12 員のヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N、NH、および  $NC_{1-3}$  アルキルから選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 2 個の  $R^{4a}$  または 0 ~ 2 個の  $R^{4b}$  で置換される) であり ;

30

$R^{4a}$  または  $R^{4b}$  は、ハロ、CN、または  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 5 個のハロ、OH、または - $OC_{1-4}$  アルキル (0 ~ 5 個のハロで置換される) で置換される) であり ;

$R^5$  は、-  $NR^{5a}R^{5a}$ 、- ( $CH_2$ )<sub>1-2</sub> -  $NR^{5b}R^{5b}$ 、-  $C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、-  $S(=O)_pNR^{5b}R^{5b}$ 、 $C_{3-6}$  アルキル (0 ~ 2 個の OH で置換される)、 $C_{2-8}$  アルケニル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{2-8}$  アルキニル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{3-12}$  カルボシクリル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、または 3 ないし 12 員のヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N および  $NR^{10}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であり ;

40

$R^{5a}$  および  $R^{5a}$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N、および  $NR^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し ;

$R^{5b}$  は、H または  $C_{1-6}$  アルキル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) であるか ; または  $R^{5b}$  と  $R^{5b}$  とが、その両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N、および  $NR^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し ;

50

R<sup>6</sup>は、ハロ、CN、=O、-OH、-OC<sub>1-4</sub>アルキル、またはC<sub>1-4</sub>アルキル(0~2個のハロまたはOHで置換される)であり;

R<sup>7</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル(0~1個のR<sup>8</sup>および0~1個のR<sup>9</sup>で置換される)、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>b</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-OC(=O)R<sup>b</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、C<sub>3-6</sub>カルボシクリル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、NおよびNR<sup>d</sup>から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)であり;

R<sup>8</sup>は、ハロ、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>OR<sup>b</sup>、またはC<sub>1-4</sub>アルキル(0~3個のハロまたはOHで置換される)であり;

R<sup>9</sup>は、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-OC(=O)NR<sup>a</sup>OR<sup>b</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、または-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボシクリル(0~3個のR<sup>e</sup>で置換される)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、およびNから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個のR<sup>e</sup>で置換される)であり;

R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル(0~2個のR<sup>11</sup>で置換される)、-C(=O)R<sup>b</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)C(=O)OR<sup>b</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、C<sub>3-6</sub>カルボシクリル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、NおよびNR<sup>12</sup>から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)であり;

R<sup>11</sup>は、-OR<sup>b</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、またはアリールであり;

R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、またはアリールであり;

R<sup>a</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルケニル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルキニル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)であるか;またはR<sup>a</sup>およびR<sup>a</sup>は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)を形成し;

R<sup>b</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルケニル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルキニル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)であり;

R<sup>c</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルケニル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルキニル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>3-6</sub>カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり;

R<sup>d</sup>はHまたはC<sub>1-4</sub>アルキルであり;

R<sup>e</sup>は、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、=O、C<sub>1-6</sub>アルキル(0~5個のR<sup>g</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルケニル(0~5個のR<sup>g</sup>で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルキニル(0~5個のR<sup>g</sup>で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-カルボシクリル(0~5個のR<sup>g</sup>で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(0~5個のR<sup>g</sup>で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>、-C(=O)OR<sup>f</sup>、-C(=O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(=O)R<sup>f</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>f</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(=O)OR<sup>f</sup>、-OC(=O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>であり;

R<sup>f</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル(0~1個の-OC<sub>1-4</sub>アルキルで置換される)、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであるか;またはR<sup>f</sup>およびR<sup>f</sup>は

10

20

30

40

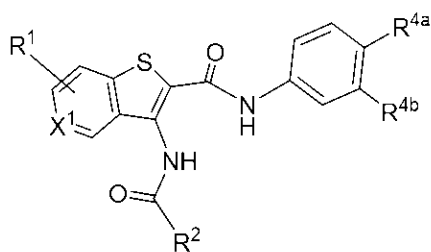
50

、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；  
 $R^8$  は、ハロ、CN、OH、 $S(=O)_2$   $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはアールであり；  
 $n$  は0、1、2、または3であって；  
 $p$  は0、1、または2である]  
 で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

式(I I)：

【化2】



10

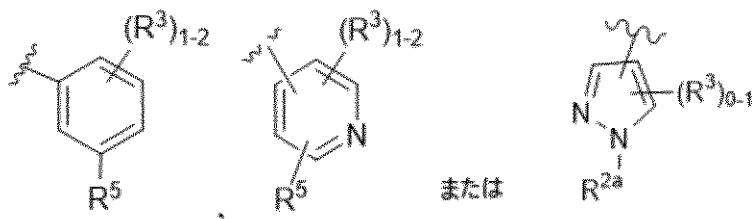
[ 式中：

$X^1$  はNまたは $C R^1$ であり；

$R^1$  は、H、ハロまたは $C_{1-3}$ アルキル(0~4個のハロで置換される)であり；

$R^2$  は

【化3】



であり；

$R^{2a}$  は $C_{1-3}$ アルキル(0~1個の-OHで置換される)であり；

$R^3$  は、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、または $-OC_{1-4}$ アルキル(0~4個のハロで置換される)であり；

$R^{4a}$  はハロであり；

$R^{4b}$  は $C_{1-4}$ アルキル(0~4個のハロで置換される)であり；

$R^5$  は、 $-NR^{5a}R^{5a}$ 、 $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、 $C_{2-6}$ アルケニル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)、 $C_{2-6}$ アルキニル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)、フェニル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)、または3ないし10員のヘテロシクリル(O、 $S(=O)_p$ 、Nおよび $NR^{10}$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個の $R^6$ および0~1個の $R^7$ で置換される)であり；

$R^{5a}$ および $R^{5a}$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(O、 $S(=O)_p$ 、N、および $NR^{10}$ から選択される0~5個のさらなるヘテロ原子を含み、0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)を形成し；

$R^{5b}$ はHまたは $C_{1-5}$ アルキル(0~1個の $R^6$ および0~1個の $R^7$ で置換される)であるか；または $R^{5b}$ および $R^{5b}$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(O、 $S(=O)_p$ 、N、および $NR^{10}$ から選択される0~5個のさらなるヘテロ原子を含み、0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)を形成し；

30

40

50

$R^6$  は、ハロ、CN、=O、-OH、-OC<sub>1-3</sub>アルキル、またはC<sub>1-3</sub>アルキル(0~2個のハロまたはOHで置換される)であり；

$R^7$  は、C<sub>1-5</sub>アルキル(0~1個の $R^8$ および0~1個の $R^9$ で置換される)、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>b</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-OC(=O)R<sup>b</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、NおよびNR<sup>d</sup>から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~4個の $R^e$ で置換される)であり；

10

$R^8$  は、ハロ、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NHR<sup>a</sup>、-C(=O)NHOR<sup>b</sup>、またはC<sub>1-4</sub>アルキル(0~3個のハロまたはOHで置換される)であり；

$R^9$  は、-OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-OC(=O)NR<sup>a</sup>OR<sup>b</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、または-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>であり；

$R^{10}$  は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル(0~2個の $R^{11}$ で置換される)、-C(=O)R<sup>b</sup>、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-C(=O)C(=O)OR<sup>b</sup>、-S(=O)R<sup>c</sup>、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、NおよびNR<sup>12</sup>から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~5個の $R^e$ で置換される)であり；

20

$R^{11}$  は、-OH、-C(=O)OR<sup>b</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>であり；

$R^{12}$  は、H、C<sub>1-3</sub>アルキル、またはアリーールであり；

$R^a$  は、H、C<sub>1-5</sub>アルキル(0~5個の $R^e$ で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルケニル(0~5個の $R^e$ で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルキニル(0~5個の $R^e$ で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(0~5個の $R^e$ で置換される)であるか；または $R^a$ および $R^a$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル(0~5個の $R^e$ で置換される)を形成し；

30

$R^b$  は、H、C<sub>1-5</sub>アルキル(0~5個の $R^e$ で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルケニル(0~5個の $R^e$ で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルキニル(0~5個の $R^e$ で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(0~5個の $R^e$ で置換される)であり；

$R^c$  は、C<sub>1-5</sub>アルキル(0~5個の $R^e$ で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルケニル(0~5個の $R^e$ で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルキニル(0~5個の $R^e$ で置換される)、C<sub>3-6</sub>カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり；

$R^d$  はHまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；

$R^e$  は、ハロ、CN、=O、C<sub>1-6</sub>アルキル(0~5個の $R^g$ で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルケニル(0~5個の $R^g$ で置換される)、C<sub>2-6</sub>アルキニル(0~5個の $R^g$ で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6</sub>アリーール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>、-C(=O)OR<sup>f</sup>、または-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>f</sup>であり；

40

$R^f$  はHまたはC<sub>1-3</sub>アルキル(0~1個の-OC<sub>1-4</sub>アルキルで置換される)であり；

$R^g$  は、ハロ、CN、OH、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、またはアリーールであり；

nは0、1、2、または3であって；

pは0、1、または2である]

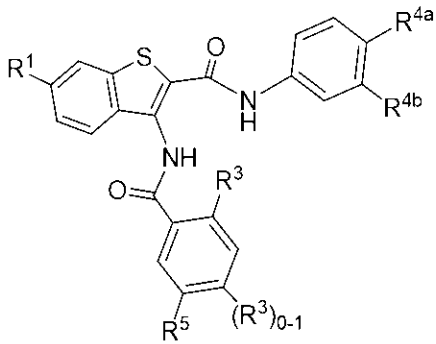
で示される、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

50

## 【請求項 3】

式 ( I I I ) :

## 【化 4】



( I I I )

10

[ 式中 :

R<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> - 3 アルキル ( 0 ~ 3 個のハ口で置換される ) であり ;R<sup>3</sup> は、ハ口、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、または - O C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり ;R<sup>4a</sup> はハ口であり ;R<sup>4b</sup> は C<sub>1</sub> - 3 アルキル ( 0 ~ 4 個の F で置換される ) であり ;

R<sup>5</sup> は、- N R<sup>5a</sup> R<sup>5a</sup>、- C ( = O ) N R<sup>5b</sup> R<sup>5b</sup>、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル ( 0 ~ 2 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 2 個の R<sup>7</sup> で置換される )、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル ( 0 ~ 2 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 2 個の R<sup>7</sup> で置換される )、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル ( 0 ~ 2 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 2 個の R<sup>7</sup> で置換される )、フェニル ( 0 ~ 2 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 2 個の R<sup>7</sup> で置換される )、または 3 ないし 10 員のヘテロシクリル ( O、S ( = O )<sub>p</sub>、N および N R<sup>10</sup> から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 1 個の R<sup>7</sup> で置換される ) であり ;

R<sup>5a</sup> および R<sup>5a</sup> は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル ( O、S ( = O )<sub>p</sub>、N、および N R<sup>10</sup> から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 2 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 2 個の R<sup>7</sup> で置換される ) を形成し ;

R<sup>5b</sup> は H または C<sub>1</sub> - 5 アルキル ( 0 ~ 1 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 1 個の R<sup>7</sup> で置換される ) であるか ; または R<sup>5b</sup> および R<sup>5b</sup> は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル ( O、S ( = O )<sub>p</sub>、N、および N R<sup>10</sup> から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の R<sup>6</sup> および 0 ~ 2 個の R<sup>7</sup> で置換される ) を形成し ;

R<sup>6</sup> は、ハ口、C N、= O、- O H、- O C<sub>1</sub> - 3 アルキル、または C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり ;

R<sup>7</sup> は、C<sub>1</sub> - 5 アルキル ( 0 ~ 1 個の R<sup>8</sup> および 0 ~ 1 個の R<sup>9</sup> で置換される )、- O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> C ( = O ) R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C ( = O ) O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C ( = O ) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> S ( = O )<sub>p</sub> R<sup>c</sup>、- C ( = O ) R<sup>b</sup>、- C ( = O ) O R<sup>b</sup>、- C ( = O ) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- C ( = O ) N R<sup>a</sup> S ( = O )<sub>p</sub> R<sup>c</sup>、- O C ( = O ) R<sup>b</sup>、- S ( = O )<sub>p</sub> R<sup>c</sup>、- S ( = O )<sub>p</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル ( 0 ~ 5 個の R<sup>e</sup> で置換される )、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル ( O、S ( = O )<sub>p</sub>、N および N R<sup>d</sup> から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 4 個の R<sup>e</sup> で置換される ) であり ;

R<sup>8</sup> は、ハ口、- C ( = O ) O R<sup>b</sup>、- C ( = O ) N H R<sup>a</sup>、- C ( = O ) N H O R<sup>b</sup>、または C<sub>1</sub> - 3 アルキル ( 0 ~ 3 個のハ口または O H で置換される ) であり ;

R<sup>9</sup> は、- O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> C ( = O ) R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C ( = O ) O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> S ( = O )<sub>p</sub> R<sup>c</sup>、- N R<sup>a</sup> S ( = O )<sub>p</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- O C ( = O ) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- O C ( = O ) N R<sup>a</sup> O R<sup>b</sup>、- S ( = O )<sub>p</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、または - S ( = O )<sub>p</sub> R<sup>c</sup>

20

30

40

50

であり；

$R^{10}$  は、H、 $C_{1-4}$ アルキル（0～2個の $R^{11}$ で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（0～5個の $R^e$ で置換される）、または4ないし6員のヘテロシクリル（O、 $S(=O)_p$ 、Nおよび $NR^{12}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、0～5個の $R^e$ で置換される）であり；

$R^{11}$  は、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または $-S(=O)_2C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^{12}$  はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^a$  は、H、 $C_{1-5}$ アルキル（0～4個の $R^e$ で置換される）、 $C_{2-5}$ アルケニル（0～4個の $R^e$ で置換される）、 $C_{2-5}$ アルキニル（0～4個の $R^e$ で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル（0～4個の $R^e$ で置換される）、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（0～4個の $R^e$ で置換される）であるか；または $R^a$ および $R^a$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（0～4個の $R^e$ で置換される）を形成し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-4}$ アルキル（0～4個の $R^e$ で置換される）、 $C_{2-4}$ アルケニル（0～4個の $R^e$ で置換される）、 $C_{2-4}$ アルキニル（0～4個の $R^e$ で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル（0～4個の $R^e$ で置換される）、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（0～4個の $R^e$ で置換される）であり；

$R^c$  は $C_{1-5}$ アルキル（0～4個の $R^e$ で置換される）または $C_{3-6}$ カルボシクリルであり；

$R^d$  はHまたは $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^e$  は、ハロ、CN、 $=O$ 、 $C_{1-5}$ アルキル（0～5個の $R^g$ で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C_6$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、または $-S(=O)_pR^f$ であり；

$R^f$  はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^g$  は、ハロ、CN、OH、 $C_{1-5}$ アルキル、または $C_{3-6}$ シクロアルキルであって；  
nは0、1、または2である]

で示される、請求項2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。 30

【請求項4】

$R^1$  が $C_{1-2}$ アルキル（0～3個のハロで置換される）であり；

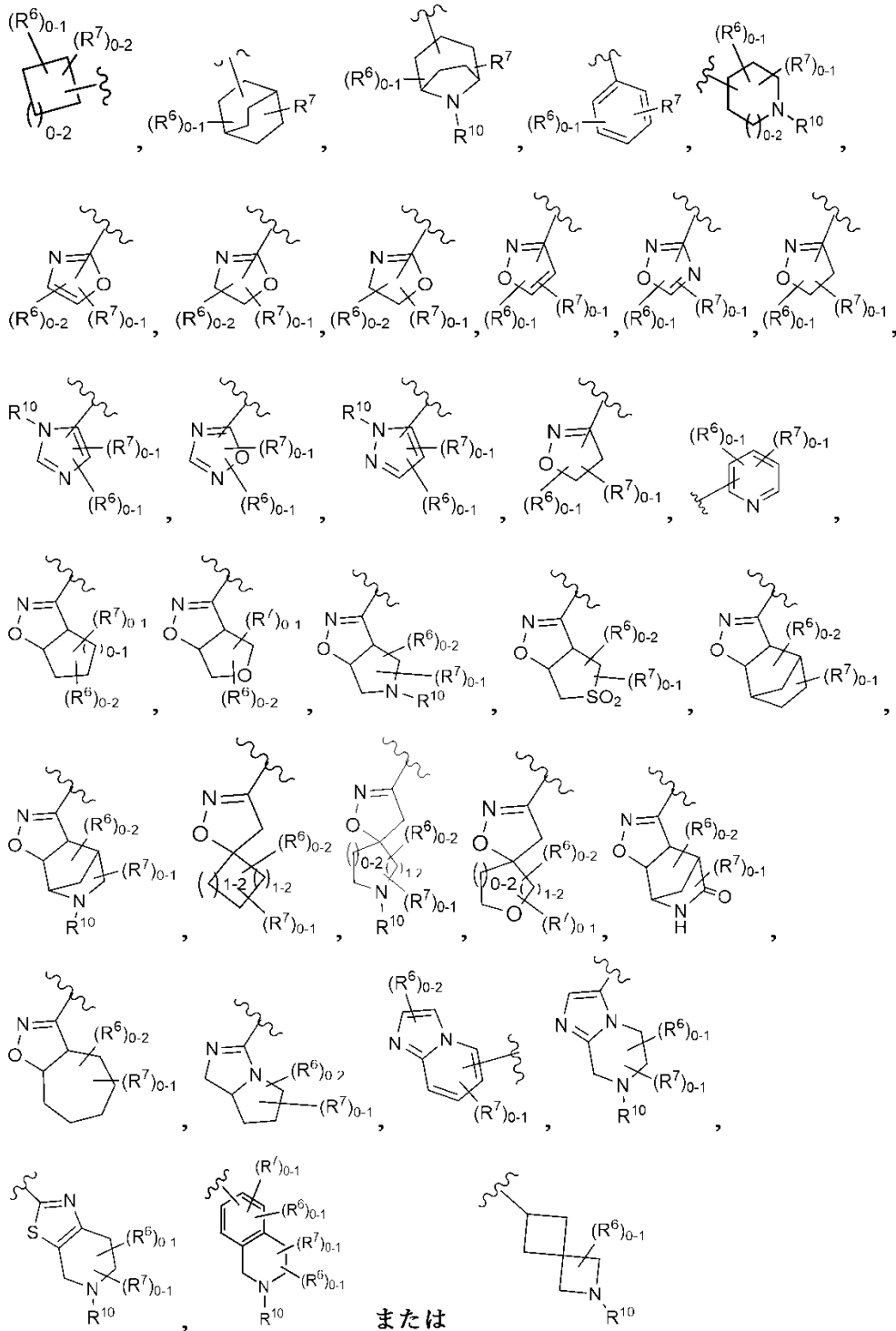
$R^3$  が $-OC_{1-3}$ アルキルであり；

$R^{4a}$  がハロであり；

$R^{4b}$  が $C_{1-2}$ アルキル（0～4個のFで置換される）であり；

$R^5$  が

## 【化5】



であり；

$R^6$  が、ハロ、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、または $C_{1-2}$ アルキルであり；  
 $R^7$  が、 $C_{1-5}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の $R^8$ および $0 \sim 1$ 個の $R^9$ で置換される）、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 2$ 個の $R^e$ で置換される）であり；  
 $R^8$  が、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ 、または $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 3$ 個のハロで置換される）であり；

$R^9$  が、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_pR^c$ 、 $-NHS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_pR^c$  であり；

$R^{10}$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 2$ 個の  $R^{11}$  で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 5$ 個の  $R^e$  で置換される）、または  $4$ ないし  $6$ 員のヘテロシクリル（ $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ 、および  $NR^{12}$  から選択される  $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^{11}$  が、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、または  $-C(=O)NR^aR^a$  であり；

$R^{12}$  が  $H$  または  $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^a$  が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_{0-1}$ -フェニル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）であるか；または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）を形成し；

$R^b$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-3}$ アルケニル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-3}$ アルキニル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^c$  が  $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^e$  が、 $H$ 、 $CN$ 、 $=O$ 、 $C_{1-5}$ アルキル（ $0 \sim 5$ 個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C_6$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、または  $-S(=O)_pR^f$  であり；

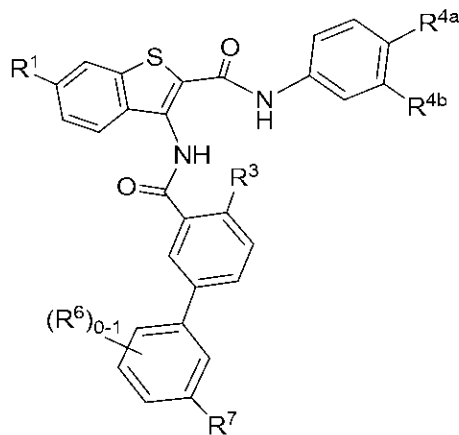
$R^f$  が  $H$  または  $C_{1-2}$ アルキルであって；

$R^g$  が、 $H$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、または  $C_{1-5}$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (IV)：

【化 6】



(IV)

[式中：

$R^1$  は  $C_{1-2}$ アルキル（ $0 \sim 3$ 個の  $H$  で置換される）であり；

$R^3$  は  $-OC_{1-3}$ アルキルであり；

30

40

50

$R^{4a}$  はハロゲンであり；

$R^{4b}$  は  $C_{1-2}$  アルキル（0～3個のハロゲンで置換される）であり；

$R^6$  はハロゲンまたは  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^7$  は、 $C_{1-2}$  アルキル（0～1個の  $R^8$  および 0～1個の  $R^9$  で置換される）、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル（0～2個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^8$  は、ハロゲン、 $-C(=O)OR^b$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル（0～3個のハロゲンで置換される）であり；

$R^9$  は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_pR^c$ 、 $-NHS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_pR^c$  であり；

$R^a$  は、H、 $C_{1-3}$  アルキル（0～3個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_{0-1}$ -フェニル（0～3個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{3-6}$  シクロアルキル（0～3個の  $R^e$  で置換される）またはヘテロシクリル（0～3個の  $R^e$  で置換される）であるか；または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（0～3個の  $R^e$  で置換される）を形成し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-3}$  アルキル（0～3個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル（0～4個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（0～4個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^c$  は  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^e$  は、ハロゲン、CN、=O、 $C_{1-4}$  アルキル（0～5個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C_6$  アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、または  $-C(=O)OR^f$  であり；

$R^f$  は H または  $C_{1-2}$  アルキルであって；

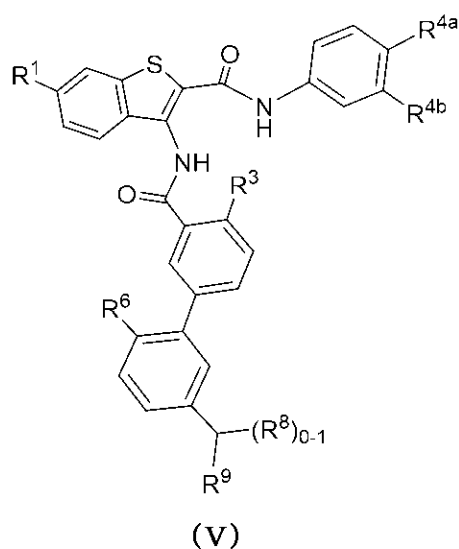
$R^g$  は、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1-4}$  アルキルである]

で示される、請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

式 (V)：

【化 7】



[ 式中：

$R^1$  は  $CF_3$  であり；

$R^3$  は  $-OC_{1-2}$  アルキルであり；

30

40

50

$R^{4a}$  は F であり；

$R^{4b}$  は  $CF_3$  であり；

$R^6$  は八員であり；

$R^8$  は  $-C(=O)OR^b$  または  $-CF_3$  であり；

$R^9$  は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2R^c$  であり；

$R^a$  は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}$ -フェニル（0～2個の $R^e$ で置換される）、または $C_{3-6}$ シクロアルキルであるか；または $R^a$ および $R^a$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（0～3個の $R^e$ で置換される）を形成し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-3}$ アルキル（0～2個の $R^e$ で置換される）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり；

$R^c$  は  $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^e$  は  $-OR^f$  であって；

$R^f$  は H または  $C_{1-2}$ アルキルである ]

で示される、請求項 5 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^1$  が  $CF_3$  であり；

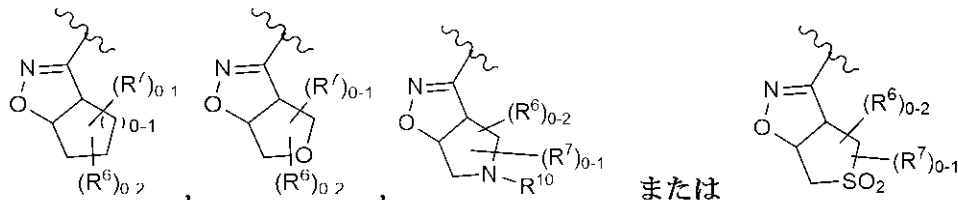
$R^3$  が  $-OCH_3$  であり；

$R^{4a}$  が F であり；

$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり；

$R^5$  が

【化 8】



であり；

$R^6$  が、八員、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、または $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^7$  が、 $C_{1-5}$ アルキル（0～1個の $R^8$ および0～1個の $R^9$ で置換される）、 $-NR^aR^a$ 、または $-NR^aC(=O)R^b$ であり；

$R^8$  が  $-C(=O)OR^b$  であり；

$R^9$  が  $OH$  であり；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-3}$ アルキル（0～2個の $R^{11}$ で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または4ないし6員のヘテロシクリル（O、 $S(=O)_p$ 、Nおよび $NR^{12}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、0～4個の $R^e$ で置換される）であり；

$R^{11}$  が、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、または $C(=O)NR^aR^a$ であり；

$R^{12}$  が H および  $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^a$  が H または  $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^b$  が H または  $C_{1-3}$ アルキル（0～1個の $R^e$ で置換される）であって；

$R^e$  が  $OH$  である、

請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^5$  が

10

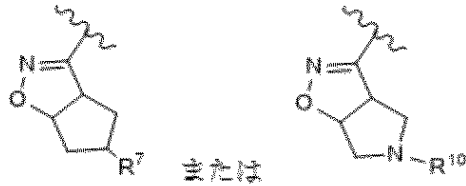
20

30

40

50

## 【化 9】



であり；

$R^7$  が  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 1 個の OH で置換される) であり；

$R^{10}$  が  $-C(=O)R^b$  であり；

$R^b$  が H または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^e$  で置換される) であって；

$R^e$  が OH である、

請求項 7 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 9】

$R^1$  が  $CF_3$  であり；

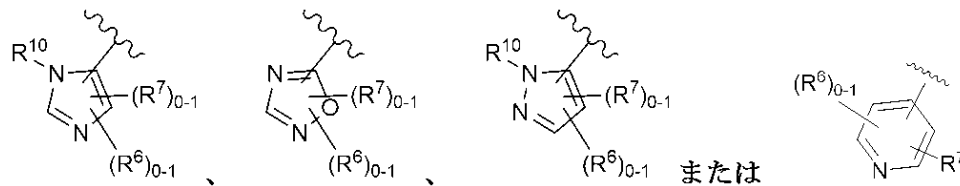
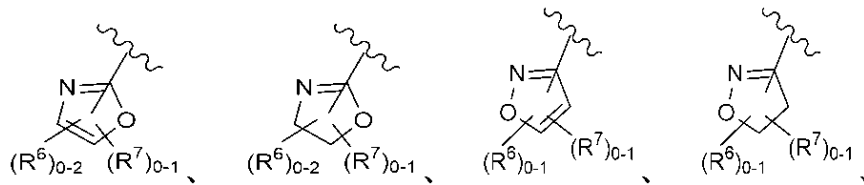
$R^3$  が  $-OCH_3$  であり；

$R^{4a}$  が F であり；

$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり；

$R^5$  が

## 【化 10】



であり；

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^7$  が、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2NR^aR^a$  であり；

；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^{11}$  で置換される)、または  $-C(=O)R^b$  であり；

$R^{11}$  が  $-OH$  または  $-C(=O)OH$  であり；

$R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであるか；または  $R^a$  および  $R^a$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

$R^b$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^e$  が  $C_{1-3}$  アルキルまたは  $-(CH_2)_{0-1}OR^f$  であって；

$R^f$  が H または  $C_{1-2}$  アルキルである、

請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 10】

$R^5$  が

10

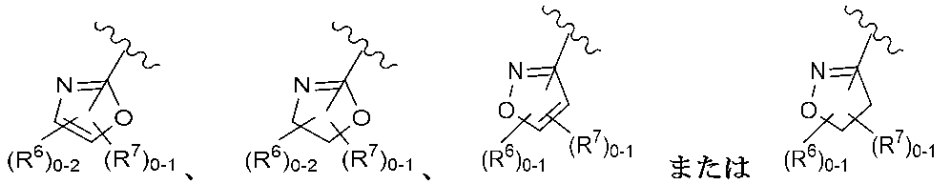
20

30

40

50

## 【化 1 1】



であり；

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^7$  が、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであるか；または  $R^a$  および  $R^a$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（ $0 \sim 2$  個の  $R^e$  で置換される）を形成し；

$R^e$  が  $-CH_2OR^f$  であって；

$R^f$  が  $H$  または  $C_{1-2}$  アルキルである、

請求項 9 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 1 1】

$R^1$  が  $CF_3$  であり；

$R^3$  が  $-OCH_3$  であり；

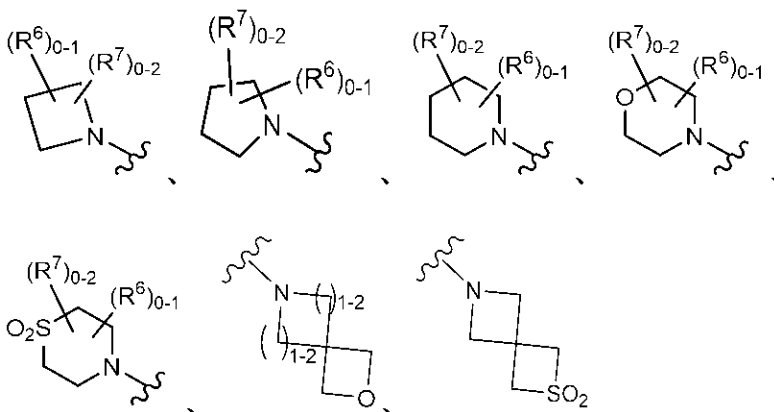
$R^{4a}$  が  $F$  であり；

$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり；

$R^5$  が  $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$  であり；

$R^{5b}$  が  $H$  または  $C_{1-5}$  アルキル（ $0 \sim 1$  個の  $R^6$  および  $0 \sim 1$  個の  $R^7$  で置換される）であるか；または  $R^{5b}$  および  $R^{5b}$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、

## 【化 1 2】



から選択されるヘテロシクリルを形成し；

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^7$  が  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキル（ $0 \sim 2$  個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^a$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^b$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであって；

$R^e$  が  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルである、

請求項 3 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 1 2】

10

20

30

40

50

$R^{5b}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であり;

$R^6$  が、ハロ、-OH、または  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 1 個の OH で置換される) であり;

$R^7$  が  $-S(=O)_2 C_{1-2}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) であって;

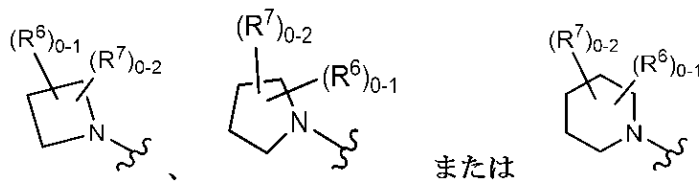
$R^e$  が  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキルである、

請求項 11 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

$R^{5a}$  および  $R^{5a}$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、

【化 13】



より選択される、ヘテロシクリルを形成し;

$R^6$  が、ハロ、-OH、または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^7$  が  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) であり;

$R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^b$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであって;

$R^e$  が  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキルである、

請求項 11 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 14】

$R^1$  が  $CF_3$  であり;

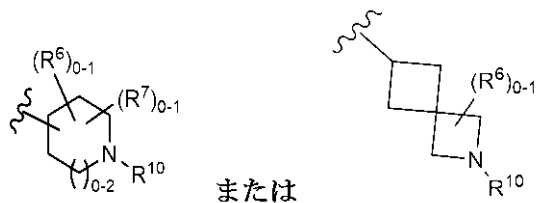
$R^3$  が  $-OCH_3$  であり;

$R^{4a}$  が F であり;

$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり;

$R^5$  が

【化 14】



であり;

$R^6$  が、ハロ、=O、-OH、 $-OC_{1-2}$  アルキル、または  $C_{1-2}$  アルキルであり;

$R^7$  が、 $C_{1-2}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^8$  および 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される)、 $-NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^b$ 、 $-NR^a C(=O)OR^b$ 、または  $-C(=O)OR^b$  であり;

$R^8$  が、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロまたは OH で置換される) であり;

$R^9$  が  $-NR^a C(=O)R^b$  であり;

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 2 個の  $R^{11}$  で置換される)、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-S($

10

20

30

40

50

= O)  $2 C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル (O、S (= O)  $_p$ 、N および  $NR^{12}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される) であり；

$R^{11}$  が、- OH、- C (= O) OH、- C (= O) OC $_{1-4}$  アルキル、または C (= O) NR $^a$  R $^a$  であり；

$R^{12}$  が H または  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^b$  が、H、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される)、またはヘテロシクリル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) であり；

$R^e$  が、 $C_{1-3}$  アルキル、OH、または - NR $^f$  R $^f$  であって；

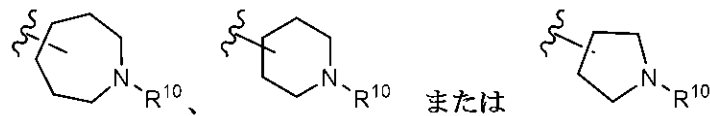
$R^f$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルである、

請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 15】

$R^5$  が

【化 15】



であり；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 2 個の  $R^{11}$  で置換される)、- C (= O) R $^b$ 、- C (= O) OR $^b$ 、- C (= O) C (= O) OR $^b$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル (O、S (= O)  $_p$ 、N および  $NR^{12}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される) であり；

$R^{11}$  が、- OH、- C (= O) OH、- C (= O) OC $_{1-4}$  アルキル、または C (= O) NR $^a$  R $^a$  であり；

$R^{12}$  が H または  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^b$  が H、または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^e$  で置換される) であり；

$R^e$  が、 $C_{1-3}$  アルキル、OH、NR $^f$  R $^f$  であって；

$R^f$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルである、

請求項 14 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

$R^1$  が  $CF_3$  であり；

$R^3$  が - OCH $_3$  であり；

$R^{4a}$  が F であり；

$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり；

$R^5$  が - NR $^{5a}$  R $^{5a}$  であり；

$R^{5a}$  および  $R^{5a}$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、

10

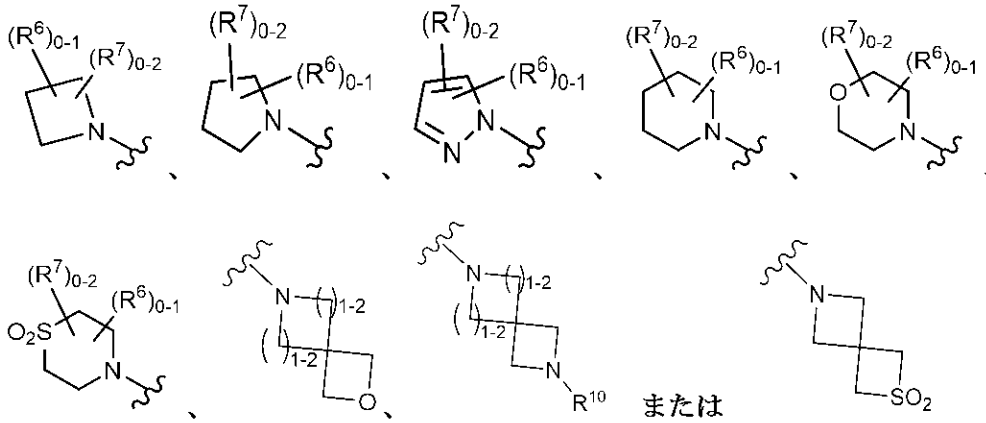
20

30

40

50

## 【化 1 6】



10

より選択される、ヘテロシクリルを形成し；

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^7$  が  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル ( $0 \sim 2$  個の  $R^e$  で置換される) であり；

$R^{10}$  が、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル ( $0 \sim 1$  個の  $R^{11}$  で置換される)、または  $-C(=O)R^b$  であり；

20

$R^{11}$  が  $-OH$  または  $-C(=O)OH$  であり；

$R^a$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^b$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであって；

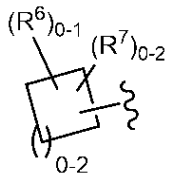
$R^e$  が  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキルである、

請求項 3 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 1 7】

$R^5$  が

## 【化 1 7】



30

であり；

$R^6$  が、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$  アルキル、または  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^7$  が、 $C_{1-2}$  アルキル ( $0 \sim 1$  個の  $R^8$  および  $0 \sim 1$  個の  $R^9$  で置換される)、 $-NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、または  $-C(=O)NR^a R^a$  であり；

$R^8$  がハロであり；

40

$R^9$  が  $-OR^b$  であり；

$R^a$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはヘテロシクリルであるか；または  $R^a$  および  $R^a$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル ( $0 \sim 3$  個の  $R^e$  で置換される) を形成し；

$R^b$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル ( $0 \sim 1$  個の  $R^e$  で置換される)、またはヘテロシクリルであり；

$R^e$  が  $-OR^f$  であって；

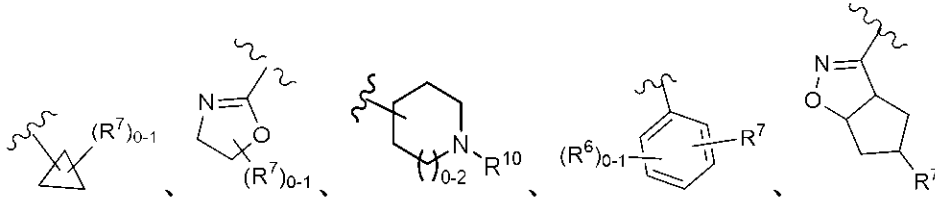
$R^f$  が  $H$  または  $C_{1-2}$  アルキルである、

請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

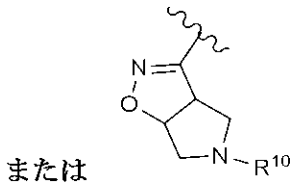
## 【請求項 1 8】

50

$R^1$  が  $CF_3$  であり ;  
 $R^3$  が  $-OC_{1-2}$  アルキルであり ;  
 $R^{4a}$  が F であり ;  
 $R^{4b}$  が  $CF_3$  であり ;  
 $R^5$  が、 $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、  
 【化 18】

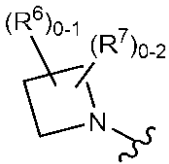


10



であり ;  
 $R^{5b}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される)  
 ) であるか ; または  $R^{5b}$  および  $R^{5b}$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にな  
 って、  
 【化 19】

20



30

を形成し ;  
 $R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキルであり ;  
 $R^7$  が、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^8$  および 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される)、 $-C$   
 $(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  
 $R^e$  で置換される) であり ;  
 $R^8$  が、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロで置換さ  
 れる) であり ;  
 $R^9$  が、 $-OH$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aS(=O)_pC_{1-4}$  ア  
 ルキル、または  $-OC(=O)NR^aR^a$  であり ;  
 $R^{10}$  が、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 2 個の  $R^{11}$  で置換される)、 $-C(=O)R^b$ 、  
 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリ  
 ル (O、 $S(=O)_p$ 、N および  $NR^{12}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、  
 0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であり ;  
 $R^{11}$  が、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2$   
 $C_{1-4}$  アルキルであり ;  
 $R^{12}$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり ;  
 $R^a$  が、H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$  シクロアルキル、または  $-($   
 $CH_2)_{0-1}-$ ヘテロシクリルであるか ; または  $R^a$  および  $R^a$  が、それらの両方が

40

50

結合する窒素原子と一緒にあって、5または6員のヘテロシクリル(0~2個のR<sup>e</sup>で置換される)を形成し;

R<sup>b</sup>が、H、C<sub>1-3</sub>アルキル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、またはヘテロシクリルであり;

R<sup>e</sup>が、C<sub>1-3</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>OR<sup>f</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルであって;

R<sup>f</sup>がHまたはC<sub>1-3</sub>アルキルである、

請求項3に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項19】

請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物。 10

【請求項20】

リラキシンに関連する疾患を治療する方法であって、治療的に効果的な量の請求項19に記載の医薬組成物を、治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項21】

疾患が、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈疾患、急性心不全、慢性心不全、および心臓異所性損傷からなる群より選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

疾患が心不全である、請求項21に記載の方法。

【発明の詳細な説明】 20

【技術分野】

【0001】

本願は、2021年12月15日付け出願の米国仮特許出願番号63/289,848号の利益を主張するものであり、その開示のすべてを出典明示により本明細書に組み込むものとする。

【0002】

本開示は、リラキシンファミリーペプチド受容体1(RXFP1)アゴニストである、新規な化合物、それらを含む組成物、およびそれらを含め、例えば、心不全、線維化疾患、および肺疾患(例えば、特発性肺線維症)、腎臓病(例えば、慢性腎疾患)および肝臓病(例えば、非アルコール性脂肪肝炎および門脈圧亢進症)などの関連疾患の治療にて使用する方法に関する。 30

【背景技術】

【0003】

ヒトリラキシンホルモン(リラキシン(relaxin)またはH2リラキシンとも称される)は、Frederick Hisawが、1926年に、ブタ黄体から由来の粗抽出物をバージンモルモットに注射した時に、線維軟骨性恥骨結合関節の弛緩が観察されたことでその活性が最初に発見された、53個のアミノ酸から構成される6kDaのペプチドである(Hisaw FL, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1926, 23, 661-663)。リラキシン受容体は、以前はLgr7として知られていたが、今では正式にはリラキシンファミリーペプチド受容体1(RXFP1)と称され、2002年にリラキシンの受容体としてオーファンではなくなった(Hsu SY.ら、Science, 2002, 295, 671-674)。RXFP1はマウスとヒトとの間で85%アミノ酸同一性で合理的によく保存されており、ヒトと他の種において本質的に偏在的に発現する(Halls ML.ら、Br. J. Pharmacol., 2007, 150, 677-691)。リラキシンおよびRXFP1の細胞シグナル伝達経路は細胞型依存性であり、非常に複雑である(Halls ML.ら、Br. J. Pharmacol., 2007, 150, 677-691; Halls ML.ら、Ann. NY Acad. Sci., 2009, 1160, 108-111; Halls ML., Ann. NY Acad. Sci., 2007, 1160, 117-120)。最も研究されている経路は、リラキシンがRXFP1アゴニストとして機能し、G<sub>s</sub>カップリングおよびアデニル酸シクラーゼの活性化を促進する、cAMPの細胞レベルがリラキシン依存的に増加する経路である(Halls ML.ら、Mol. Pharmacol., 2006, 70, 214-226)。 40

## 【 0 0 0 4 】

リラキシンを最初に発見して以来、多くの実験的研究は、リラキシンが女性の生殖生物学において果たす役割を明確にすること、および哺乳動物の妊娠中に生じる生理的变化を明らかにすることに焦点を当ててきた (Sherwood OD., *Endocr. Rev.*, 2004, 25, 205-234)。ヒト妊娠の間には、胎児から課せられる栄養要求を満たすために、女性の身体は全身血管抵抗 (SVR) が有意に約 30% 低下し、それに付随して心拍出力が約 50% 上昇する (Jeyabalan AC., K.P., *Renal and Electrolyte Disorders*. 2010, 462-518)、(Clapp JF & Capeless E., *Am. J. Cardio.*, 1997, 80, 1469-1473)。さらなる血管適応には、効果的な心室 - 動脈のカップリングを維持するのに重要である全身の動脈コンプライアンスが約 30% 増加すること、ならびに代謝性老廃物の排出に重要である腎血流量 (RBF) と糸球体濾過率 (GFR) の両方が約 50% 増加することが含まれる (Jeyabalan AC., K.P., *Renal and Electrolyte Disorders*. 2010, 462-518)、(Poppas A.ら、*Circ.*, 1997, 95, 2407-2415)。齧歯動物での前臨床実験ならびに種々の患者セッティングで行われる臨床実験の両方で、これらの適応的な生物学的変化を媒介するにおいて、リラキシンが少なくともある程度まで関与しているという証拠が得られている (Conrad KP., *Regul Integr. Comp. Physiol.*, 2011, 301, R267-275)、(Teichman SL.ら、*Heart Fail. Rev.*, 2009, 14, 321-329)。重要なことは、これらの適応応答の多くが、過度の線維化、低い動脈コンプライアンス、および腎機能の低下のすべてが心不全の患者に共通する特性であるという点で、HF 患者に利益のある可能性があるということである (Mohammed SF.ら、*Circ.*, 2015, 131, 550-559)、(Wohlfahrt P.ら、*Eur. J. Heart Fail.*, 2015, 17, 27-34)、(Damman K.ら、*Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2011, 54, 144-153)。

## 【 0 0 0 5 】

心不全 (HF) は、血行動態学的に「心臓ポンプ機能が損傷した結果、全身のかん流が不十分となり、人体の代謝需要を満たせない状態」として定義され、米国にて推定 580 万人に、世界中で 2300 万人より多くに普及しており、今日の健康管理システムにて莫大な負担を示す (Roger VL.ら、*Circ. Res.*, 2013, 113, 646-659)。2030 年までに米国だけでさらに 300 万人が HF となり、2010 年から 25% 増であろうと推定される。2010 年に HF に関連する直接的な費用の見積もり (2008 ドル (2008 dollars)) は 250 億ドルであり、2030 年には 780 億ドルに膨れ上がると推測された (Heidenreich PA.ら、*Circ.*, 2011, 123, 933-944)。意外にも、米国では 9 件の死亡のうちの 1 件がその死亡診断書に HF と示されており (Roger VL.ら、*Circ.*, 2012, 125, e2-220)、HF と診断された後の生存率は時代と共に改善されているが (Matsushita K.ら、*Diabetes*, 2010, 59, 2020-2026)、(Roger VL.ら、*JAMA*, 2004, 292, 344-350)、その死亡率は高いままであり、診断から 5 年以内に HF 患者の約 50% が死亡する (Roger VL.ら、*Circ.*, 2012, 125, e2-220)、(Roger VL.ら、*JAMA*, 2004, 292, 344-350)。

## 【 0 0 0 6 】

HF の徴候は不十分な心拍出力の結果であり、疾患の進行段階に応じてかなり衰弱し得る。HF の主たる徴候および兆候には：1) 左心室から前方への流れが効果的でなく、肺毛細血管床での圧が増加することに起因する肺浮腫からもたらされる呼吸困難 (苦しような呼吸)；2) 右心室が全身の静脈リターンに適合できない場合に起こる下肢浮腫；および 3) 心不全のため身体の代謝上の要求を満たすの十分な心拍出力 (CO) を維持できないことによる疲労が含まれる (Kemp CD. & Conte JV., *Cardiovasc. Pathol.*, 2011, 21, 365-371)。また、徴候の重篤度に関連して、HF 患者は、しばしば、「代償性」または「非代償性」と記載される。代償性心不全では、徴候は安定しており、流体貯留および肺浮腫の多数の明らかな特徴は見られない。非代償性心不全は、肺浮腫の急性エピソード、運動耐容能の減少、および運動の際の息切れの増加として存在し得る、悪化をいう (Millane T.ら、*BMJ*, 2000, 320, 559-562)。

## 【 0 0 0 7 】

心機能の低下により代謝要求を満たすことができなくなり得るとの単純な定義とは対照的に、極めて多くの原因疾患、多数の危険因子、および最終的に心不全に至る多くの病理学的変化が、この疾患を極めて複雑なものとしている (Jessup M. & Brozena S., *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 3007-2018)。HFの病態生理に關与すると考えられる有害な事象は、心筋梗塞などの極めて急性なものから生涯続く高血圧などの慢性の損傷にまで及ぶ。歴史的に、HFは、主に、左心室(LV)収縮機能の低下が血液の排出を制限し、その結果として駆出率(ejection fraction)(EFは1回拍出量/拡張末期容量)の低下をもたらす「収縮期HF」として、または活動的弛緩が拡張期のLV充満を減少させ、受動的スティフネスがそれを増大させるが、全体的なEFは維持される「拡張期HF」として説明されてきた (Borlaug BA. & Paulus WJ., *Eur Heart J.*, 2011, 32, 670-679)。最近になって、拡張期および収縮期LVの機能不全はこれらの2つのグループに独特で特異的なものではないと理解されるようになったため、新たな用語:「駆出率が低下した心不全」(HF r EF)および「駆出率が保たれた心不全」(HF p EF)が採用された (Borlaug BA. & Paulus WJ., *Eur Heart J.*, 2011, 32, 670-679)。これら2つの患者の集団は極めて類似する徴候および症状を示すが、HF r EFおよびHF p EFがHFの2つの異なる形態を表すか、または共通する病態を共有する単一のスペクトルの2つの極端な形態を表すかのいずれであるかは、現在のところ、循環器社会のうちでは議論中である (Borlaug BA. & Redfield MM., *Circ.*, 2011, 123, 2006-2013)、(De Keulenaer GW. & Brutsaert DL., *Circ.*, 2011, 123, 1996-2004)。

10

20

#### 【0008】

セラキシソ (Serelaxin) は、第1相薬物動態学的半減期が0.09時間と相対的に短いヒト組換えリラキシソペプチドの静脈内(IV)製剤であって、現在、HFを治療するために開発中にある (ノバルティス、2014)。セラキシソを健常者のボランティア(NHV)に投与すると、RBF (Smith MC.ら、*J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 3192-3197) およびGFRの推定値 (Dahlke M.ら、*J. Clin. Pharmacol.*, 2015, 55, 415-422)が増加することが証明された。RBFの増加は安定した代償性HF患者でも観察された (Voors AA.ら、*Cir. Heart Fail.*, 2014, 7, 994-1002)。大規模な臨床試験では、セラキシソの院内での48時間に及ぶ静脈内注入に回答して、腎機能の悪化、HFの悪化、ならびに少ない死亡において望ましい変化が急性非代償性HF (ADHF)患者にて観察された (Teerlink JR.ら、*Lancet*, 2013, 381, 29-39)、(Ponikowski P.ら、*Eur Heart J.*, 2014, 35, 431-441)。セラキシソの慢性投与がHF患者に対して持続的な利益を提供し得ることを示唆するものとして、皮下ポンプを用いてセラキシソを6カ月にわたって連続して投与した強皮症の患者にて、クレアチンの血清中レベルに基づく腎機能の改善が観察された (Teichman SL.ら、*Heart Fail. Rev.*, 2009, 14, 321-329)。HFを治療するためのその治療剤としての可能性に加えて、リラキシソの持続皮下投与もまた、肺損傷 (Unemori EN.ら、*J. Clin. Invest.* 1996, 98, 2739-2745)、腎損傷 (Garber SL.ら、*Kidney Int.*, 2001, 59, 876-882)、および肝損傷 (Bennett RG., *Liver Int.*, 2014, 34, 416-426)の種々の動物実験にて効果的であることが証明されている。

30

40

#### 【0009】

要約すれば、多くの証拠は、哺乳動物の妊娠中に起こる適応的变化を媒介するRXFP1のリラキシソ依存性アゴニスト作用の役割を支持しており、リラキシソがHF患者に投与された場合に、これらの変化が好ましい生理学的効果および結果となることを支持する。肺、腎臓および肝臓の損傷の種々の疾患実験におけるさらなる前臨床動物実験から、リラキシソが、慢性的に投与された場合に、HFに加えて、複数の適応症に治療効果を提供する可能性のある証拠が提供される。より具体的には、リラキシソの慢性投与は、肺疾患 (例えば、特発性肺線維症)、腎疾患 (例えば、慢性腎疾患) または肝臓病 (例えば、非アルコール性脂肪性肝炎および門脈圧亢進症) に罹患している患者に対して利益があり得る。

50

## 【発明の概要】

## 【0010】

本発明は、RXFP1受容体アゴニストとして有用である、新規なベンゾチオフェンアナログ、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

本発明はまた、医薬的に許容される担体、および本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物の少なくとも一つを含む、医薬組成物を提供する。

## 【0011】

本発明の化合物は、例えば、心不全、線維性疾患、および肺疾患（例えば、特発性肺線維症）、腎疾患（例えば、慢性腎疾患）、または肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎および門脈圧亢進症）の治療および/または予防にて使用されてもよい。

本発明の化合物は療法にて使用されてもよい。

本発明の化合物は心不全の治療および/または予防のための医薬の製造に使用されてもよい。

## 【0012】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、または1または複数の、好ましくは1ないし2種の他の薬剤と組み合わせて使用され得る。

本発明のこれらの特徴および他の特徴は、開示が進むにつれて、拡大された形態にて記載されるであろう。

## 【発明を実施するための形態】

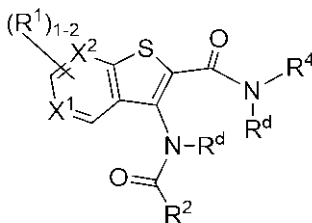
## 【0013】

本発明は、RXFP1受容体アゴニストである、式(I)の化合物、該化合物を含有する組成物、および該化合物または組成物を使用する方法を包含する。

## 【0014】

第1の態様において、本発明は、とりわけ、式(I)：

## 【化1】



(I)

[式中：

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は、各々、NまたはCR<sup>1</sup>である；ただし、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が、共にNであることはなく；

R<sup>1</sup>は、H、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル（0～5個のハロで置換される）、またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、フェニル（1～3個のR<sup>3</sup>および1個のR<sup>5</sup>で置換される）、または5ないし6員のヘテロアリール（O、S(=O)<sub>p</sub>、N、およびNR<sup>2a</sup>から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、0～3個のR<sup>3</sup>および0～1個のR<sup>5</sup>で置換される）であり；

R<sup>2a</sup>は、HまたはC<sub>1-3</sub>アルキル（0～2個のハロまたは-OHで置換される）であり；

R<sup>3</sup>は、ハロ、CN、OH、C<sub>1-4</sub>アルキル、または-OC<sub>1-4</sub>アルキル（0～5個

10

20

30

40

50

の八口、OH、 $-OC_{1-4}$ アルキル、アリール、またはヘテロシクリルで置換される)であり;

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル(0~5個の八口、CN、OH、または $OC_{1-3}$ アルキルで置換される)、 $-(CR^dR^d)_{0-1}-C_{3-10}$ -シクロアルキル(0~2個の $R^{4a}$ または0~2個の $R^{4b}$ で置換される)、フェニル(0~2個の $R^{4a}$ または0~2個の $R^{4b}$ で置換される)、 $-(CR^dR^d)_n-3$ ないし12員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、N、NH、および $NC_{1-3}$ アルキルから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~2個の $R^{4a}$ または0~2個の $R^{4b}$ で置換される)であり;

$R^{4a}$ または $R^{4b}$ は、八口、CN、または $C_{1-4}$ アルキル(0~5個の八口、OH、または $-OC_{1-4}$ アルキル(0~5個の八口で置換される)で置換される)であり;

$R^5$ は、 $-NR^{5a}R^{5a}$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-NR^{5b}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、 $-S(=O)_pNR^{5b}R^{5b}$ 、 $C_{3-6}$ アルキル(0~2個のOHで置換される)、 $C_{2-8}$ アルケニル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)、 $C_{2-8}$ アルキニル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)、 $C_{3-12}$ カルボシクリル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)、または3ないし12員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、Nおよび $NR^{10}$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個の $R^6$ および0~1個の $R^7$ で置換される)であり;

$R^{5a}$ および $R^{5a}$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、N、および $NR^{10}$ から選択される0~5個のさらなるヘテロ原子を含み、0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)を形成し;

$R^{5b}$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキル(0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)であるか;または $R^{5b}$ と $R^{5b}$ とが、その両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、N、および $NR^{10}$ から選択される0~5個のさらなるヘテロ原子を含み、0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)を形成し;

$R^6$ は、八口、CN、=O、OH、 $-OC_{1-4}$ アルキル、または $C_{1-4}$ アルキル(0~2個の八口またはOHで置換される)であり;

$R^7$ は、 $C_{1-6}$ アルキル(0~1個の $R^8$ および0~1個の $R^9$ で置換される)、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $C_{3-6}$ カルボシクリル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、Nおよび $NR^d$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~5個の $R^e$ で置換される)であり;

$R^8$ は、八口、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^b$ 、または $C_{1-4}$ アルキル(0~3個の八口またはOHで置換される)であり;

$R^9$ は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、または $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ カルボシクリル(0~3個の $R^e$ で置換される)、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、およびNから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~3個の $R^e$ で置換される)であり;

$R^{10}$ は、H、 $C_{1-4}$ アルキル(0~2個の $R^{11}$ で置換される)、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $C_{3-6}$ カルボシクリル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、Nおよび $NR^{12}$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~5個の $R^e$ で置換される)であり;

$R^{11}$ は、 $-OR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$

10

20

30

40

50

、またはアリールであり；

$R^{1,2}$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、またはアリールであり；

$R^a$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$  -ヘテロシクリル（0～5個の  $R^e$  で置換される）であるか；または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（0～5個の  $R^e$  で置換される）を形成し；

$R^b$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$  -ヘテロシクリル（0～5個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^c$  は、 $C_{1-6}$  アルキル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0～5個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり；

$R^d$  はHまたは  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^e$  は、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_{1-6}$  アルキル（0～5個の  $R^g$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0～5個の  $R^g$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0～5個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n$  -カルボシクリル（0～5個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n$  -ヘテロシクリル（0～5個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n OR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NR^fR^f$ 、 $-NR^fC(=O)R^f$ 、 $-S(=O)_pR^f$ 、 $-S(=O)_pNR^fR^f$ 、 $-NR^fS(=O)_pR^f$ 、 $-NR^fC(=O)OR^f$ 、 $-OC(=O)NR^fR^f$ 、または  $-(CH_2)_nNR^fR^f$  であり；

$R^f$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル（0～1個の  $-OC_{1-4}$  アルキルで置換される）、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルであるか；または  $R^f$  および  $R^f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成し；

$R^g$  は、ハロ、CN、OH、 $S(=O)_pC_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはアリールであり；

$n$  は0、1、2、または3であって；

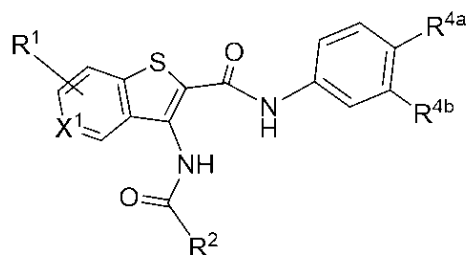
$p$  は0、1、または2である；

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0015】

第1の態様の範囲内にある第2の態様において、本発明は、式(II)：

【化2】



(II)

[式中：

$X^1$  はNまたは  $CR^1$  であり；

$R^1$  は、H、ハロまたは  $C_{1-3}$  アルキル（0～4個のハロで置換される）であり；

$R^2$  は

10

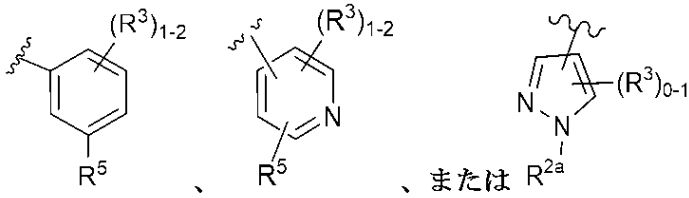
20

30

40

50

## 【化3】



であり；

$R^{2a}$  は  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 1 個の -OH で置換される) であり；

$R^3$  は、ハロ、 $C_{1-3}$  アルキル、または -OC $_{1-4}$  アルキル (0 ~ 4 個のハロで置換される) であり；

$R^{4a}$  はハロであり；

$R^{4b}$  は  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 4 個のハロで置換される) であり；

$R^5$  は、-NR $^{5a}$ R $^{5a}$ 、-C(=O)NR $^{5b}$ R $^{5b}$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、フェニル (0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、または 3 ないし 10 員のヘテロシクリル (O、S(=O) $_p$ 、N および NR $^{10}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であり；

$R^{5a}$  および  $R^{5a}$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (O、S(=O) $_p$ 、N、および NR $^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し；

$R^{5b}$  は H または  $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であるか；または  $R^{5b}$  および  $R^{5b}$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (O、S(=O) $_p$ 、N、および NR $^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し；

$R^6$  は、ハロ、CN、=O、-OH、-OC $_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 2 個のハロまたは OH で置換される) であり；

$R^7$  は、 $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^8$  および 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される)、-OR $^b$ 、-NR $^a$ R $^a$ 、-NR $^a$ C(=O)R $^b$ 、-NR $^a$ C(=O)OR $^b$ 、-NR $^a$ C(=O)NR $^a$ R $^a$ 、-NR $^a$ S(=O) $_p$ R $^c$ 、-C(=O)R $^b$ 、-C(=O)OR $^b$ 、-C(=O)NR $^a$ R $^a$ 、-C(=O)NR $^a$ S(=O) $_p$ R $^c$ 、-OC(=O)R $^b$ 、-S(=O) $_p$ R $^c$ 、-S(=O) $_p$ NR $^a$ R $^a$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル (O、S(=O) $_p$ 、N および NR $^d$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であり；

$R^8$  は、ハロ、-C(=O)OR $^b$ 、-C(=O)NHR $^a$ 、-C(=O)NHOR $^b$ 、または  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロまたは OH で置換される) であり；

$R^9$  は、-OR $^b$ 、-NR $^a$ R $^a$ 、-NR $^a$ C(=O)R $^b$ 、-NR $^a$ C(=O)OR $^b$ 、-NR $^a$ S(=O) $_p$ R $^c$ 、-NR $^a$ S(=O) $_p$ NR $^a$ R $^a$ 、-OC(=O)NR $^a$ R $^a$ 、-OC(=O)NR $^a$ OR $^b$ 、-S(=O) $_p$ NR $^a$ R $^a$ 、-S(=O) $_p$ R $^c$ 、または -OP(=O)(OH) $_2$  であり；

$R^{10}$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 2 個の  $R^{11}$  で置換される)、-C(=O)R $^b$ 、-C(=O)OR $^b$ 、-C(=O)NR $^a$ R $^a$ 、-C(=O)C(=O)OR $^b$ 、-S(=O)R $^c$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル (O、S(=O) $_p$ 、N および NR $^{12}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される) であり；

10

20

30

40

50

$R^{11}$  は、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2R^c$  であり；

$R^{12}$  は、 $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、またはアリールであり；

$R^a$  は、 $H$ 、 $C_{1-5}$  アルキル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-5}$  アルケニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-5}$  アルキニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）であるか；または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）を形成し；

$R^b$  は、 $H$ 、 $C_{1-5}$  アルキル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-5}$  アルケニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-5}$  アルキニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^c$  は、 $C_{1-5}$  アルキル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-5}$  アルケニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-5}$  アルキニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり；

$R^d$  は  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^e$  は、 $H$ 、 $CN$ 、 $=O$ 、 $C_{1-6}$  アルキル（ $0 \sim 5$  個の  $R^g$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^g$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（ $0 \sim 5$  個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-C_6$  アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、または  $-S(=O)_pR^f$  であり；

$R^f$  は  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキル（ $0 \sim 1$  個の  $-OC_{1-4}$  アルキルで置換される）であり；

$R^g$  は、 $H$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはアリールであり；

$n$  は  $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  であって；

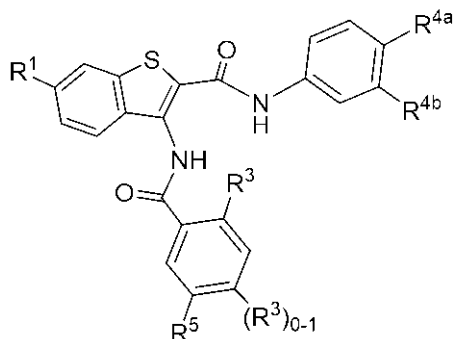
$p$  は  $0$ 、 $1$ 、または  $2$  である；

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0016】

第1および第2の態様の範囲内にある第3の態様において、本発明は、式(III)：

【化4】



(III)

[式中：

$R^1$  は  $C_{1-3}$  アルキル（ $0 \sim 3$  個の  $H$  で置換される）であり；

$R^3$  は  $H$ 、 $C_{1-2}$  アルキル、または  $-OC_{1-4}$  アルキルであり；

$R^{4a}$  は  $H$  であり；

$R^{4b}$  は  $C_{1-3}$  アルキル（ $0 \sim 4$  個の  $F$  で置換される）であり；

$R^5$  は、 $-NR^{5a}R^{5a}$ 、 $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル（ $0 \sim 2$  個

の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、フェニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、または 3 ないし 10 員のヘテロシクリル ( $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$  および  $NR^{10}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であり;

$R^{5a}$  および  $R^{5a}$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル ( $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ 、および  $NR^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し;

$R^{5b}$  は  $H$  または  $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であるか; または  $R^{5b}$  および  $R^{5b}$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル ( $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ 、および  $NR^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し;

$R^6$  は、ハロ、 $CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^7$  は、 $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^8$  および 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される)、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル ( $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$  および  $NR^d$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であり;

$R^8$  は、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロまたは  $OH$  で置換される) であり;

$R^9$  は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_pR^c$  であり;

$R^{10}$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 2 個の  $R^{11}$  で置換される)、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル ( $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$  および  $NR^{12}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される) であり;

$R^{11}$  は、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2C_{1-4}$  アルキルであり;

$R^{12}$  は  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^a$  は、 $H$ 、 $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $C_{2-5}$  アルケニル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $C_{2-5}$  アルキニル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、または  $-(CH_2)_n$  - ヘテロシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であるか; または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) を形成し;

$R^b$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $C_{2-4}$  アルケニル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $C_{2-4}$  アルキニル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、または  $-(CH_2)_n$  - ヘテロシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であり;

$R^c$  は、 $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) または  $C_{3-6}$  カルボシクリルであり;

10

20

30

40

50

$R^d$  は H または  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^e$  は、ハロ、CN、=O、 $C_{1-5}$  アルキル（0～5 個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C_6$  アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、または  $-S(=O)_pR^f$  であり；

$R^f$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであって；

$R^g$  は、ハロ、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルである ]  
で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0017】

第3の態様の範囲内にある第4の態様において、本発明は、式(III)の化合物また 10  
はその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^1$  が  $C_{1-2}$  アルキル（0～3 個のハロで置換される）であり；

$R^3$  が  $-OC_{1-3}$  アルキルであり；

$R^{4a}$  がハロであり；

$R^{4b}$  が  $C_{1-2}$  アルキル（0～4 個の F で置換される）であり；

$R^5$  が

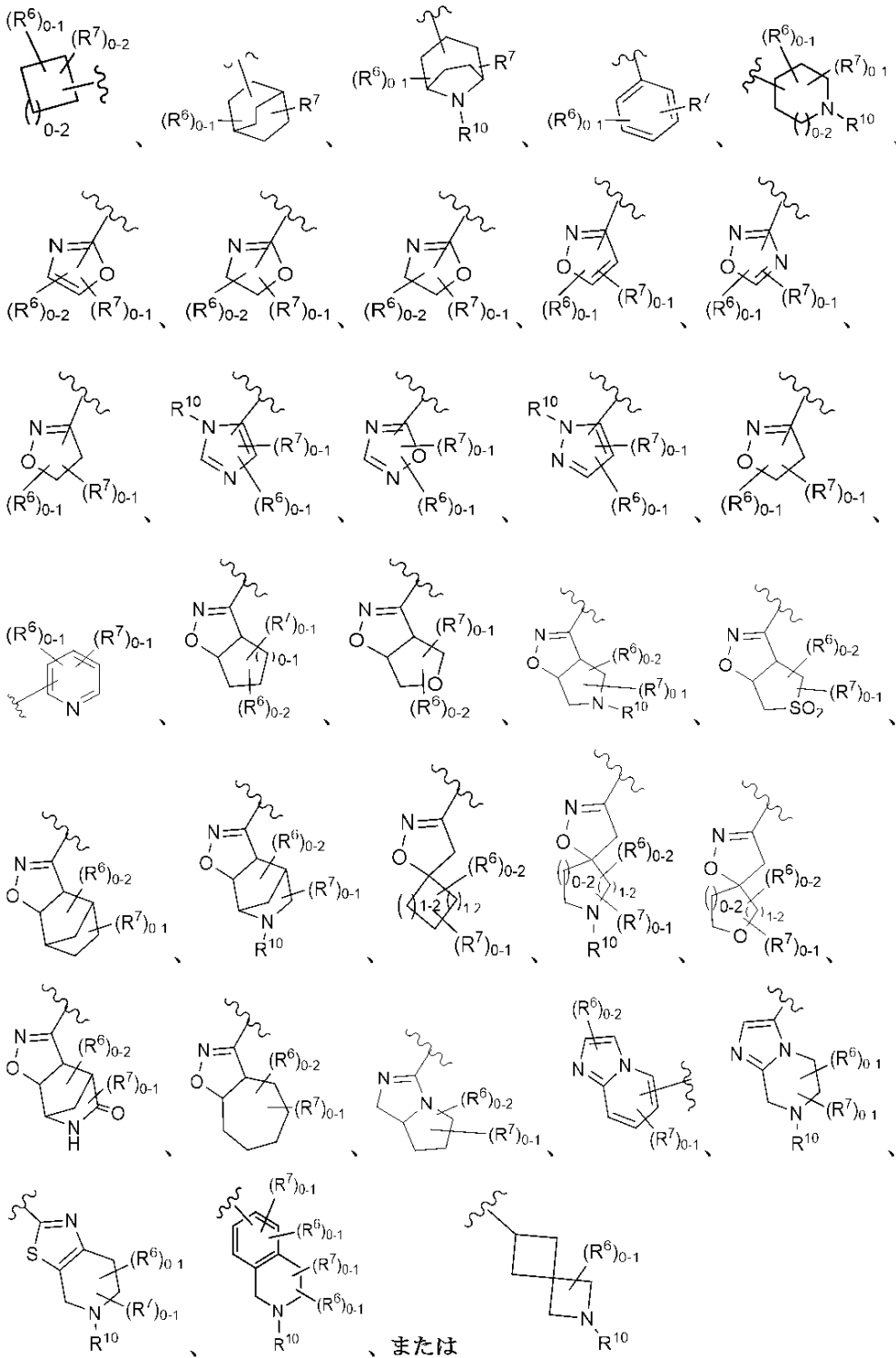
20

30

40

50

【化 5】



であり；

$R^6$  は、ハロ、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、または $C_{1-2}$ アルキルであり；  
 $R^7$  は、 $C_{1-5}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の $R^8$ および $0 \sim 1$ 個の $R^9$ で置換される）、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 2$ 個の $R^e$ で置換される）であり；  
 $R^8$  は、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ または $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 3$ 個のハロで置換される）であり；

$R^9$  は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_pR^c$ 、 $-NHS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_pR^c$  であり；

$R^{10}$  は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 2$ 個の  $R^{11}$  で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 5$ 個の  $R^e$  で置換される）、または  $4$ ないし  $6$ 員のヘテロシクリル（ $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ および  $NR^{12}$  から選択される  $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^{11}$  は、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、または  $C(=O)NR^aR^a$  であり；

$R^{12}$  は  $H$  または  $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^a$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_{0-1}$ -フェニル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）であるか；または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）を形成し；

$R^b$  は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-3}$ アルケニル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{2-3}$ アルキニル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル（ $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^c$  は  $C_{1-5}$ アルキルであり；

$R^e$  は、 $H$ 、 $CN$ 、 $=O$ 、 $C_{1-5}$ アルキル（ $0 \sim 5$ 個の  $R^g$  で置換される）、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C_6$ アリーール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリーール、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、または  $-S(=O)_pR^f$  であり；

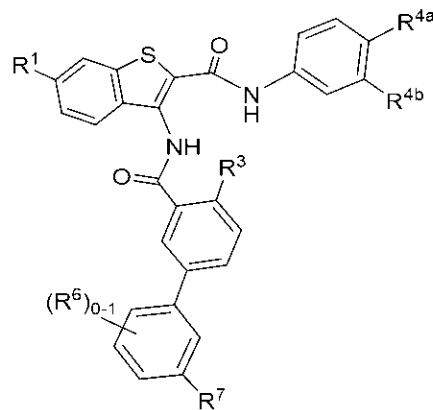
$R^f$  は  $H$  または  $C_{1-2}$ アルキルであって；

$R^g$  は、 $H$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、または  $C_{1-5}$ アルキルである、化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0018】

第4の態様の範囲内にある第5の態様において、本発明は、式(IV)：

【化6】



(IV)

[式中：

$R^1$  は  $C_{1-2}$ アルキル（ $0 \sim 3$ 個の  $H$  で置換される）であり；

$R^3$  は  $-OC_{1-3}$ アルキルであり；

$R^{4a}$  は  $H$  であり；

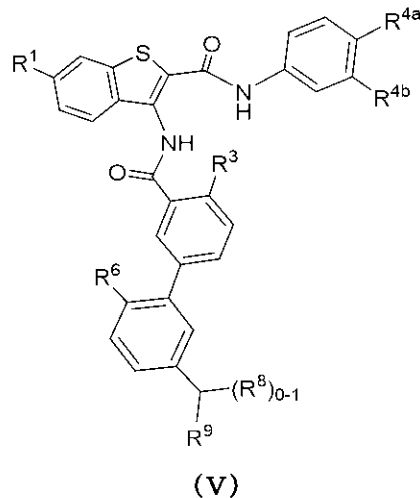
50

$R^{4b}$  は  $C_{1-2}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロで置換される) であり ;  
 $R^6$  はハロまたは  $C_{1-2}$  アルキルであり ;  
 $R^7$  は、 $C_{1-2}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^8$  および 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される)、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) であり ;  
 $R^8$  は、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロで置換される) であり ;  
 $R^9$  は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_pR^c$ 、 $-NHS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_pR^c$  であり ;  
 $R^a$  は、H、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $-(CH_2)_{0-1}$ -フェニル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) またはヘテロシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であるか ; または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) を形成し ;  
 $R^b$  は、H、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  カルボシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、または  $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であり ;  
 $R^c$  は  $C_{1-4}$  アルキル であり ;  
 $R^e$  は、ハロ、CN、=O、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 5 個の  $R^g$  で置換される)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C_6$  アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、または  $-C(=O)OR^f$  であり ;  
 $R^f$  は H または  $C_{1-2}$  アルキル であって ;  
 $R^g$  は、ハロ、CN、OH、 $C_{1-4}$  アルキル である ]  
 で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0019】

第1の態様の範囲内にある第6の態様において、本発明は、式(V)：

【化7】



[ 式中 :

$R^1$  は  $CF_3$  であり ;

$R^3$  は  $-OC_{1-2}$  アルキル であり ;

$R^{4a}$  は F であり ;

$R^{4b}$  は  $CF_3$  であり ;

30

40

50

$R^6$  は八口であり；

$R^8$  は  $-C(=O)OR^b$  または  $-CF_3$  であり；

$R^9$  は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2R^c$  であり；

$R^a$  は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}$ -フェニル（ $0 \sim 2$ 個の  $R^e$  で置換される）、または  $C_{3-6}$ シクロアルキルであるか；または  $R^a$  および  $R^a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル（ $0 \sim 3$ 個の  $R^e$  で置換される）を形成し；

$R^b$  は、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 2$ 個の  $R^e$  で置換される）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり；

$R^c$  は  $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^e$  は  $-OR^f$  であって；

$R^f$  は  $H$  または  $C_{1-2}$ アルキルである]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0020】

第4の態様の範囲内にある第7の態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^1$  が  $CF_3$  であり；

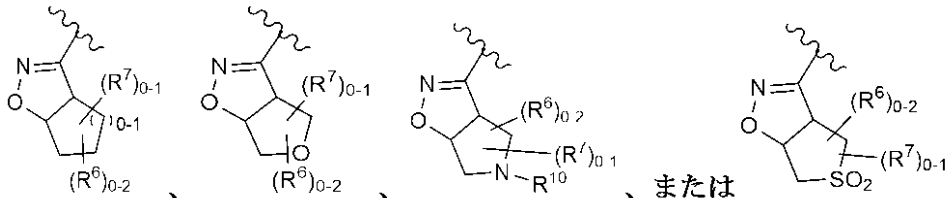
$R^3$  が  $-OCH_3$  であり；

$R^{4a}$  が  $F$  であり；

$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり；

$R^5$  が

【化8】



であり；

$R^6$  が、八口、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、または  $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^7$  が、 $C_{1-5}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の  $R^8$  および  $0 \sim 1$ 個の  $R^9$  で置換される）、 $-NR^aR^a$ 、または  $-NR^aC(=O)R^b$  であり；

$R^8$  が  $-C(=O)OR^b$  であり；

$R^9$  が  $OH$  であり；

$R^{10}$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 2$ 個の  $R^{11}$  で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または 4ないし6員のヘテロシクリル（ $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$  および  $NR^{12}$  から選択される  $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 4$ 個の  $R^e$  で置換される）であり；

$R^{11}$  が、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、または  $C(=O)NR^aR^a$  であり；

$R^{12}$  が  $H$  および  $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^a$  が  $H$  または  $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^b$  が  $H$  または  $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の  $R^e$  で置換される）であって；

$R^e$  が  $OH$  である、

化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0021】

第7の態様の範囲内にある第8の態様において、本発明は、式(V)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^5$  が

10

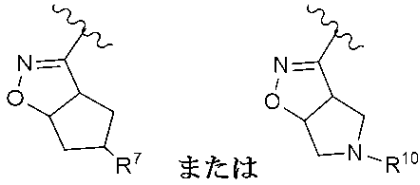
20

30

40

50

## 【化 9】



であり；

R<sup>7</sup> が C<sub>1</sub> - 4 アルキル ( 0 ~ 1 個の OH で置換される ) であり；

R<sup>10</sup> が - C ( = O ) R<sup>b</sup> であり；

R<sup>b</sup> が H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル ( 0 ~ 1 個の R<sup>e</sup> で置換される ) であって；

R<sup>e</sup> が OH である、

化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 2 2 】

第 4 の態様の範囲内にある第 9 の態様において、本発明は、式 ( I I I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

R<sup>1</sup> が C F<sub>3</sub> であり；

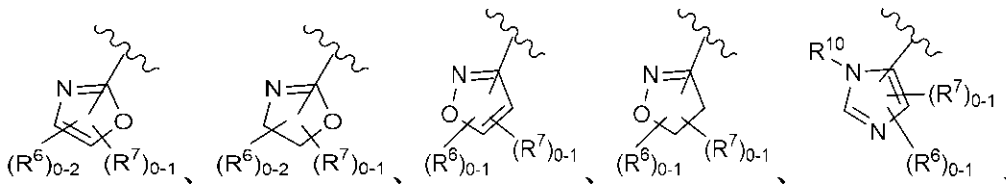
R<sup>3</sup> が - O C H<sub>3</sub> であり；

R<sup>4 a</sup> が F であり；

R<sup>4 b</sup> が C F<sub>3</sub> であり；

R<sup>5</sup> が

## 【化 1 0】



であり；

R<sup>6</sup> が、ハロ、- OH、または C<sub>1</sub> - 2 アルキルであり；

R<sup>7</sup> が、- N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、- C ( = O ) N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup>、または - S ( = O )<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>a</sup> であり

；

R<sup>10</sup> が、H、C<sub>1</sub> - 4 アルキル ( 0 ~ 1 個の R<sup>11</sup> で置換される )、または - C ( = O ) R<sup>b</sup> であり；

R<sup>11</sup> が - OH または - C ( = O ) OH であり；

R<sup>a</sup> が H または C<sub>1</sub> - 3 アルキルであるか；または R<sup>a</sup> と R<sup>a</sup> とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル ( 0 ~ 3 個の R<sup>e</sup> で置換される ) を形成し

；

R<sup>b</sup> が H または C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；

R<sup>e</sup> が C<sub>1</sub> - 3 アルキルまたは - ( C H<sub>2</sub> )<sub>0 - 1</sub> O R<sup>f</sup> であって；

R<sup>f</sup> が H または C<sub>1</sub> - 3 アルキルである、

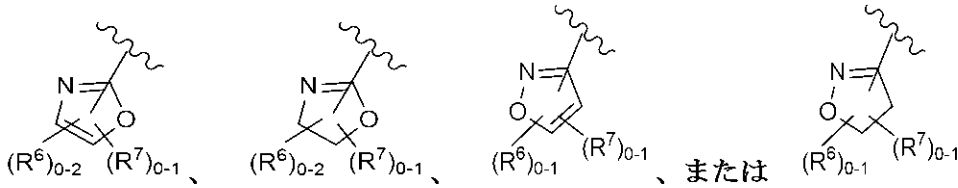
化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 2 3 】

第 9 の態様の範囲内にある第 1 0 の態様において、本発明は、式 ( I I I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^5$  が

## 【 化 1 1 】



であり；

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^7$  が、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2NR^aR^a$  であり；

；

$R^a$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであるか；または  $R^a$  と  $R^a$  とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (  $0 \sim 2$  個の  $R^e$  で置換される ) を形成し

；

$R^e$  が  $-(CH_2)_{0-1}OR^f$  であって；

$R^f$  が  $H$  または  $C_{1-2}$  アルキルである、

化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

20

## 【 0 0 2 4 】

第 3 の態様の範囲内にある第 1 1 の態様において、本発明は、式 ( I I I ) の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^1$  が  $CF_3$  であり；

$R^3$  が  $-OCH_3$  であり；

$R^{4a}$  が  $F$  であり；

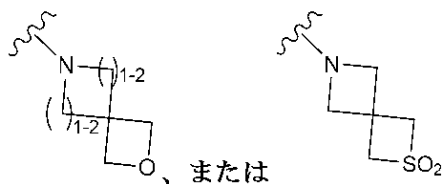
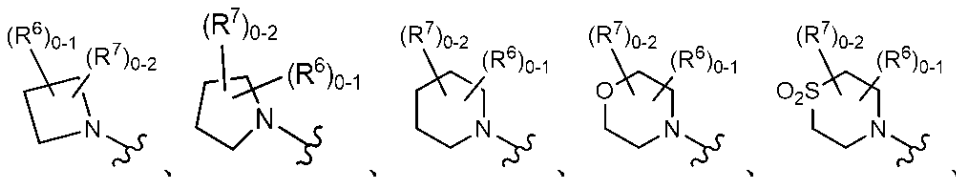
$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり；

$R^5$  が  $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$  であり；

$R^{5b}$  が  $H$  または  $C_{1-5}$  アルキル (  $0 \sim 1$  個の  $R^6$  および  $0 \sim 1$  個の  $R^7$  で置換される ) であるか；または  $R^{5b}$  と  $R^{5b}$  とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、

30

## 【 化 1 2 】



より選択されるヘテロシクリルを形成し；

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^7$  が  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル (  $0 \sim 2$  個の  $R^e$  )

50

で置換される)であり;

$R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^b$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであって;

$R^e$  が  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルである、

化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0025】

第11の態様の範囲内にある第12の態様において、本発明は、式(III)

の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで:

$R^{5b}$  が H または  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であり;

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $OH$  で置換される) であり;

$R^7$  が  $-S(=O)_2C_{1-2}$  アルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) であって;

$R^e$  が  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルである、

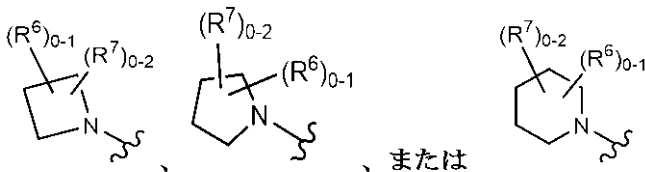
化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0026】

第11の態様の範囲内にある第13の態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで:

$R^{5b}$  と  $R^{5b}$  とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、

【化13】



より選択されるヘテロシクリルを形成し;

$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^7$  が  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) であり;

$R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^b$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであって;

$R^e$  が  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルである、

化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0027】

第4の態様の範囲内にある第14の態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで:

$R^1$  が  $CF_3$  であり;

$R^3$  が  $-OCH_3$  であり;

$R^{4a}$  が F であり;

$R^{4b}$  が  $CF_3$  であり;

$R^5$  が

10

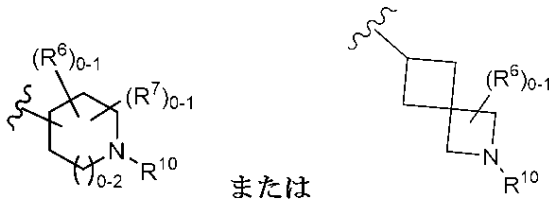
20

30

40

50

## 【化 1 4】



であり；

$R^6$  が、ハロ、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、または $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^7$  が、 $C_{1-2}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の $R^8$ および $0 \sim 1$ 個の $R^9$ で置換される）、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、または $-C(=O)OR^b$ であり；

$R^8$  が、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、または $C_{1-2}$ アルキル（ $0 \sim 3$ 個のハロまたは $OH$ で置換される）であり；

$R^9$  が $-NR^aC(=O)R^b$ であり；

$R^{10}$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 2$ 個の $R^{11}$ で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 5$ 個の $R^e$ で置換される）、または4ないし6員のヘテロシクリル（ $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ および $NR^{12}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 5$ 個の $R^e$ で置換される）であり；

$R^{11}$  が $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、または $C(=O)NR^aR^a$ であり；

$R^{12}$  が $H$ または $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^a$  が $H$ または $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^b$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 2$ 個の $R^e$ で置換される）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 2$ 個の $R^e$ で置換される）、またはヘテロシクリル（ $0 \sim 2$ 個の $R^e$ で置換される）であり；

$R^e$  が、 $C_{1-3}$ アルキル、 $OH$ 、または $-NR^fR^f$ であって；

$R^f$  が $H$ または $C_{1-3}$ アルキルである、

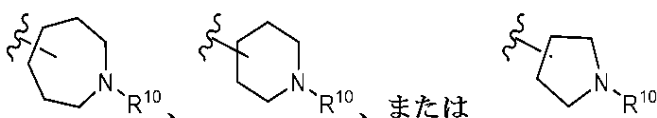
化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0028】

第14の態様の範囲内にある第15の態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^5$  が

## 【化 1 5】



であり；

$R^{10}$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 2$ 個の $R^{11}$ で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（ $0 \sim 5$ 個の $R^e$ で置換される）、または4ないし6員のヘテロシクリル（ $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ および $NR^{12}$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、 $0 \sim 5$ 個の $R^e$ で置換される）であり；

$R^{11}$  が、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、または $C(=O)NR^aR^a$ であり；

$R^{12}$  が $H$ または $C_{1-2}$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

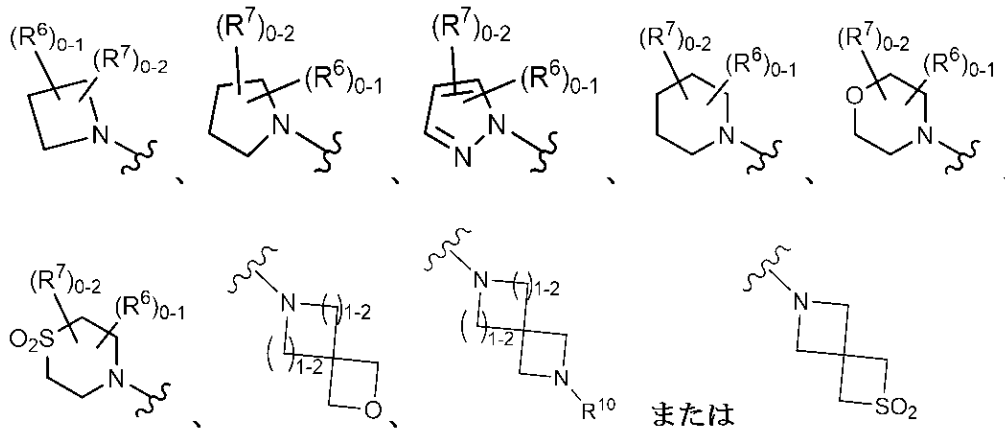
$R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；  
 $R^b$  が H、または  $C_{1-3}$  アルキル（0 ~ 1 個の  $R^e$  で置換される）であり；  
 $R^e$  が、 $C_{1-3}$  アルキル、OH、 $NR^f R^f$  であって；  
 $R^f$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルである、  
 化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0029】

第3の態様の範囲内にある第16の態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^1$  が  $CF_3$  であり；  
 $R^3$  が  $-OCH_3$  であり；  
 $R^{4a}$  が F であり；  
 $R^{4b}$  が  $CF_3$  であり；  
 $R^5$  が  $-NR^{5a}R^{5a}$  であり；  
 $R^{5a}$  と  $R^{5a}$  とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、

## 【化16】



より選択されるヘテロシクリルを形成し；

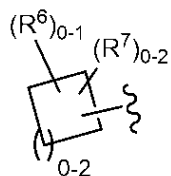
$R^6$  が、ハロ、 $-OH$ 、または  $C_{1-3}$  アルキルであり；  
 $R^7$  が  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキル（0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される）であり；  
 $R^{10}$  が、H、 $C_{1-4}$  アルキル（0 ~ 1 個の  $R^{11}$  で置換される）、 $-C(=O)R^b$ 、または  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキルであり；  
 $R^{11}$  が  $-OH$  または  $-C(=O)OH$  であり；  
 $R^a$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；  
 $R^b$  が H または  $C_{1-3}$  アルキルであって；  
 $R^e$  が  $-S(=O)_2 C_{1-3}$  アルキルである、  
 化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0030】

第4の態様の範囲内にある第17の態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^5$  が

## 【化17】



10

20

30

40

50

であり；

$R^6$  が、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキル、または $C_{1-2}$ アルキルであり；

$R^7$  が、 $C_{1-2}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の $R^8$ および $0 \sim 1$ 個の $R^9$ で置換される）、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、または $-C(=O)NR^aR^a$ であり；

$R^8$  がハロゲンであり；

$R^9$  が $-OR^b$ であり；

$R^a$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルであるか；または $R^a$ と $R^a$ とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル（ $0 \sim 3$ 個の $R^e$ で置換される）を形成し；

$R^b$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の $R^e$ で置換される）、またはヘテロシクリルであり；

$R^e$  が $-OR^f$ であって；

$R^f$  が $H$ または $C_{1-2}$ アルキルである、

化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0031】

第3の態様の範囲内にある第18の態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、ここで：

$R^1$  が $CF_3$ であり；

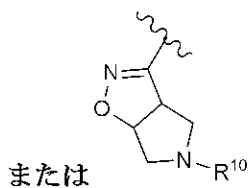
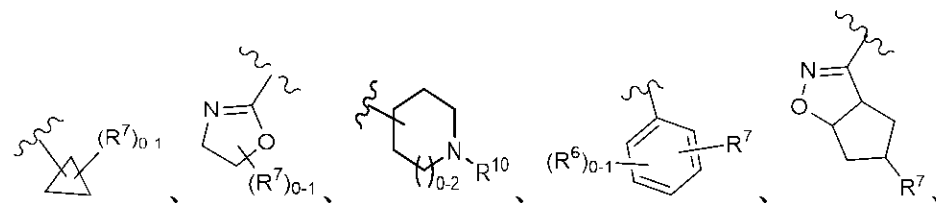
$R^3$  が $-OC_{1-2}$ アルキルであり；

$R^{4a}$  が $F$ であり；

$R^{4b}$  が $CF_3$ であり；

$R^5$  が $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、

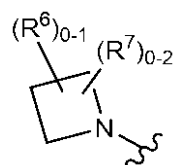
【化18】



であり；

$R^{5b}$  が $H$ または $C_{1-4}$ アルキル（ $0 \sim 1$ 個の $R^6$ および $0 \sim 1$ 個の $R^7$ で置換される）であるか；または $R^{5b}$ と $R^{5b}$ とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、

【化19】



を形成し；

$R^6$  がハロゲン、 $-OH$ 、または $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^7$  が  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^8$  および 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される)、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) であり;

$R^8$  が、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロで置換される) であり;

$R^9$  が、 $-OH$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aS(=O)_pC_{1-4}$  アルキル、または  $-OC(=O)NR^aR^a$  であり;

$R^{10}$  が、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル (0 ~ 2 個の  $R^{11}$  で置換される)、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル ( $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$  および  $NR^{12}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であり;

$R^{11}$  が、 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または  $-S(=O)_2C_{1-4}$  アルキルであり;

$R^{12}$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルであり;

$R^a$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$  シクロアルキル、または  $-(CH_2)_{0-1}$ -ヘテロシクリルであるか; または  $R^a$  と  $R^a$  とが、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、5 または 6 員のヘテロシクリル (0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される) を形成し;

$R^b$  が、 $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される)、またはヘテロシクリルであり;

$R^e$  が、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}OR^f$ 、または  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルであって;

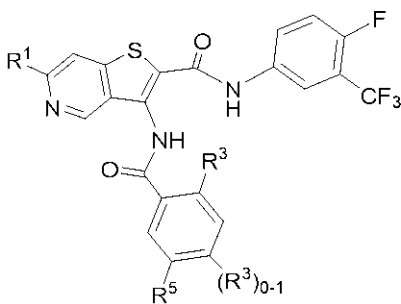
$R^f$  が  $H$  または  $C_{1-3}$  アルキルである、

化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0032】

1 の実施態様において、本発明は、式 (VI) :

【化20】



(VI)

[式中:]

$R^1$  はハロ、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロで置換される) であり;

$R^3$  はハロまたは  $-OC_{1-4}$  アルキルであり;

$R^5$  は、 $-NR^{5a}R^{5a}$ 、 $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、フェニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、または 3 ないし 10 員のヘテロシクリル ( $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$  および  $NR^{10}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換

される)であり;

$R^{5a}$ と $R^{5a}$ とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(  $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ 、および $NR^{10}$ から選択される0~5個のさらなるヘテロ原子を含み、0~2個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)を形成し;

$R^{5b}$ は $H$ または $C_{1-5}$ アルキル(0~1個の $R^6$ および0~1個の $R^7$ で置換される)であるか; または $R^{5b}$ と $R^{5b}$ とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(  $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ 、および $NR^{10}$ から選択される0~5個のさらなるヘテロ原子を含み、0~3個の $R^6$ および0~2個の $R^7$ で置換される)を形成し;

$R^6$ は、ハロ、 $CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、または $C_{1-3}$ アルキルであり; 10

$R^7$ は、 $C_{1-5}$ アルキル(0~1個の $R^8$ および0~1個の $R^9$ で置換される)、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(  $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ および $NR^d$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~4個の $R^e$ で置換される)であり;

$R^8$ は、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、または $C_{1-3}$ アルキル(0~3個のハロまたは $OH$ で置換される)であり; 20

$R^9$ は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、または $-S(=O)_pR^c$ であり;

$R^{10}$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル(0~2個の $R^{11}$ で置換される)、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(0~5個の $R^e$ で置換される)、または4ないし6員のヘテロシクリル(  $O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $N$ および $NR^{12}$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~5個の $R^e$ で置換される)であり; 30

$R^{11}$ は、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、または $-S(=O)_2C_{1-4}$ アルキルであり;

$R^{12}$ は $H$ または $C_{1-3}$ アルキルであり;

$R^a$ は、 $H$ 、 $C_{1-5}$ アルキル(0~4個の $R^e$ で置換される)、 $C_{2-5}$ アルケニル(0~4個の $R^e$ で置換される)、 $C_{2-5}$ アルキニル(0~4個の $R^e$ で置換される)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル(0~4個の $R^e$ で置換される)、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル(0~4個の $R^e$ で置換される)であるか; または $R^a$ と $R^a$ とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(0~4個の $R^e$ で置換される)を形成し;

$R^b$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ アルキル(0~4個の $R^e$ で置換される)、 $C_{2-4}$ アルケニル(0~4個の $R^e$ で置換される)、 $C_{2-4}$ アルキニル(0~4個の $R^e$ で置換される)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル(0~4個の $R^e$ で置換される)、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル(0~4個の $R^e$ で置換される)であり; 40

$R^c$ は $C_{1-5}$ アルキル(0~4個の $R^e$ で置換される)または $C_{3-6}$ カルボシクリルであり;

$R^d$ は $H$ または $C_{1-2}$ アルキルであり;

$R^e$ は、ハロ、 $CN$ 、 $=O$ 、 $C_{1-5}$ アルキル(0~5個の $R^g$ で置換される)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C_6$ アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、または $-S(=O)_pR^f$ であり; 50

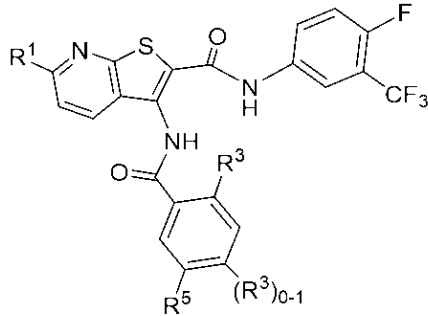
$R^f$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであって ;

$R^g$  は、ハロ、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルである ]  
で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 3 3 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、式 (VII) :

【 化 2 1 】



(VII)

[ 式中 :

$R^1$  は、H、ハロ、 $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロで置換される) であり ;

$R^3$  はハロまたは  $-OC_{1-4}$  アルキルであり ;

$R^5$  は、 $-NR^{5a}R^{5a}$ 、 $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、フェニル (0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される)、または 3 ないし 10 員のヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N および  $NR^{10}$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であり ;

$R^{5a}$  と  $R^{5a}$  とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N、および  $NR^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 2 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し ;

$R^{5b}$  は H または  $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^6$  および 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される) であるか ; または  $R^{5b}$  と  $R^{5b}$  とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N、および  $NR^{10}$  から選択される 0 ~ 5 個のさらなるヘテロ原子を含み、0 ~ 3 個の  $R^6$  および 0 ~ 2 個の  $R^7$  で置換される) を形成し ;

$R^6$  は、ハロ、CN、=O、-OH、 $-OC_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  アルキルであり ;

$R^7$  は、 $C_{1-5}$  アルキル (0 ~ 1 個の  $R^8$  および 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される)、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (0 ~ 5 個の  $R^e$  で置換される)、または 4 ないし 6 員のヘテロシクリル (O、 $S(=O)_p$ 、N および  $NR^d$  から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、0 ~ 4 個の  $R^e$  で置換される) であり ;

$R^8$  は、ハロ、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル (0 ~ 3 個のハロまたは OH で置換される) であり ;

$R^9$  は、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、

10

20

30

40

50

- NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>、- NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、- OC(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、  
- OC(=O)NR<sup>a</sup>OR<sup>b</sup>、- S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、または- S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>  
であり；

R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル(0~2個のR<sup>11</sup>で置換される)、- C(=O)R<sup>b</sup>、  
- C(=O)OR<sup>b</sup>、- C(=O)C(=O)OR<sup>b</sup>、- C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、- S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル(0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)、  
または4ないし6員のヘテロシクリル(O、S(=O)<sub>p</sub>、NおよびNR<sup>12</sup>から選択される1~4個のヘテロ原子を含み、0~5個のR<sup>e</sup>で置換される)であり；

R<sup>11</sup>は、- OH、- C(=O)OR<sup>b</sup>、- C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、または- S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

10

R<sup>12</sup>はHまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；

R<sup>a</sup>は、H、C<sub>1-5</sub>アルキル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルケニル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-5</sub>アルキニル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、  
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、または- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)であるか；またはR<sup>a</sup>とR<sup>a</sup>とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)を形成し；

R<sup>b</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-4</sub>アルケニル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、C<sub>2-4</sub>アルキニル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、  
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)、または- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)であり；

20

R<sup>c</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキル(0~4個のR<sup>e</sup>で置換される)またはC<sub>3-6</sub>カルボシクリルであり；

R<sup>d</sup>はHまたはC<sub>1-2</sub>アルキルであり；

R<sup>e</sup>は、ハロ、CN、=O、C<sub>1-5</sub>アルキル(0~5個のR<sup>g</sup>で置換される)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6</sub>アリール、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>、- C(=O)OR<sup>f</sup>、または- S(=O)<sub>p</sub>R<sup>f</sup>であり；

R<sup>f</sup>は、HまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであって；

R<sup>g</sup>は、ハロ、CN、OH、C<sub>1-5</sub>アルキル、またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである ]  
で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

30

#### 【0034】

式(I)の化合物では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、およびR<sup>g</sup>を含む、可変的な置換基の例としてのいずれの範囲も、可変的な置換基の他の任意の範囲とも独立して使用され得る。このように、本発明は異なる態様の組み合わせを包含する。

#### 【0035】

式(I)の1の実施態様において、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はCHであり；R<sup>1</sup>はCF<sub>3</sub>である。

40

式(I)のもう一つ別の実施態様において、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はCHであって；R<sup>1</sup>はHである。

式(I)のもう一つ別の実施態様において、X<sup>1</sup>はCR<sup>1</sup>であり；X<sup>2</sup>はCHであって；R<sup>1</sup>はCF<sub>3</sub>である。

式(I)のもう一つ別の実施態様において、X<sup>1</sup>はNであり；X<sup>2</sup>はCHであって；R<sup>1</sup>はCH<sub>3</sub>である。

式(I)のもう一つ別の実施態様において、X<sup>1</sup>はNであり；X<sup>2</sup>はCHであって；R<sup>1</sup>はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。

#### 【0036】

式(I)のもう一つ別の実施態様において、X<sup>1</sup>はNであり；X<sup>2</sup>はCHであって；R

50

<sup>1</sup> はハロゲンである。

式 ( I ) のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$  は N であり； $X^2$  は CH であって； $R^1$  は  $CH_3$  である。

式 ( I ) のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$  は CH であり； $X^2$  は N であって； $R^1$  は H である。

式 ( I ) のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$  は CH であり； $X^2$  は N であって； $R^1$  は  $CH_3$  である。

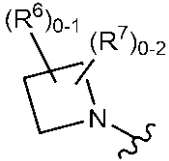
式 ( I ) のもう一つ別の実施態様において、 $R^{4a}$  は F である。

式 ( I ) のもう一つ別の実施態様において、 $R^{4b}$  は  $CF_3$  である。

【 0 0 3 7 】

式 ( I I I ) のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$  は CH であり； $R^1$  は  $CF_3$  であり； $R^3$  は F または  $-OCH_3$  であり； $R^{4a}$  は F であり； $R^{4b}$  は  $CF_3$  であり； $R^5$  は  $-C(=O)NR^{5b}R^{5b}$  であり； $R^{5b}$  は H または  $C_{1-5}$  アルキル ( 0 ~ 1 個の  $R^7$  で置換される ) であるか；または  $R^{5b}$  と  $R^{5b}$  とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、

【 化 2 2 】

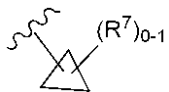


を形成し； $R^6$  は  $-OH$  または  $C_{1-3}$  アルキルであり； $R^7$  は  $C_{1-3}$  アルキル ( 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される )、 $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキル ( 0 ~ 2 個の  $R^e$  で置換される ) であり； $R^9$  は  $-OH$  であって； $R^e$  は  $-S(=O)_2C_{1-3}$  アルキルである。

【 0 0 3 8 】

式 ( I I I ) のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$  は CH であり； $R^1$  は  $CF_3$  であり； $R^3$  は F または  $-OCH_3$  であり； $R^{4a}$  は F であり； $R^{4b}$  は  $CF_3$  であり； $R^5$  は

【 化 2 3 】

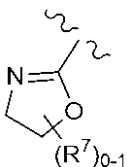


であり； $R^7$  は  $C_{1-5}$  アルキル ( 0 ~ 1 個の  $R^9$  で置換される ) または  $-C(=O)NHR^a$  であり； $R^9$  は  $-OH$  であり； $R^a$  は H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$  シクロアルキル、または  $-(CH_2)_{0-1}$  -ヘテロシクリルである。

【 0 0 3 9 】

式 ( I I I ) のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$  は CH であり； $R^1$  は  $CF_3$  であり； $R^3$  は F または  $-OCH_3$  であり； $R^{4a}$  は F であり； $R^{4b}$  は  $CF_3$  であり； $R^5$  は

【 化 2 4 】



であり； $R^7$  は  $-C(=O)NR^aR^a$  であり； $R^a$  と  $R^a$  とは、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、

10

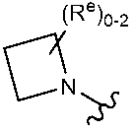
20

30

40

50

## 【化 2 5】



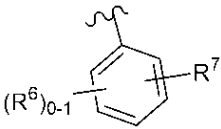
を形成し； $R^e$ は $C_{1-3}$ アルキル（0～2個の $R^g$ で置換される）であり； $R^g$ は-OHアルキルである。

## 【0040】

式（III）のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$ はCHであり； $R^1$ は $CF_3$ であり； $R^3$ はFまたは $-OCH_3$ であり； $R^{4a}$ はFであり； $R^{4b}$ は $CF_3$ であり； $R^5$ は

10

## 【化 2 6】



であり； $R^6$ はFであり； $R^7$ は $-S(=O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $-S(=O)_2NHR^a$ 、または $C_{1-3}$ アルキル（0～1個の $R^8$ および0～1個の $R^9$ で置換される）であり； $R^8$ は $-C(=O)OH$ 、または $CF_3$ であり； $R^9$ は $-NHR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHS(=O)_pC_{1-4}$ アルキルまたは $-OC(=O)NHR^a$ であり； $R^a$ はH、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}-C_{3-6}$ シクロアルキル、または $-(CH_2)_{0-1}$ -フェニル（0～2個の $R^e$ で置換される）であり； $R^b$ はHまたはヘテロシクリルであり； $R^e$ は $C_{1-3}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-1}OR^f$ であって； $R^f$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルである。

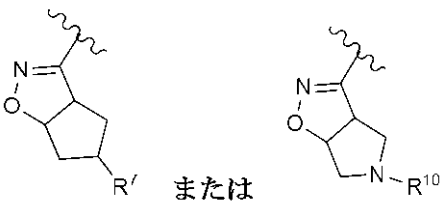
20

## 【0041】

式（III）のもう一つ別の実施態様において、 $X^1$ はCHであり； $R^1$ は $CF_3$ であり； $R^3$ はFまたは $-OCH_3$ であり； $R^{4a}$ はFであり； $R^{4b}$ は $CF_3$ であり； $R^5$ は

30

## 【化 2 7】



であり； $R^7$ は $C_{1-4}$ アルキル（0～1個の $R^9$ で置換される）であり； $R^9$ は-OHであり； $R^{10}$ は $-C(=O)R^b$ であり； $R^b$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキル（0～4個の $R^e$ で置換される）であり； $R^e$ は $-(CH_2)_{0-1}OR^f$ であって； $R^f$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルである。

40

## 【0042】

特記されない限り、これらの用語は次の意味を有する。

「ハロ」はフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを包含する。

「アルキル」または「アルキレン」は、特定された数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。例えば、「 $C_{1-10}$ アルキル」または「 $C_{1-10}$ アルキル」（またはアルキレン）は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、および $C_{10}$ アルキル基を包含するものとする。加えて、例えば、「 $C_{1-6}$ アルキル」または「 $C_{1-6}$ アルキル」は1～6個の炭素原子を有するアルキルを示す。アルキル基は、非置換とすることができ、あるいは少なくとも1つの水素がもう一つ別の化学基と置き換えられるように置換され得る。例示的なアルキ

50

ル基としては、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル (例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、およびペンチル (例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル) が挙げられるが、これらに限定されない。「C<sub>0</sub>アルキル」または「C<sub>0</sub>アルキレン」が用いられる場合、それは直接結合を示すものとする。「アルキル」はまた、CD<sub>3</sub>などの重水素アルキルも包含する。

#### 【0043】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、1または複数の、好ましくは1~3個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとし、その二重結合は該鎖に沿った任意の安定な点で生じてもよい。例えば、「C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル」または「C<sub>2</sub>-.<sub>6</sub>アルケニル」(またはアルケニレン)は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどの、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>アルケニル基を包含するものとする。

「アルキニル」または「アルキニレン」は、1または複数の、好ましくは1~3個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとし、その三重結合は該鎖に沿った任意の安定な点で生じてもよい。例えば、「C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル」または「C<sub>2</sub>-.<sub>6</sub>アルキニル」(またはアルキニレン)は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキチニルなどの、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、およびC<sub>6</sub>アルキニル基を包含するものとする。

#### 【0044】

「炭素環」、「カルボシクリル」、または「炭素環式残基」は、任意の安定した3員、4員、5員、6員、7員、または8員の単環式または二環式、あるいは7員、8員、9員、10員、11員、12員、または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味するものとし、そのいずれもが飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。かかるカルボシクリルの例として、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。上記されるように、架橋環もカルボシクリル(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)の定義に含まれる。架橋環は、1または複数の炭素原子が2つの隣接しない炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意されたい。環が架橋される場合、環について列挙される置換基はまた、架橋上に存在してもよい。「カルボシクリル」なる語が用いられる場合、それは「アリアル」、「シクロアルキル」、「スピロシクロアルキル」を包含するものとする。好ましいカルボシクリルは、特記されない限り、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、フェニル、およびインダニルである。

#### 【0045】

「シクロアルキル」は、単環式、二環式または多環式環系を含む、環化アルキル基を意味するものとする。「C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル」または「C<sub>3</sub>-.<sub>7</sub>シクロアルキル」はC<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、およびC<sub>7</sub>シクロアルキル基を包含するものとする。単環式シクロアルキルの非限定的な例として、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、シクロヘブチルおよびシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルの非限定的な例として、1-デカリニル、ノルボルニルおよびアダマンチルが挙げられる。

「スピロシクロアルキル」は、両方の環が単一の原子を介して接続されている、炭化水素二環式環系を意味するものとする。環の大きさおよび性質は異なるものとしてでき、大きさおよび性質が同じとすることもできる。例として、スピロペンタン、スピロヘ

10

20

30

40

50

キサソ、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、またはスピロデカンが挙げられる。

【0046】

「二環式カルボシクリル」または「二環式炭素環基」は、2つの縮合環を含有し、炭素原子からなる、安定した9または10員の炭素環式環系を意味するものとする。2つの縮合環のうち、1つの環は別の環に縮合したベンゾ環であり、その別の環は、飽和、部分不飽和、または不飽和である、5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は、安定した構造をもたらす任意の炭素原子でそのペンダント基に結合していてもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例として、限定されないが、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、およびインダニルが挙げられる。

10

【0047】

「アリール」基は、例えば、フェニル、ナフチル、およびフェナントラニルを含む、単環式または多環式芳香族炭化水素をいう。アリール部分は周知であり、例えば、Lewis, R.J.編、Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)。

「ベンジル」は、水素原子の1つがフェニル基で置換されているメチル基を意味するものであり、ここで該フェニル基は、所望により、1~5個の基、好ましくは1~3個の基で置換されてもよい。

【0048】

「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式環」は、飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和であって、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含有する、安定した3員、4員、5員、6員、または7員の単環式または二環式の、あるいは7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員、または14員の多環式ヘテロ環式環を意味するものとし、ここで、上記したヘテロ環式環のいずれかがベンゼン環に縮合しているいずれの多環式基も含むものとする。窒素および硫黄ヘテロ原子は、所望により、酸化されてもよい(すなわち、

20

【化28】

N→O

30

およびS(O)<sub>p</sub>であり、ここでpは0、1または2である)。窒素原子は置換されていても、いなくてもよい(すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義するとすれば、Hまたはもう一つ別の置換基である)。ヘテロ環式環は、安定した構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基と結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素上または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロシクリルにある窒素は、所望により、四級化されてもよい。ヘテロシクリル中にあるSおよびO原子の総数が1を超える場合、その時にはこれらのヘテロ原子は互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロシクリル中にあるSおよびO原子の総数は多くても1であることが好ましい。架橋環もヘテロシクリルの定義に含まれる。「ヘテロシクリル」なる語が使用される場合、ヘテロアリールを含むものとする。

40

【0049】

ヘテロシクリルの例として、限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イ

50

ソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペルイミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、ペペリドニル、4-ペペリドニル、ペペロニル、フテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、およびキサントニルが挙げられる。また、上記のヘテロシクリルを含有する縮合環およびスピロ化合物も含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【0050】

「二環式ヘテロサイクル」、「二環式ヘテロシクリル」または「二環式ヘテロ環基」は、2つの縮合環を含有し、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなる、安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2つの縮合環のうちの1つの環は、5員のヘテロアリアル環、6員のヘテロアリアル環またはベンゾ環からなる5員または6員の単環式芳香族環であり、各々が第2の環に縮合している。第2の環は、飽和、部分的に不飽和、不飽和であって、5員のヘテロシクリル、6員のヘテロシクリルまたはカルボシクリルからなる5員または6員の多環式環である（ただし、第2の環がカルボシクリルである場合、第1の環はベンゾ以外の環である）。

#### 【0051】

二環式ヘテロ環基は安定した構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合していてもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素上または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロシクリル中にあるSおよびO原子の総数が1を超える場合、その時にはこれらのヘテロ原子は互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロシクリル中にあるSおよびO原子の総数は多くても1であることが好ましい。

#### 【0052】

二環式ヘテロ環基の例は、限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル、および1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニルである。

#### 【0053】

「ヘテロアリアル」は、硫黄、酸素または窒素などの少なくとも1個のヘテロ原子の環員を含む、安定した単環式および多環式の芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリアル基には、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリ

ル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアジアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサンが含まれる。ヘテロアリアル基は置換されているか、されていないかである。窒素原子は置換されているか、いないかである（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義するとすれば、Hまたはもう一つ別の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は、所望により、酸化されてもよい（すなわち、

【化29】

$N \rightarrow O$

10

および $S(O)_p$ であり、ここでpは0、1または2である）。

【0054】

本明細書に言及される場合、「置換される」なる語は、少なくとも1つの水素原子が水素以外の基で置換されることを意味する：ただし、正常な原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらすことを条件とする。置換基がケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、その時には原子上の2個の水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環系（例えば、炭素環式環系またはヘテロ環式環系）がカルボニル基または二重結合で置換されている場合、カルボニル基または二重結合は環の一部である（すなわち、環内にある）ものとする。本明細書にて使用される場合、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、または $N=N$ ）である。

20

【0055】

本発明の化合物上に窒素原子（例えば、アミン）がある場合には、これらは酸化剤（例えば、 $mCPBA$ および/または過酸化水素）で処理することによりN-オキシドに変換し、本発明の他の化合物を得ることができる。かくして、表示かつ請求される窒素原子は、表示される窒素と、そのN-オキシド

【化30】

$(N \rightarrow O)$

30

誘導体の両方に及ぶと考えられる。

【0056】

任意の可変基が化合物のいずれかの構成要素または式中に複数回出現する場合、各出現でのその定義は他のすべての出現でのその定義から独立している。かくして、例えば、基が0~3個のR基で置換されていると示されている場合、その時には、該基は、所望により、3個までのR基で置換されてもよく、各出現で、RはRの定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

【0057】

置換基との結合が環での2個の原子を連結する結合を横切って示される場合、その時にはかかる置換基は環上のいずれの原子と結合していてもよい。置換基が、かかる置換基が所定の式の化合物の残りの部分に結合している原子を示すことなく、記載されている場合、その時にはかかる置換基はそのような置換基のいずれの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

40

【0058】

本発明は化合物のすべての医薬的に許容される塩の形態を包含する。医薬的に許容される塩は、対イオンが化合物の生理学的活性または毒性に有意に寄与せず、それ自体が薬学的均等物として作用する、塩である。これらの塩は、一般的な有機技術に従い、市販の試薬を利用して製造され得る。アニオン型塩のいくつかの形態には、アセテート、アシスト

50

レート、ベシレート、プロミド、クロリド、シトレート、フマレート、グルコウロネート、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロヨーダイド、ヨーダイド、ラクテート、マレエート、メシレート、ニトレート、パモエート、ホスフェート、スクシネート、サルフェート、タートレート、トシレート。およびキシノホエートが含まれる。カチオン型塩のいくつかの形態には、アンモニウム、アルミニウム、パンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛が含まれる。

**【0059】**

明細書および添付した特許請求の範囲を通して、所定の化学式または化学名は、異性体が存在する場合には、そのようなすべての立体異性体および光学異性体ならびにラセミ体を包含する。特記されない限り、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体は本発明の範囲内にある。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。「エナンチオマー」なる語は、互いの鏡像であり、重なり合わせることのできない、一对の分子種の一方をいう。「ジアステレオマー」なる語は、鏡像でない、立体異性体をいう。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」なる語は、等モル量の2種のエナンチオマー種からなる組成物をいい、ここで該組成物は光学活性を欠いている。

10

**【0060】**

本発明は、化合物の互変異性体、アトロプ異性体および回転異性体のすべてを包含する。  
本発明の化合物を製造するのに使用されるすべての方法、およびその途中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。

20

「R」および「S」なる記号は、キラル炭素原子の回りの置換基の配置を表す。異性体記述子「R」および「S」は、本明細書にて記載される場合に、コア分子に対する原子配置を示すために使用され、文献（IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)）にて定義されるように使用されるものとする。

**【0061】**

「キラル」なる語は、一の分子をその鏡像と重ね合わせることが不可能とする、該分子の構造的特徴をいう。「ホモキラル」なる語はエナンチオマー的に純粋である状態をいう。「光学活性」なる語は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏光面を回転させる角度をいう。

30

**【0062】**

本発明は化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体には、原子番号は同じであるが、質量数の異なる、それらの原子が含まれる。一例として、限定するものではないが、水素の同位体は重水素および三重水素を包含する。炭素の同位体は<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cを包含する。本発明の同位体標識された化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術によって、または他の方法にて利用される非標識の試薬の代わりに同位体で適切に標識された試薬を用いる、本明細書に記載の方法と類似する方法によって製造され得る。かかる化合物は、例えば、生物学的活性を決定するにおいて標体または試薬として、種々の使用の可能性があり得る。安定した同位体の場合には、かかる化合物は、生物学的、薬理的、または薬物動態学的特性を有利に修飾する可能性があり得る。

40

**【0063】**

明細書および添付した特許請求の範囲を通して、所定の化学式または化学名は、すべての立体異性体および光学異性体ならびにかかる異性体が存在するとした場合にそのラセミ体を包含するであろう。特記されない限り、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ形態は本発明の範囲内にある。C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も化合物にて存在することができ、かかる安定した異性体はすべて本発明に含まれるものとする。本発明の化合物のシス-およびトランス-（またはE-およびZ-）幾何異性体が記載されており、それは異性体の混合物として、ま

50

たは分離した異性体として単離され得る。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性な形態はラセミ形態を分割することによって、または光学活性な出発材料から合成することによって製造され得る。本発明の化合物および本明細書にて製造される中間体を製造するのに使用されるすべての方法は、本発明の一部を形成すると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造される場合、該生成物は、従来の方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは分別晶析によって分離されてもよい。方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩のいずれかの形態にて得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の両方の形態は本発明の範囲内にある。望むならば、化合物の一の形態をもう一つ別の形態に変換できる。遊離塩基または酸は塩に変換でき；塩は遊離化合物またはもう一つ別の塩に変換でき；本発明の異性化合物の混合物は個々の異性体に分離できる。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が分子の他の部分に移され、分子の原子間の化学結合が結果として転位されている、複数の互変形態にて存在してもよい。互変異性形態は、それらが存在する限り、本発明の範囲内に含まれると理解すべきである。

10

20

30

40

50

#### 【0064】

「立体異性体」なる語は、構成が同じであるが、それらの原子の配置が空間にて異なる、異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。「エナンチオマー」なる語は、相互に鏡像であり、重なり合わない一对の分子種の一方をいう。「ジアステレオマー」なる語は、鏡像でない、立体異性体をいう。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」なる語は、2つのエナンチオマー種が等モル量で構成される組成物をい

い、ここで該組成物は光学活性を欠く。

#### 【0065】

##### 生物学的方法

##### R X F P 1 環状アデノシンーリン酸 ( c A M P ) アッセイ

ヒト胚性腎細胞 293 ( H E K 2 9 3 細胞 ) およびヒト R X F P 1 を安定して発現する H E K 2 9 3 細胞を、10%の適格性のある F B S、および 300 μ g / m l のヒグロマイシン ( Life Technologies ) を添加した M E M 培地にて培養した。細胞を解離させ、アッセイ緩衝液に懸濁させた。アッセイ緩衝液は、20 m M H E P E S、0.05 % B S A、および 0.5 m M I B M X を含有する H B S S 緩衝液 ( カルシウムとマグネシウムとを含む ) であった。細胞 ( ヒト R X F P 1 を安定して発現する H E K 2 9 3 細胞ではウェルにつき 1500 個の細胞とするのを除き、ウェルにつき 3000 個の細胞 ) を 384 ウェルのプロキシプレート ( Proxiplates ) ( Perkin-Elmer ) に加えた。細胞を D M S O 中試験化合物 ( 2 % 最終 ) を用いて 0.010 n M から 50 μ M の範囲にて最終濃度で直ちに処理した。細胞を室温で 30 分間にわたってインキュベートした。細胞内 c A M P のレベルを、H T R F H i R a n g e c A M P アッセイ試薬キット ( Cisbio ) を用い、メーカーの指示に従って、測定した。クリプテート結合抗 - c A M P および d 2 蛍光標識 c A M P の溶液を、供給されている溶解緩衝液で別々に製造した。反応の終了後、細胞を等容量の d 2 - c A M P 溶液および抗 - c A M P 溶液で溶解させた。室温で 1 時間にわたってインキュベートした後、Envision ( Perkin-Elmer ) を用い、400 n m の励起波長と、590 n m および 665 n m のデュアル発光波長とで時間分解蛍光強度を測定した。検量線は、2.7 μ M ~ 0.1 p M の範囲にある濃度で、外部 c A M P 標体を用い、665 n m の発光の蛍光強度と、590 n m の発光の蛍光強度との割合を c A M P 濃度に対してプロットすることによって作成した。次に、c A M P レベルを化合物濃度に対してプロットして 4 パラメトリックロジスティック方程式に当て嵌めることにより、c A M P 産生を阻害する化合物の効能と活性を測定した。

#### 【0066】

下記に開示の実施例を、上記のヒト R X F P 1 ( h R X F P 1 ) H E K 2 9 3 c A M P アッセイにて試験し、アゴニスト活性のあることが見出された。表 1 には、実施例について測定された h R X F P 1 H E K 2 9 3 c A M P アッセイにおける E C 5 0 値を列挙する。

【表 1】

実施例	cAMP hRXFP1 HEK293 アッセイ EC <sub>50</sub> (nM)
1	631
2	2010
3	350
4	375
5	150
6	349
7	661
8	2020
9	2380
10	111
11	2540
12	2130
13	87
14	135
15	1560
16	677
17	10.3
18	311
19	1010
20	954
21	363
22	0.5

10

20

30

40

50

【表 2】

23	3100
24	3360
25	3.8
26	153
27	1720
28	48.7
29	1340
30	2540
31	3280
32	718
33	216
34	850
35	794
36	244
37	158
38	194
39	2800
40	220
42	467
44	3740
45	975
46	295
47	1060
48	58.4
49	617

10

20

30

40

50

【表 3】

5 0	4 5 9
5 1	1 3 8 0
5 2	1 6 6
5 3	7 1. 0
5 4	3 0 6
5 5	3 2 0
5 6	9. 5
5 7	6 3 6
5 8	6 1 2
5 9	2 1 6
6 0	7 4 3
6 1	5 9 9
6 2	1 4 6 0
6 3	2 0 6 0
6 4	2 9 3
6 5	6 6 2
6 6	8 9 7
6 7	1 2 9 0
6 8	1 0 8 0
6 9	7 6 0
7 0	4 6. 8
7 1	2 7 1 0
7 2	4 3 1 0
7 3	1 0 4 0

10

20

30

40

50

【表 4】

74	3370
75	420
76	498
77	469
78	835
79	390
80	237
81	203
82	978
83	608
84	226
85	1110
86	1150
87	1160
88	1540
89	2180
90	1580
91	95.8
92	165
93	48.4
94	245
95	870
96	324
97	607

10

20

30

40

50

【表 5】

98	186
99	1370
100	2010
101	4420
102	2230
103	690
104	277
105	149
106	248
107	918
108	1430
109	509
110	144
111	28.3
112	593
114	22.5
115	98.0
116	650
117	131
118	255
119	282
120	228
121	111
122	41.8

10

20

30

40

50

【表 6】

1 2 3	2 3 6
1 2 4	5 6 0
1 2 7	2 5 4
1 2 8	2 3 7
1 2 9	4 4 4
1 3 0	2 7 9
1 3 1	5 1. 2
1 3 2	1 3 5
1 3 3	8 7 6
1 3 4	6 3 4
1 3 5	4 8 8
1 3 6	5 1 4
1 3 7	5 9 1
1 3 8	2 1 3
1 3 9	7 2. 6
1 4 0	9 7. 9
1 4 1	4 0 0
1 4 2	6 1 9
1 4 3	1 5 4 0
1 4 4	1 4 3 0
1 4 5	1, 6 5 0
1 4 6	1, 1 0 0
1 4 7	1, 4 3 0
1 4 8	2, 2 4 0

10

20

30

40

50

【表 7】

1 4 9	1, 2 0 0
1 5 0	2 2 8
1 5 1	2 0 8
1 5 2	6 1 3
1 5 3	3 1 4
1 5 4	5 5 3
1 5 5	9 0 2
1 5 6	2, 1 8 0
1 5 7	1, 0 4 0
1 5 8	2 9. 8
1 5 9	1 9 9
1 6 0	2, 3 0 0
1 6 1	4, 9 4 0
1 6 2	2 9 2
1 6 3	6 6 2
1 6 4	8 6 5
1 6 5	3, 0 5 0
1 6 6	1, 6 3 0
1 6 7	4 0 0
1 6 8	1 7 6
1 6 9	2, 2 5 0
1 7 0	1, 1 0 0
1 7 1	9. 1
1 7 2	7 0 1

10

20

30

40

50

【表 8】

173	179
174	405
175	374
176	279
177	147
178	5.2
179	179
180	145
181	544
182	357
183	823
184	349
185	736
186	102
187	328
188	772
189	491
190	689
191	346
192	889
193	300
194	746
195	910
196	70.0

10

20

30

40

50

【表 9】

197	450
199	690
200	400
201	320
202	1010
203	36.1
204	1,170
205	1,100
206	2,080
207	1,460
208	1,480
209	1,480
210	1,930
211	2,770
212	3,330
213	3,360
214	2,150
215	1,430
216	3,490
217	2,290
218	1,130
219	1,140
220	2,530
221	1,100

10

20

30

40

50

【表 1 0】

2 2 2	1, 6 1 0
2 2 3	1, 2 5 0
2 2 4	3, 5 8 0
2 2 5	1, 0 6 0
2 2 6	1, 7 6 0
2 2 7	1, 2 8 0
2 2 8	1, 5 4 0
2 2 9	2, 5 7 0
2 3 0	1, 4 0 0
2 3 1	1, 6 8 0
2 3 2	4, 8 4 0
2 3 3	4, 6 5 0
2 3 4	1, 3 4 0
2 3 5	1, 5 0 0
2 3 6	1, 3 9 0
2 3 7	3, 7 7 0
2 3 8	1, 4 0 0
2 3 9	2, 1 0 0
2 4 0	3, 3 0 0
2 4 1	3 9 0 0
2 4 2	9. 8
2 4 3	1 0 5 0
2 4 4	3 6 0
2 4 5	4 6 3

10

20

30

40

50

【表 1 1】

2 4 6	7 2 4
2 4 7	5 3 1
2 4 8	5 4 5
2 4 9	3 7 0 0
2 5 0	2 8 0
2 5 1	2 2 2
2 5 3	1 9 2
2 5 4	1 0 2 0
2 5 5	4 9 8
2 5 6	2 3 9
2 5 7	1 6 6
2 5 8	6 7 3
2 5 9	3 6 4
2 6 0	1 3 1 0
2 6 1	9 0 . 7
2 6 2	7 2 3
2 6 3	1 2 2
2 6 4	3 1 4 0
2 6 5	1, 1 4 0
2 6 6	2, 4 1 0
2 6 7	3, 1 3 0
2 6 8	4 . 9
2 6 9	7 3 7
2 7 0	5 3 2

10

20

30

40

50

【表 1 2】

271	379
272	900
273	857
274	278
275	440
276	204
277	398
278	408
279	582
280	44.1
281	95.1
282	9.6
283	1,120
284	1,300
285	1,860
286	5000
287	1,260
288	4,260
289	2,050
290	1,410

10

20

30

## 【0067】

## 医薬組成物および使用方法

式(I)の化合物はRXFP1受容体アゴニストであり、心不全、線維化疾患、ならびに肺疾患(例えば、特発性肺線維症)、腎疾患(例えば、慢性腎疾患)、または肝疾患(例えば、非アルコール性脂肪肝炎、および門脈圧亢進症)などの関連疾患等の医学的適応症の治療にて用途を見出し得る。

40

## 【0068】

本発明のもう一つ別の態様は、式(I)の化合物と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物にある。

本発明のもう一つ別の態様は、リラキシン関連障害を治療するための式(I)の化合物と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物にある。

本発明のもう一つ別の態様は、効果的な量の式(I)の化合物を投与することを含む、リラキシンと関連する疾患を治療する方法にある。

50

## 【0069】

本発明のもう一つ別の態様は、心血管疾患を治療する方法であって、それを必要とする患者に効果的な量の式(Ⅰ)の化合物を投与することを含む、方法にある。

本発明のもう一つ別の態様は、心不全を治療する方法であって、それを必要とする患者に効果的な量の式(Ⅰ)の化合物を投与することを含む、方法にある。

本発明のもう一つ別の態様は、線維症を治療する方法であって、それを必要とする患者に治療的に効果的な量の式(Ⅰ)の化合物を投与することを含む、方法にある。

## 【0070】

本発明のもう一つ別の態様は、線維症に付随する疾患を治療する方法であって、それを必要とする患者に治療的に効果的な量の式(Ⅰ)の化合物を投与することを含む、方法にある。 10

本発明のもう一つ別の態様は、腎不全を治療または予防する方法であって、それを必要とする患者に治療的に効果的な量の式(Ⅰ)の化合物を投与することを含む、方法にある。

本発明のもう一つ別の態様は、腎機能の改善、安定化または回復を必要とする患者にてその機能を改善、安定化または回復させる方法であって、治療的に効果的な量の式(Ⅰ)の化合物を該患者に投与することを含む、方法にある。

## 【0071】

特記されない限り、以下の用語は記載の意味を有する。

「患者」または「対象」なる語は、この分野の当業者によって置換されるように、R X F P 1 アゴニストを用いる治療から利益を受け得る可能性のある、任意のヒトまたはヒト以外の生体をいう。例示的な対象には、心血管疾患の危険因子を有するいずれの年齢のヒトも含まれる。一般的な危険因子には、限定されないが、年齢、性別、体重、家族歴、睡眠時無呼吸、アルコールまたはタバコの使用、身体的不活動、不整脈、または黒色表皮腫、高血圧、脂質異常症、または多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)などのインスリン耐性の徴候が挙げられる。 20

## 【0072】

「治療する」または「治療」は、この分野の当業者によって理解されるように、病態の治療に及び、以下：(a)病態を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること；(b)病態を緩和すること、すなわち、病態の退行を生じさせること；および/または(c)哺乳動物にて、特にかかる哺乳動物が病態に罹患する素因を有するが、まだそうだと診断されていない時に、その疾患を発症するのを防止することを含む。 30

## 【0073】

「予防する」または「予防」は、この分野の当業者によって理解されるように、臨床的病態の発生する確率を減少させることを目的とした亜臨床的病態の予防的治療(すなわち、予防および/またはリスク軽減)に及ぶ。患者は、一般集団と比べて、臨床的病態に罹患するリスクを増大させるのが知られている因子に基づいて、予防的治療のために選択される。「予防」療法は、(a)一次予防および(b)二次予防に分けることができる。一次予防は、未だに臨床的病態を呈していない対象での治療と定義され、それに対して二次予防は、同じまたは類似する臨床的病態の二次的な発症を予防することとして定義される。 40

「リスク軽減」または「リスクを減らす」は、臨床的病態の発症率を下げる療法に及ぶ。一次および二次予防療法は、それ自体が、リスク軽減の例である。

## 【0074】

「治療的に効果的な量」は、この分野の当業者によって理解されるように、障害を治療するために単独で、または他の薬剤と組み合わせて投与された場合に効果的である、本発明の化合物の量を含むものとする。組み合わせに適用される場合、該用語は、組み合わせで、連続して、または同時に投与されるいずれであっても、予防的または治療的効果をもたらす、活性成分を組み合わせた量をいう。

## 【0075】

「心血管系の障害」または「心血管障害」には、例えば、以下の障害：高血圧症(高い 50

血圧)、末梢血管および心血管障害、冠状動脈性心疾患、安定および不安定狭心症、心臓発作、心筋不全、異常な心臓リズム(または不整脈)、持続的虚血性機能不全(「冬眠心筋」)、一時的虚血後機能不全(「気絶心筋」)、心不全、末梢血流の障害、急性冠状動脈症候群、心不全、心筋疾患(心筋症)、心筋梗塞および血管の病気(血管疾患)が含まれる。

【0076】

「心不全」には、心不全の急性および慢性の両方の症状、ならびに進行性心不全、急性心不全後の心臓-腎臓症候群、腎機能障害を伴う心不全、慢性心不全、駆出率が中程度の慢性心不全(HFmEF)、代償性心不全、非代償性心不全、右心不全、左心不全、グローバル不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心損傷に付随する心不全、心臓弁膜症、心臓弁膜症に付随する心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄症、兵動脈弁閉鎖不全症、複合型心臓弁障害に付随する心不全、心筋炎症(心筋炎)、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心臓貯蔵障害に付随する心不全、拡張期心不全、収縮期心不全、急性期の悪化している心不全、駆出率が保たれた心不全(HFpEF)、駆出率が低下した心不全(HFrEF)、駆出率が低下した慢性心不全(HFrEF)、駆出率が保たれた慢性心不全(HFpEF)、心筋リモデリング後の狭窄症、高血圧、肺高血圧および肺動脈高血圧などのより特異的な型または関連する型の疾患が含まれる。

【0077】

「線維性障害」は、とりわけ、以下の疾患および障害:肝線維症、肝硬変、NASH、肺線維症、心筋線維症、心内膜線維症、腎症、糸球体腎炎、間質性腎線維症、糖尿病に起因する線維性障害、骨髄線維症および類似する線維性障害、強皮症モルフェア、ケロイド、肥厚性瘢痕(外科手術の後でも)、母斑、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症および結合組織の障害(例えば、サルコイドーシス)を含む、線維形成によって特徴付けられる疾患および障害を包含する。

リラキシン関連障害には、限定されないが、心臓血管系の障害および線維形成障害が含まれる。

【0078】

本発明の化合物は、任意の適切な手段、例えば、経口的には、錠剤、カプセル(その各々は、徐放性または時間放出性製剤を含む)、ピル、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液(ナノ懸濁液、マイクロ懸濁液、噴霧乾燥分散液)、シロップ、およびエマルジョンなどの手段;舌下的手段;パッカルの手段;非経口的には、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または注入技法による(例えば、滅菌注射可能な水性または非水性溶液または懸濁液として)などの手段;経鼻的には、吸入スプレーによるなどの鼻腔膜への投与を含む手段;局所的には、クリームまたは軟膏の形態でのような手段;あるいは経直腸的には、坐剤の形態でのような手段によって投与され得る。該化合物は単独で投与され得るが、一般には、選択される投与経路および標準的な薬務を基礎として選択される医薬用担体と一緒に投与されるであろう。

【0079】

「医薬組成物」は、本発明の化合物と、少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体とを組み合わせる含む、組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、投与様式および剤形の特性に応じて、すなわち、希釈剤、保存剤、充填剤、流動調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、沈殿防止剤、甘未剤、香味剤、香料、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤などのアジュバント、賦形剤またはビヒクルを含め、生物学的に活性な薬剤を動物に、特に哺乳動物に送達するための当該分野にて一般的に許容される媒体をいう。

【0080】

医薬的に許容される担体は、当業者の視野の範囲に十分に入る多くの因子に従って処方される。これらの因子は、限定されないが、製剤化される活性剤の型および性質;薬剤含有の組成物が投与される予定の対象;組成物の投与を意図する経路;および標的とされる

10

20

30

40

50

治療適応症を包含する。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに種々の固体および半固体の剤形を包含する。かかる担体は、活性剤に加えて、多くの異なる成分および添加剤を含めることができ、かかる付加的な成分は種々の理由で、例えば、当業者に周知の、活性剤、結合剤等の安定化を理由として製剤中に配合される。適切な医薬的に許容される担体、およびその選択に関する因子の記載は、例えば、Allen, L.V.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)などの様々な容易に入手可能な供給源に記載されている。

#### 【0081】

本発明の化合物の投与レジメンは、もちろん、特定の薬剤の薬理学的特性、ならびにその投与様式および経路；レシピエントの種類、年齢、性別、健康状態、病状、および体重；徴候の性質および程度；同時治療の種類；治療の頻度；投与経路；患者の腎臓および肝臓の機能；および所望する効果などの既知の因子に応じて変化するのである。 10

#### 【0082】

一般的な指針によれば、各活性成分の一日当たりの経口投与量は、指示される効果を得るのに使用される場合、一日当たり約0.01～約5000mgの間の範囲に、好ましくは一日当たり約0.1～約1000mgの間の範囲に、最も好ましくは一日当たり約0.1～約250mgの間の範囲にあるであろう。静脈内投与では、最も好ましい用量は、定速点滴で約0.01～約10mg/kg/分の範囲にあるであろう。本発明の化合物は一日に1回の用量で投与されてもよく、あるいは一日の総投与量を一日2回、3回または4回の分割用量で投与されてもよい。 20

#### 【0083】

化合物は、典型的には、意図する投与形態、例えば、経口用錠剤、カプセル、エリキシル、およびシロップに関して適切に選択され、従来の製薬慣行と一致する、適切な医薬用希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書にて総称して医薬用担体と称される）と混和して投与される。

#### 【0084】

投与に適した剤形（医薬組成物）は、投与単位当たり約1ミリグラム～約2000ミリグラムの活性成分を含有してもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、組成物の総重量に基づいて、通常、約0.1重量% - 95重量%の量で配合されるであろう。経口投与用の典型的なカプセルは、本発明の少なくとも1つの化合物（250mg）、ラクトース（75mg）、およびステアリン酸マグネシウム（15mg）を含有する。混合物を60メッシュの篩に通し、No.1ゼラチンカプセルに充填する。典型的な注射剤は、本発明の少なくとも1つの化合物（250mg）を無菌状態でバイアルに入れ、無菌状態で凍結乾燥させて密封することにより製造される。使用時には、バイアルの中身を2mLの生理食塩水と混合し、注射可能な製剤を製造する。 30

#### 【0085】

本発明の化合物は、抗アテローム性動脈硬化症剤、抗脂血症剤、抗糖尿病剤、抗高血糖剤、抗高インスリン血症剤、抗血栓剤、抗網膜症剤、抗神経障害剤、抗腎障害剤、抗虚血剤、抗高血圧剤、抗肥満剤、抗高脂血症剤、抗高トリグリセリド血症剤、抗高コレステロール血症剤、抗再狭窄剤、抗膵臓剤、脂質低下剤、食欲不振剤、記憶増強剤、抗認知症剤、認知促進剤、食欲抑制剤、心不全治療剤、末梢動脈疾患治療剤、悪性腫瘍治療剤、および抗炎症剤を含め、疾患または障害の治療に有用な他の適切な治療剤と組み合わせて利用され得る。 40

#### 【0086】

さらなる治療剤には、ACE阻害剤、 $\alpha$ -遮断剤、利尿剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、リアノジン受容体モジュレーター、SERCA2aアクチベーター、レニン阻害剤、カルシウムチャンネル遮断剤、アデノシンA1受容体アゴニスト、部分アデノシンA1受容体、ドーパミン $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、細胞シグナル伝達経路を選択するためにアゴニスト作用にバイアスを 50

付したアンジオテンシン I I 受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストとネプリライシン酵素阻害剤との組み合わせ、ネプリライシン酵素阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、ミオシン ATPase 活性化剤、rho-キナーゼ 1 阻害剤、rho-キナーゼ 2 阻害剤、アペリン受容体アゴニスト、ニトロキシル供与性化合物、カルシウム依存性キナーゼ I I 阻害剤、抗線維形成剤、ガレクチン - 3 阻害剤、バソプレシン受容体アンタゴニスト、FPR2 受容体モジュレーター、ナトリウム利尿ペプチド受容体アゴニスト、一過性受容体電位パニロイド - 4 チャネル遮断剤、抗不整脈剤、仮の (I<sub>f</sub>) 「ファニー電流」チャネル遮断剤、ニトレート、ジギタリス化合物、強心剤および - 受容体アゴニスト、細胞膜再封鎖剤、例えば、ポロキサマー 188、抗高脂血症剤、血漿中 HDL - 上昇剤、抗高コレステロール血症剤、コレステロール生合成阻害剤 (HMG CoA 還元酵素阻害剤)、LXRアゴニスト、FXRアゴニスト、プロブコール、ラロキシフェン、ニコチン酸、ナイアシンアミド、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸封鎖剤、アニオン交換樹脂、四級アミン、コレスチルアミン、コレスチポール、低密度リポタンパク質受容体誘導剤、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、ゲムフィブリゾール、ビタミン B6、ビタミン B12、抗酸化ビタミン、抗糖尿病剤、血小板凝集阻害剤、フィブリノゲン受容体アンタゴニスト、アスピリンおよびフィブリン酸誘導体、PCSK9 阻害剤、アスピリン、および P2Y12 阻害剤、例えば、クロピドグレルが含まれてもよい。

10

#### 【0087】

さらなる治療剤にはまた、ニンテダニブ、ピルフェニドン、LPA1アンタゴニスト、LPA1受容体アンタゴニスト、GLP1アナログ、トラロキヌカブ (IL-13、AstraZeneca製)、ピスモデギブ (ヘッジホッグアンタゴニスト、Roche製)、PRM-151 (ペントラキシン-2、TGFβ-1、Promedior製)、SAR-156597 (二特異性 Mab IL-4 & IL-13、Sanofi製)、シムツズマブ (抗リシロキシダーゼ様 2 (抗 LOXL2) 抗体、Gilead製)、CKD-942、PTL-202 (PDE 阻害剤 / ペントキシフィリン / NAC 経口用制御放出剤、Pacific Ther. 製)、オミパリシブ (経口用 PI3K / mTOR 阻害剤、GSK製)、IW-001 (経口用溶液、ウシV型コラーゲン修飾、ImmuneWorks製)、STX-100 (インテグリンアルファV / ベータ-6 アント、Stromedix/Biogen製)、アクチムン (IFNガンマ)、PC-SOD (ミジスマーゼ; 吸入剤、LTT Bio-Pharma/CKD Pharm製)、レプリキズマブ (抗-IL-13 SC ヒト化 mAb、Roche製)、AQX-1125 (SHIP1 アクチベータ、Aquinox製)、CC-539 (JNK 阻害剤、Celgene製)、FG-3019 (FibroGen製)、SAR-100842 (Sanofi製)、およびオベチコール酸 (OCA または INT-747、Intercept製) を含めることもできる。

20

30

#### 【0088】

上記の他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて利用される場合に、例えば、上記した特許にあるように、Physicians' Desk Referenceにて示されるそれらの量で、あるいはそうでなければ当業者によって決定される量で使用されてもよい。

#### 【0089】

特に、単一の投与単位として提供される場合、組み合わせた活性成分の間で化学的相互作用のある可能性が存在する。このために、本発明の化合物と、別の治療剤とが単一の投与単位中にて組み合わされる場合には、その活性成分は単一の投与単位にて組み合わされるのであるが、活性成分間での物理的接触が最小となる (すなわち、縮小する) ようにそれらは製剤化される。例えば、活性成分の1つを腸溶コーティングしてもよい。活性成分の1つを腸溶コーティングすることで、組み合わされた活性成分の間の接触を最小とすることができるだけでなく、これらの成分の一方が胃で放出されずに、むしろ腸で放出されるように、これらの成分の一方を消化管で放出するように調節することも可能である。また、活性成分の一方を、消化管全体を介する徐放性に影響を及ぼし、さらに組み合わされた活性成分の間の物理的接触を最小とするのに供する、材料でコーティングしてもよい。さらには、徐放性成分を、この成分の放出が腸でのみ起こるように、さらに腸溶コーティ

40

50

ングすることもできる。さらにもう一つ別の解決方法は、活性成分をさらに分離するために、一方の成分を徐放性および/または腸溶性ポリマーでコーティングし、他方の成分も低粘度のグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）または当該分野にて公知の他の適切な材料などのポリマーでコーティングする、組み合わせの生成物に製剤化することにも関与するであろう。ポリマーコーティングは他の成分との相互作用に対してさらなる障壁を形成するのに供する。

#### 【0090】

本発明の化合物はまた、RXFP1の関与する試験またはアッセイにおいて、標体または対照の化合物として、例えば、品質の標体または対照として有用である。かかる化合物は、例えば、RXFP1の関与する医薬の研究にて用いるための市販のキットにて提供されてもよい。例えば、本発明の化合物は、その既知の活性を未知の活性の化合物と比較するためにアッセイにて対照として使用され得る。これにより、該アッセイが適切に行われたことを、実験の研究者は確認でき、特に試験化合物が対照となる化合物の誘導体であった場合に、比較する根拠が提供される。新たなアッセイまたはプロトコルを開発する場合には、本発明に係る化合物を用いてその有効性を試験することができる。本発明の化合物はまた、RXFP1の関与する診断アッセイにて使用することもできる。

10

#### 【0091】

本発明はまた製品をも包含する。本明細書にて使用される場合、製品はキットおよびパッケージを含むが、それらに限定されるものではない。本発明の製品は、(a)第1の容器；(b)第1の容器内に入れられた医薬組成物であって、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療剤を含む、組成物；および(c)医薬組成物が脂質異常症およびその後遺症の治療に使用され得ることを記載する添付文書を含む。もう一つ別の実施態様において、添付文書には、医薬組成物が脂質異常症およびその後遺症の治療用の第2の治療剤と(上記されるように)組み合わせて使用され得ることが記載される。製品はさらに、(d)第2の容器であって、成分(a)および(b)を第2の容器内に入れ、成分(c)を第2の容器の内側または外側に置く、ところの第2の容器を含み得る。第1および第2の容器の内側に置かれるとは、各容器がその境界内にアイテムを保持することを意味する。

20

#### 【0092】

第1の容器は医薬組成物を保持するために使用される容器である。この容器は、製造し、貯蔵し、および/または個別に/大量に販売するためとすることができる。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、(例えば、クリーム製剤用の)チューブ、あるいは医薬製品を製造、保持、貯蔵または流通させるのに使用される他の任意の容器にも及ぶものとする。

30

#### 【0093】

第2の容器は、第1の容器を保持し、所望により添付文書を保持するために使用される容器である。第2の容器の例として、限定されないが、箱(例えば、段ボール箱またはプラスチック箱)、木枠、カートン、袋(例えば、紙袋またはプラスチック袋)、ポーチおよびサックが挙げられる。添付文書は、テープ、接着剤、ステーブル、またはもう一つ別の取り付け手段を介して第1の容器の外側に物理的に取り付けることができ、あるいは何らかの物理的手段で第1の容器に取り付けることもなく第2の容器の内側に留めることもできる。あるいはまた、添付文書を第2の容器の外側に位置付ける。第2の容器の外側に位置付けられる場合、その添付文書はテープ、接着剤、ステーブル、またはもう一つ別の取り付け手段を介して物理的に取り付けられるのが好ましい。あるいはまた、添付文書を、物理的に取り付けられることなく、第2の容器の外側に隣接させることも、外側と接触させることもできる。

40

#### 【0094】

添付文書は、第1の容器の中に位置付けられる医薬組成物に関する情報を記載するラベル、タグ、マーカ等である。記載される情報は、通常、製品を販売する予定の地域を統括する規制機関(例えば、合衆国食品医薬品局)のよって決定されるであろう。添付文書

50

には、医薬組成物が承認されている適応症を具体的に記載するのが好ましい。添付文書は任意の材料で製造されてもよく、その材料で人はその中にまたはその上に含まれる情報を読むことができる。好ましくは、添付文書は、その上に所望の情報が形成されている（例えば、印刷または塗布されている）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、段ボール、ホイール、接着剤を裏打ちした紙またはプラスチック等）である。

#### 【0095】

##### 化学的方法および合成

本発明の化合物は、以下のスキームに記載の方法、および具体的な実施態様のセクションに記載の方法を含む、当該分野にて公知の種々の方法によって製造され得る。合成スキームにて示される構造物の番号および可変基の番号は、特許請求の範囲または明細書の残りの部分での構造物または可変基の番号とは異なっており、混同されるべきではない。スキーム中の可変基はいくつかの本発明の化合物をどのようにして製造するかを説明することだけを意味するものである。

10

#### 【0096】

この分野における任意の合成経路を計画するにおいても一つ別の主として考慮すべきことは、本発明に記載の化合物にて存在する反応性官能基の保護に使用される保護基の賢明な選択であることも理解されるであろう。当業者にとって多数の選択肢を記載する権威ある著書は、Greene, T.W.ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)である。

20

#### 【0097】

略語は、次のように：1回については「1x」と、2回については「2x」と、3回については「3x」と、撰氏については「」と、水性については「aq」と、当量については「eq」または「equiv」と、グラムについては「g」と、ミリグラムについては「mg」と、リットルについては「L」と、ミリリットルについては「mL」と、マイクロリットルについては「 $\mu$ L」と、規定については「N」と、モルについては「M」と、ナノモルについては「nM」と、ピコモルについては「pM」と、モルについては「mol」と、ミリモルについては「mmol」と、分については「min」と、時間については「h」と、室温については「rt」と、保持時間については「RT」と、大気については「atm」と、ポンド毎平方インチについては「psi」と、濃縮については「conc.」と、水性については「aq」と、飽和については「sat.」と、分子量については「MW」と、質量分析については「MS」または「Mass Spec」と、電子噴射イオン質量分析については「ESI」と、液体クロマトグラフィー - 質量分析については「LC-MS」と、高圧液体クロマトグラフィーについては「HPLC」と、逆相HPLCについては「RP HPLC」と、核磁気共鳴分光法については「NMR」と、超臨界流体クロマトグラフィーについては「SFC」と、プロトンについては「 $^1\text{H}$ 」と、デルタについては「 $\delta$ 」と、一重項については「s」と、二重項については「d」と、三重項については「t」と、四重項については「q」と、多重項については「m」と、「広範」については「br」と、ヘルツについては「Hz」と、メガヘルツについては「MHz」と、および「 $\alpha$ 」、「 $\beta$ 」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者に馴染みのある立体化学的呼称である。

30

40

#### 【0098】

50

## 【表 13】

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
B2Pin2	ビス(ピナコラト)ジボロン	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
Boc2O	ジ-tert-ブチルジカルボネート	
BOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート	10
BuLi	ブチリチウム	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
COD	1,5-シクロオクタジエン	
DABAL	ビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザピシクロ [2.2.2]	
-Me3	オクタン アダクツ	
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	20
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DIPA	ジイソプロピルアミン	
DMAP	ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	30
dppf	1,1'-フェロセンジイル-ビス(ジフェニルホスフィン)	
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド・ヘキサフルオロホスフェート)	40

## 【表 1 4】

I P A	イソプロパノール	
i - P r	イソプロピル	
L A H	水素化アルミニウムリチウム	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L i H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
m - C P B A	メタ - クロロペルオキシ安息香酸	
M e O H	メタノール	10
M e	メチル	
M s	メシル	
N B S	N - プロモスクシンイミド	
N C S	N - クロロスクシンイミド	
N M I	1 - メチルイミダゾール	
N I S	N - ヨードスクシンイミド	
O A c	アセテート	20
O t B u	tert - ブトキシド]	
O T f	トリフルオロメタンスルホネート	
P d / C	パラジウム炭素	
R u P h o s	クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジイソプロポキシ	
- P d G 2	- 1 , 1' - ビフェニル) [ 2 - ( 2' - アミノ - 1 , 1' - ビフェニル) ] パラジウム ( I I )	
セレクト	1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアピシクロ [ 2 . 2 . 2 ]	
- フルオル	オクタン・ビス (テトラフルオロボレート)	30
S F C	超臨界流体クロマトグラフィー	
t B u	tert - ブチル	
T C F H	クロロ - N , N , N' , N' - テトラメチルホルムアミジニウム・ ヘキサフルオロホスフェート	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T F A A	トリフルオロ酢酸無水物	40

## 【表 1 5】

T f 2 O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
T H F	テトラヒドロフラン
キサントホス	4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン

## 【 0 0 9 9 】

例示した実施例では、特記されない限り、以下の方法を用いた。中間体および最終生成物の精製は、順相クロマトグラフィーまたは逆相クロマトグラフィーのいずれかを介して 50

実施された。順相クロマトグラフィーは、特記されない限り、ヘキサンとEtOAc、またはDCMとMeOH、あるいは石油エーテルとEtOAcのいずれかの勾配で溶出する、SiO<sub>2</sub>を予め充填したカートリッジを用いて実施された。逆相分取性HPLCはC18カラムを用いてUV220nmで実施するか、あるいは溶媒A(90%水、10%MeOH、0.1%TFA)および溶媒B(10%水、90%MeOH、0.1%TFA)の勾配で、または溶媒A(95%水、5%ACN、0.1%TFA)および溶媒B(5%水、95%ACN、0.1%TFA)の勾配で、または溶媒A(95%水、2%ACN、0.1%HC<sub>2</sub>COOH)および溶媒B(98%ACN、2%水、0.1%HC<sub>2</sub>COOH)の勾配で、または溶媒A(95%水、5%ACN、10mM NH<sub>4</sub>OAc)および溶媒B(98%ACN、2%水、10mM NH<sub>4</sub>OAc)の勾配で、溶媒A(98%水、2%ACN、0.1%NH<sub>4</sub>OH)および溶媒B(98%ACN、2%水、0.1%NH<sub>4</sub>OH)の勾配で溶出する分取性LCMS検出を行った。

10

## 【0100】

実施例の特性評価に利用したLC/MS法を以下に列挙する。

方法A：カラム：エクスブリッジ(XBridge) BEH XP C18(50×2.1)mm、2.5μm；移動相A：5：95 ACN：H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相B：95：5 ACN：H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>OAc；温度：50；勾配：3分間にわたって0～100%Bとする；フロー：1.1mL/分；検出：UV(220nm)

方法B：カラム：エクスブリッジ BEH XP C18(50×2.1)mm、2.5μm；移動相A：5：95 ACN：H<sub>2</sub>O+0.1%TFA；移動相B：95：5 ACN：H<sub>2</sub>O+0.1%TFA；温度：50；勾配：3分間にわたって0～100%Bとする；フロー：1.1mL/分；検出：UV(220nm)

20

方法C：カラム：キネテックス(Kinetex) XB-C18(75×3)mm、2.6μm；移動相A：H<sub>2</sub>O中10mM NH<sub>4</sub>COOH：ACN(98：2)；移動相B：H<sub>2</sub>O中10mM NH<sub>4</sub>COOH：ACN(2：98)；温度：50；勾配：5分間にわたって20～100%Bとする；流速：1.1mL/分；検出：UV(220nm)

方法D：カラム：キネテックス(Kinetix) C18(75×3)mm、2.6μm；移動相A：H<sub>2</sub>O中0.1%HC<sub>2</sub>COOH；移動相B：ACN；勾配：5分間にわたって20～100%Bとする；検出：UV(220nm)

30

方法E：アクイティ(Acquity) UPLC BEH C18(50×3.0)mm、1.7μm；バッファー：H<sub>2</sub>O中10mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相A：バッファー：ACN(95：5)；移動相B：バッファー：ACN(5：95)；勾配%B：2.0分にわたって20～100%とし、100%で2.2分間保持する；流速：0.7mL/分；検出：UV(220nm)

## 【0101】

方法F：カラム：アクイティ UPLC BEH C18(50×3.0)mm、1.7μm；移動相A：5：95 ACN：H<sub>2</sub>O+0.1%TFA；移動相B：95：5 ACN：H<sub>2</sub>O+0.1%TFA；勾配：2分間にわたって2～98%Bとする；フロー：0.8mL/分；カラム温度：60；検出：UV(220nm)

40

方法G：カラム：ルナ(Luna) 3.0 C18(2)100 LCカラム(20×4.0)mm、マーキュリー(Mercury) MS TM；移動相A：H<sub>2</sub>O中10mM NH<sub>4</sub>COOH：ACN(98：0.2)；移動相B：H<sub>2</sub>O中10mM NH<sub>4</sub>COOH：ACN(0.2：98)；流速：1.5mL/分

方法H：カラム：フェノメネックス・ルナ(Phenomenex Luna) C18(2)(30×2.0)mm、3μm；バッファー：H<sub>2</sub>O中10mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相A：バッファー：MeOH(90：10)；移動相B：バッファー：MeOH(10：90)；勾配%B：2.0分間にわたって0～100%とし、100%で3.0分間保持する；流速：1.0mL/分；検出：UV(220nm)

## 【0102】

50

分取性 LCMS / HPLC / SFC 条件：所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発を介して乾燥させた。

方法 1：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ (Waters XBridge) C18、(150 x 19) mm、5 μm；移動相 A：5：95 ACN：H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相 B：95：5 ACN：H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc；流速：15 mL / 分；カラム 温度：25

方法 2：カラム：サンファイア (Sunfire) C18、(150 x 19) mm、5 μm；移動相 A：5：95 ACN：H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相 B：95：5 ACN：H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc；フロー：19 mL / 分

方法 3：カラム：サンファイア C18、(150 x 19) mm、5 μm；移動相 A：H<sub>2</sub>O 中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、pH 4.5；移動相 B：MeOH；フロー：19 mL / 分 10

方法 4：カラム：ウォーターズ・エクスブリッジ C18、(200 x 19) mm、5 μm；移動相 A：5：95 ACN：H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA；移動相 B：95：5 ACN：H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA；流速：20 mL / 分；カラム 温度：25

方法 5：カラム：YMC Triart EXRS C18 (250 x 20) mm、5 μm；移動相 A：H<sub>2</sub>O 中 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、pH 9.5；移動相 B：ACN；フロー：19 mL / 分

【0103】

方法 6：カラム：サンファイア C18 (150 x 19) mm、5 μm；移動相 A：H<sub>2</sub>O 中 0.1% TFA；移動相 B：ACN；流速 19 mL / 分 20

方法 7：カラム：エクスブリッジ・フェニル (Xbridge Phenyl) (250 x 19) mm、5 μm；移動相 A：H<sub>2</sub>O 中 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、pH 9.5；移動相 B：ACN；フロー：19 mL / 分

方法 8：カラム：キラルセル (Chiralcel) OD - H (250 x 30) mm、5 μm；% CO<sub>2</sub>：50%；% 共溶媒：50% の MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：80 g / 分；背圧：100 パール；温度：30；UV：240 nm

方法 9：カラム：ACE C18 PFP (250 x 21.2) mm、5 μm；移動相 A：H<sub>2</sub>O 中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、pH 4.5；移動相 B：ACN：IPA (70：30)；フロー：19 mL / 分；UV：254 nm

方法 10：カラム：キラルパック (Chiralpak) IC (250 x 30) mm、5 μm；% CO<sub>2</sub>：75%；% 共溶媒：25% の MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：95 g / 分；背圧：100 パール；温度：40；UV：220 nm 30

【0104】

方法 11：カラム：ジェミニ (Gemini) NX C - 18 (250 x 21.2) mm、5 μm；移動相 A：水中 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、pH 9.5；移動相 B：ACN；フロー：19 mL / 分；勾配：65 ~ 70%、2 分、70 ~ 85%、15 分、85%、17 分、85 ~ 100%、18 分

方法 12：カラム名：ラックスセルロース (Luxcellulose) C4 (250 x 21.5) mm、5 μm；% CO<sub>2</sub>：80%；% 共溶媒：20% の MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub>；背圧：100 パール；温度：40；UV：246 nm 40

方法 13：分析性 SFC 条件：カラム名：ラックスセルロース C4 (250 x 4.6) mm、5 μm；% CO<sub>2</sub>：65%；% 共溶媒：35% の MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g / 分；背圧：100 パール；温度：30；UV：246 nm

方法 14：カラム：セルロース (Cellulose) - 5 (250 x 19) mm、5 μm；移動相：MeOH 中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、フロー：20 mL / 分；UV：220 nm

方法 15：カラム：C - 5 (250 x 21.2 mm) 5 μm、DAD - 1B；移動相：ACN 中 0.1% DEA、フロー：19 mL / 分、UV：254 nm

【0105】

方法 16：カラム：キラルパック IG (250 x 30) mm、5 μm；% CO<sub>2</sub>：50%；% 共溶媒：50% の IPA 中 0.1% DEA；全体のフロー：80 g / 分；背圧：1 50

00 パール；温度：35；UV：220 nm

方法17：分析性SFC条件：カラム：キラルパック IG (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：60%；%共溶媒：40%のIPA中0.2%DEA；注入容量：10 μl；出口圧：100パール；温度：35；UV：220 nm

方法18：カラム：キラルパック IC (250 x 21) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：50%；%共溶媒：50%のMeOH中0.2%NH<sub>3</sub>；全体のフロー：90.0 g / 分；背圧：100パール；温度：35；UV：265 nm

方法19：分析性SFC条件：カラム：キラルパック IC (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：50%；%共溶媒：50%のMeOH中0.2%NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g / 分；背圧：100パール；温度：35；UV：265 nm

10

方法20：カラム/寸法：キラルパック IG (250 x 30 mm)、5 μm；%CO<sub>2</sub>：55%；%共溶媒：45%のMeOH：ACN (1：1) 中0.2%DEA；全体のフロー：170.0 g / 分；背圧：100パール；温度：35；UV：220 nm

【0106】

方法21：分析性SFC条件：カラム：キラルパック IG (250 x 4.6 mm)、5 μm；%CO<sub>2</sub>：55%；%共溶媒：45%のMeOH：ACN (1：1) 中0.2%DEA；全体のフロー：4.0 g / 分；背圧：100パール；温度：35；UV：220 nm

方法22：カラム：キラルパック IG (250 x 30) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：70%；%共溶媒：30%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；フロー条件：150.0 g / 分；背圧：100パール；温度：30；検出装置の波長：240 nm

20

方法23：分析性SFC条件：カラム：キラルパック IG (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：70%；%共溶媒：30%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；フロー条件：4.0 g / 分；背圧：100パール；温度：30；検出装置の波長：240 nm

方法24：カラム：キラルセル OD-H (250 x 21) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：80%；%共溶媒：20%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：95 g / 分；背圧：100パール；温度：40；UV：220 nm

方法25：分析性SFC条件：カラム：キラルセル OD-H (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：70%；%共溶媒：30%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g / 分；背圧：100パール；温度：35；UV：220 nm

30

【0107】

方法26：カラム：キラルパック AS-H (250 x 30) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：80%；%共溶媒：20%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：140.0 g / 分；背圧：130パール；温度：30；UV：225 nm

方法27：分析性SFC条件：カラム：キラルパック AS-H (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：80%；%共溶媒：20%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g / 分；背圧：100パール；温度：30；UV：225 nm

方法28：カラム：キラルパック IC (250 x 30) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：75%；%共溶媒：25%のMeOH中0.2%NH<sub>3</sub>；全体のフロー：100.0 g / 分；背圧：100パール；温度：35；UV：264 nm

40

方法29：分析性SFC条件：カラム：キラルパック IC (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：70%；%共溶媒：30%のMeOH中0.2%NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g / 分；背圧：100パール；温度：35；UV：264 nm

方法30：カラム：ラックスセルロース 4 (250 x 30) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：50%；%共溶媒：50%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：145.0 g / 分；背圧：100パール；温度：40；UV：270 nm

【0108】

方法31：分析性SFC条件：カラム：ラックスセルロース 4 (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：50%；%共溶媒：50%のMeOH中4M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g / 分；背圧：100パール；温度：30；UV：270 nm

50

- 方法 32 : カラム : キラルセル OJ - H ( 250 x 30 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の IPA 中 0.2 % DEA ; 全体のフロー : 100.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 35 ; UV : 220 nm
- 方法 33 : 分析性 SFC 条件 : カラム : キラルセル OJ - H ( 250 x 4.6 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の IPA 中 0.2 % DEA ; 全体のフロー : 4.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 35 ; UV : 220 nm
- 方法 34 : カラム : ウェルク ( Welk ) ( R,R ) ( 250 x 21 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 85.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 35 ; UV : 250 nm
- 方法 35 : 分析性 SFC 条件 : カラム : ウェルク ( R,R ) ( 250 x 4.6 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 70 % ; % 共溶媒 : 30 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 4.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 30 ; UV : 250 nm 10
- 【 0109 】
- 方法 36 : カラム : キラルパック IA ( 250 x 30 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % MeOH ; 全体のフロー : 90 mL / 分 ; 背圧 : 150 バール ; 温度 : 40 ; UV : 220 nm
- 方法 37 : 分析性 SFC 条件 : カラム : キラルパック IA ( 100 x 4.6 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 75 % ; % 共溶媒 : 25 % MeOH ; 全体のフロー : 2.0 mL / 分 ; 背圧 : 150 バール ; 温度 : 40 ; UV : 220 nm
- 方法 38 : カラム / 寸法 : キラルセル OD - H ( 250 x 50 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 75 % ; % 共溶媒 : 25 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 270.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 30 ; UV : 220 nm 20
- 方法 39 : 分析性 SFC 条件 : カラム / 寸法 : キラルセル OD - H ( 250 x 4.6 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 4.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 35 ; UV : 220 nm
- 方法 40 : カラム : キラルセル OJ - H ( 250 x 21.2 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 75 % ; % 共溶媒 : 25 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 80.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 40 ; UV : 265 nm
- 【 0110 】
- 方法 41 : カラム : キラルセル OJ - H ( 250 x 4.6 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 85 % ; % 共溶媒 : 15 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 4.0 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 40 ; UV : 265 nm 30
- 方法 42 : カラム : キラルパック IC ( 250 x 50 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 70 % ; % 共溶媒 : 30 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 280 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 30 ; UV : 246 nm
- 方法 43 : 分析性 SFC 条件 : カラム : キラルパック IC ( 250 x 4.6 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 70 % ; % 共溶媒 : 30 % の MeOH 中 0.2 % NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 4 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 30 ; UV : 246 nm
- 方法 44 : カラム : ジェミニ NX、( 250 x 21.2 ) mm、5  $\mu$ m ; 移動相 A : 水中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、pH 4.5、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; カラム温度 : 25 40
- 方法 45 : カラム : キラルセル OD - H ( 250 x 30 ) mm、5  $\mu$ m ; % CO<sub>2</sub> : 60 % ; % 共溶媒 : 40 % ; MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 100 g / 分 ; 背圧 : 100 バール ; 温度 : 35 ; UV : 220 nm
- 【 0111 】
- 方法 46 : tert - ブチル ( 3 - ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 a , 5 , 6 , 6 a - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ d ] イソキサゾール - 5 - イル ) カルバメートの 4 種の異性を単離するために以下の条件 : カラム : キラルセル OJ - H ( 250 x 21 ) mm、 50

5  $\mu\text{m}$  ; %  $\text{CO}_2$  : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の IPA 中 0.2 % DEA ; 全体のフロー : 80.0 g / 分 ; 背圧 : 100 パール ; 温度 : 40 ; UV : 265 nm ) ; ( 異性体 1 : 分取性 SFC RT = 10.6 分 )、( 異性体 2 + 3 混合物 ) 分取性 SFC RT = 13.9 分 )、( 異性体 4 分取性 SFC RT = 17.1 分 ) ; 分析性 SFC 条件 : ( カラム : キラルセル OJ - H ( 250 x 4.6 ) mm、5  $\mu\text{m}$  ; %  $\text{CO}_2$  : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の IPA 中 0.2 % DEA ; 全体のフロー : 4.0 g / 分 ; 背圧 : 100 パール ; 温度 : 40 ; UV : 265 nm ) ; ( 異性体 1 : 分取性 SFC RT = 5.01 分、100 % ee )、( 異性体 4 : 分析性 SFC RT = 8.35 分、100 % ee ) ; ( 異性体 2 + 3 の混合物は、以下の分取性 SFC 条件 : カラム : キラルパック AS - H ( 250 x 21 ) mm、5  $\mu\text{m}$  ; %  $\text{CO}_2$  : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の MeOH 中 0.2 %  $\text{NH}_3$  ; 全体のフロー : 80.0 g / 分 ; 背圧 : 100 パール ; 温度 : 30 ; UV : 236 nm でさらに精製された )、( 異性体 2 分取性 SFC RT = 5.4 分、100 % ee )、( 異性体 3 分取性 SFC RT = 7.5 分、98 % ee ) ; 分析性 SFC 条件 : ( カラム : キラルパック AS - H ( 250 x 4.6 ) mm、5  $\mu\text{m}$  ; %  $\text{CO}_2$  : 80 % ; % 共溶媒 : 20 % の MeOH 中 0.2 %  $\text{NH}_3$  ; 全体のフロー : 3.0 g / 分 ; 背圧 : 100 パール ; 温度 : 30 ; UV : 236 nm ) に供した。

10

方法 47 : メチル 5 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 a , 5 , 6 , 6 a - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ d ] イソキサゾール - 3 - イル ) - 2 - メトキシベンゾエートの 4 種の異性体を単離するために以下の条件 : カラム : キラルパック AD - H ( 250 x 21 ) mm、5  $\mu\text{m}$  ; %  $\text{CO}_2$  : 85 % ; % 共溶媒 : 15 % MeOH ; 全体のフロー : 45 . 0 mL / 分 ; 背圧 : 150 パール ; 温度 : 40 ; UV : 210 nm ) に供し、異性体 1 ( 分取性 SFC RT = 4.07 分、> 99 % ee )、異性体 2 ( 分取性 SFC RT = 4.55 分、> 99 % ee )、異性体 3 ( 分取性 SFC RT = 5.66 分、> 99 % ee ) および異性体 4 ( 分取性 SFC RT = 9.81 分、> 99 % ee ) を得た。分析性 SFC 条件 : ( カラム : キラルパック AD - H、( 4.6 x 100 ) mm、3 ミクロン ; 移動相 : 15 % MeOH / 85 %  $\text{CO}_2$  ; フロー条件 : 2.0 mL / 分、150 パール、40 ; 検出装置の波長 : 220 nm )

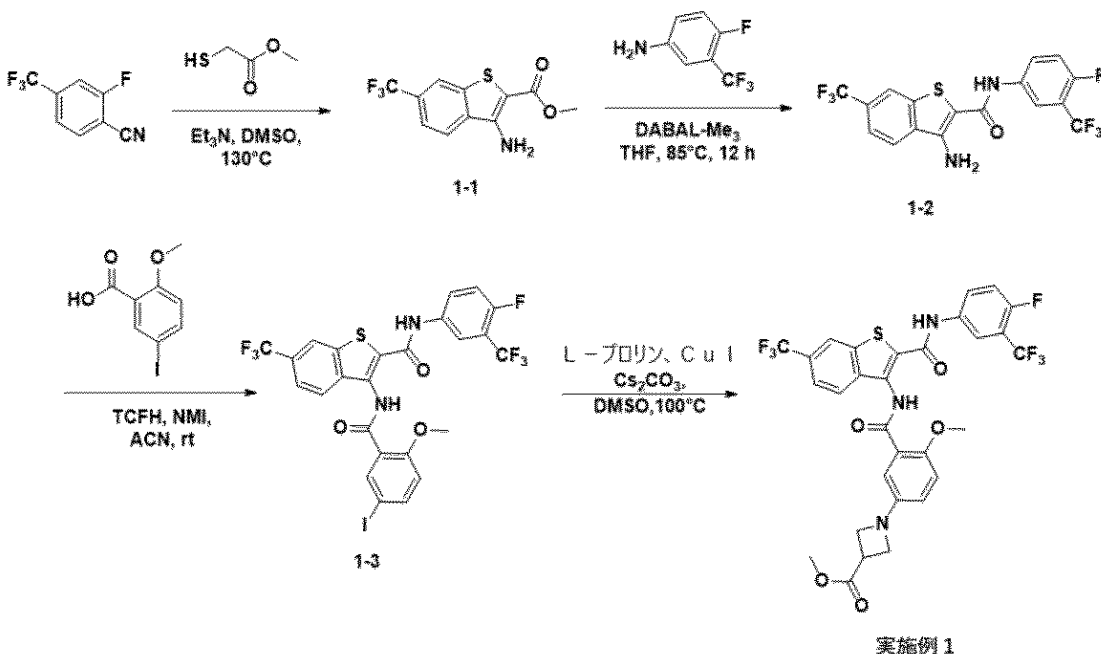
20

【 0 1 1 2 】

実施例 1

【 化 3 1 】

30



40

中間体 1 - 1 : メチル 3 - アミノ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシレート

50

2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.00 g、5.29 ミリモル)、メチル 2 -メルカプトアセテート (0.589 g、5.55 ミリモル) および T E A (2.29 mL、16.4 ミリモル) の乾燥 D M S O (10 mL) 中混合物をマイクロ波反応装置にて 130 で3時間にわたって放射線を照射した。反応物を冷却し、氷水中に注ぎ、固形沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、中間体 1 - 1 (1.00 g、3.63 ミリモル、収率 69%) を得た。L C - M S R T : 1.91 分; M S ( E S I ) m / z 276.1 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 E

## 【0113】

中間体 1 - 2 : 3 - アミノ - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

10

中間体 1 - 1 (500 mg、1.82 ミリモル) および 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (260 mg、1.45 ミリモル) の T H F (15 mL) 中溶液に、ビス(トリメチルアルミニウム) - 1,4 - ジアザビスクロ [ 2.2.2 ] オクタン アダクト (466 mg、1.82 ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を 85 で12時間にわたって攪拌した。反応物を酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (30 mL) でクエンチさせ、D C M (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 1 - 2 (385 mg、0.912 ミリモル、収率 50%) を得た。L C - M S R T : 1.12 分; M S ( E S I ) m / z 421.2 (M - H)<sup>-</sup>; 方法 E

## 【0114】

20

中間体 1 - 3 : N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (5 - ヨード - 2 - メトキシベンズアミド) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

中間体 1 - 2 (1.20 g、2.88 ミリモル) および 5 - ヨード - 2 - メトキシ安息香酸 (1.00 g、3.60 ミリモル) の A C N (11 mL) 中溶液に、クロロ - N, N, N', N' - テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (2.02 g、7.19 ミリモル) を、つづいて 1 - メチルイミダゾール (1.48 g、18.0 ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間にわたって攪拌した。反応混合物を氷水 (50 mL) でクエンチさせた。固形沈殿物をろ過し、真空下で乾燥させて中間体 1 - 3 (1.00 g、1.47 ミリモル、収率 41%) を得た。L C - M S R T : 2.28 分; M S ( E S I ) m / z 683.0 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 E

30

## 【0115】

実施例 1 : メチル 1 - (3 - ((2 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル)カルバモイル) - 4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 3 - カルボキシレート

中間体 1 - 3 (300 mg、0.44 ミリモル) の D M S O (2 mL) 中溶液に、メチル アゼチジン - 3 - カルボキシレート (76 mg、0.66 ミリモル) を添加し、得られた溶液を N<sub>2</sub> を用いて 10 分間にわたって脱気処理に付した。L - プロリン (15 mg、0.13 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (17 mg、0.088 ミリモル) および炭酸セシウム (430 mg、1.3 ミリモル) をその脱気処理に付した反応混合物に加え、100 で16時間にわたって攪拌した。反応溶液を E t O A c (100 mL) で希釈し、水 (2 x 100 mL) およびブライン溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 L C M S (方法 1) に付して精製し、実施例 1 (100 mg、0.15 ミリモル、収率 34%) を得た。<sup>1</sup> H N M R (400 MHz, D M S O - d<sub>6</sub>) ppm 10.86 (s, 1H)、10.73 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.15 (dd, J = 2.7、6.6 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.02 - 7.93 (m, 1H)、7.81 (dd, J = 1.6、8.7 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、6.70 (dd, J = 2.9、8.8 Hz, 1H)、3.99 (t, J = 7.7 Hz, 2H)、3.88 (s, 3H)、3

40

50

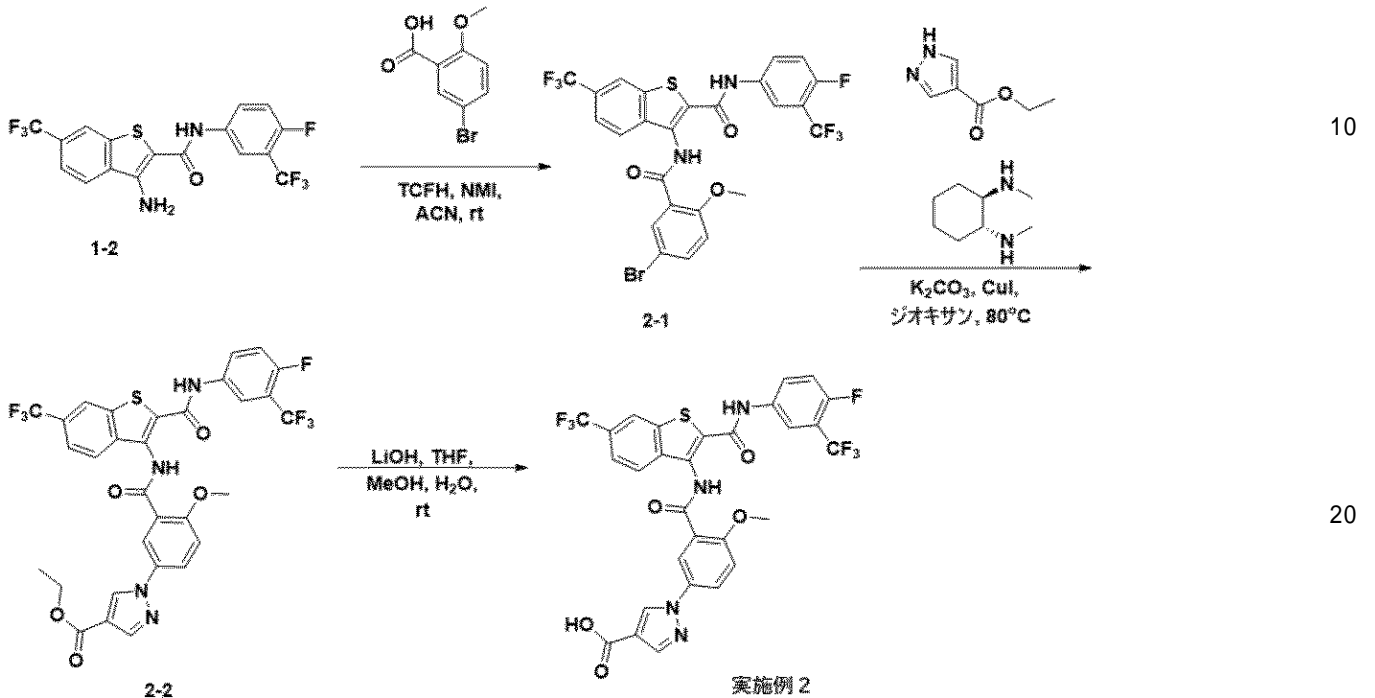
. 8 1 ( t , J = 6 . 6 H z , 2 H ) 、 3 . 6 7 ( s , 3 H ) 、 3 . 6 5 - 3 . 5 5 ( m , 1 H ) ; L C - M S R T : 2 . 5 4 分 ; M S ( E S I ) m / z 6 7 0 . 2 ( M + H ) + ;

方法 A

【 0 1 1 6 】

実施例 2

【 化 3 2 】



【 0 1 1 7 】

中間体 2 - 1 : 3 - ( 5 - ブロモ - 2 - メトキシベンズアミド ) - N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

中間体 2 - 1 ( 0 . 4 8 g 、 0 . 7 6 ミリモル、収率 8 0 % ) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 ( 4 0 0 m g 、 0 . 9 5 ミリモル ) および 5 - ブロモ - 2 - メトキシ安息香酸 ( 2 2 0 m g 、 0 . 9 5 ミリモル ) から製造した。L C - M S R T : 1 . 5 2 分 ; M S ( E S I ) m / z 6 3 5 . 0 ( M + H ) + ; 方法 E

【 0 1 1 8 】

中間体 2 - 2 : エチル 1 - ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

中間体 2 - 1 ( 3 0 0 m g 、 0 . 4 7 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中溶液に、エチル 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 9 9 m g 、 0 . 7 1 ミリモル ) 、 トランス - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン ( 2 7 m g 、 0 . 0 9 4 ミリモル ) を添加し、つづいて炭酸カリウム ( 2 0 0 m g 、 1 . 4 ミリモル ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 1 8 m g 、 0 . 0 9 4 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を 8 0 で 1 6 時間 にわたって攪拌した。反応溶液を E t O A c ( 1 0 0 m L ) で希釈し、水 ( 2 x 1 0 0 m L ) およびブライン溶液 ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 2 - 2 ( 2 1 0 m g 、 0 . 3 0 ミリモル、収率 6 4 % ) を得た。L C - M S R T : 2 . 1 8 分 ; M S ( E S I ) m / z 6 9 5 . 2 ( M + H ) + ; 方法 E

【 0 1 1 9 】

実施例 2 : 1 - ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル

10

20

30

40

50

カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[*b*]チオフェン - 3 - イル)カルバモイル) - 4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

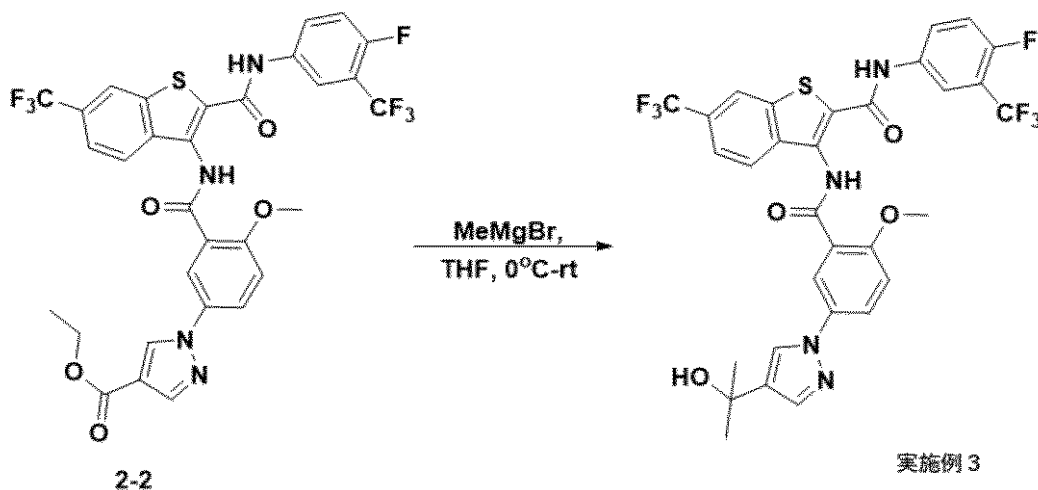
中間体 2 - 2 (80 mg、0.12 ミリモル) の THF (5 mL)、MeOH (2 mL) および水 (1 mL) 中溶液に、LiOH (5.5 mg、0.23 ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、水層を pH 4 - 5 の酸性にし、得られた沈殿物をろ過し、真空下にて乾燥させた。沈殿物を分取性 LCMS (方法 1) に付して精製し、実施例 2 (41 mg、0.060 ミリモル、収率 53%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 11.04 - 10.70 (m, 2H)、8.97 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H)、8.20 - 8.14 (m, 1H)、8.13 - 7.96 (m, 2H)、7.82 (dd, *J* = 1.8、8.7 Hz, 2H)、7.53 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H)、7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H)、3.95 (s, 3H); LC-MS RT: 2.30 分; MS (ESI) *m/z* 667.1 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 B

10

【0120】

実施例 3: N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - カルボキサミド

【化 3 3】



20

30

【0121】

中間体 2 - 2 (80 mg、0.12 ミリモル) の THF (10 mL) 中溶液を 0 °C に冷却した。臭化メチルマグネシウム溶液 (0.19 mL、0.58 ミリモル) を添加し、反応溶液を室温で 3 時間にわたって攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチさせ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LCMS (方法 1) に付して精製し、実施例 3 (9.3 mg、0.031 ミリモル、収率 12%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 10.97 - 10.88 (m, 1H)、10.82 - 10.70 (m, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、8.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H)、8.18 (dd, *J* = 2.7、6.4 Hz, 1H)、8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H)、8.05 - 7.93 (m, 2H)、7.82 (dd, *J* = 1.6、8.7 Hz, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.54 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H)、7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H)、4.95 (s, 1H)、3.97 (s, 3H)、1.46 (s, 6H); LC-MS RT: 2.39 分; MS (ESI) *m/z* 681.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 A

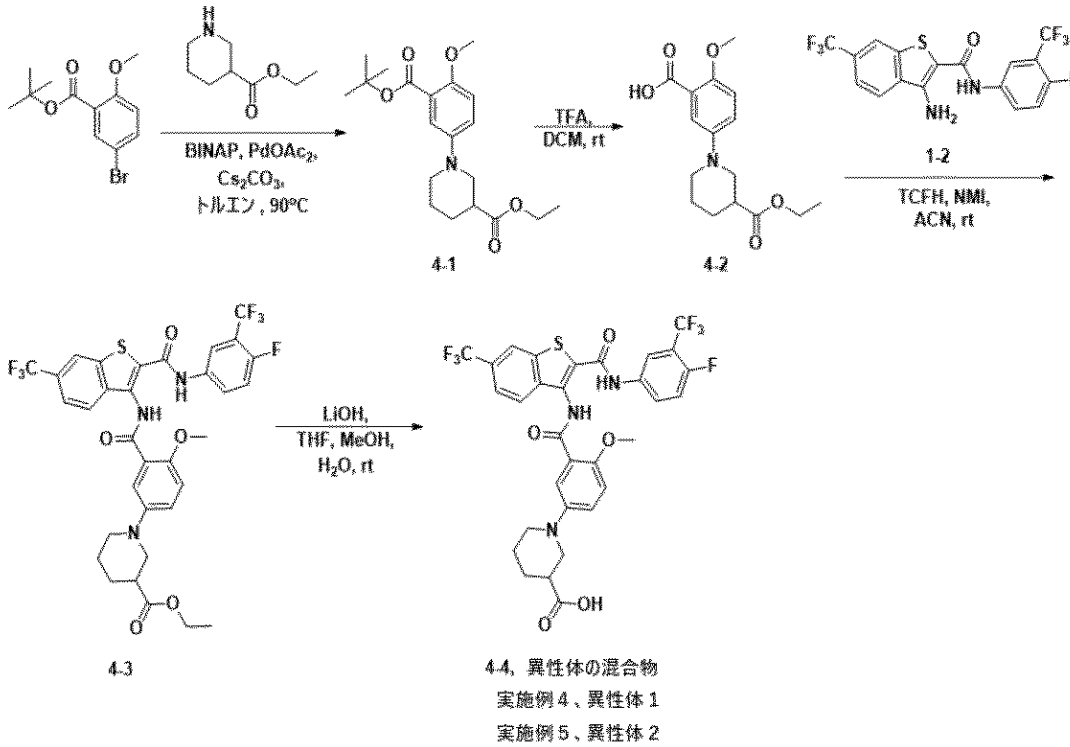
40

【0122】

実施例 4 および 5

50

## 【化 3 4】



10

20

## 【 0 1 2 3 】

中間体 4 - 1 : エチル 1 - ( 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート

tert - ブチル 5 - ブロモ - 2 - メトキシベンゾエート ( 1.20 g、4.18 ミリモル ) およびエチル ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 854 mg、5.43 ミリモル ) のトルエン ( 30 mL ) 中溶液に、炭酸セシウム ( 4.08 g、12.5 ミリモル ) を添加した。得られた溶液を N<sub>2</sub> を用いて 10 分間にわたって脱気処理に付し、Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 94.0 mg、0.418 ミリモル ) および BINAP ( 520 mg、0.836 ミリモル ) を加え、該溶液を 5 分間にわたって脱気処理に付した。得られた反応混合物を 90 で 12 時間にわたって加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 4 - 1 ( 350 mg、0.963 ミリモル、収率 23% ) を得た。LC - MS RT : 1.06 分 ; MS ( ESI ) m / z 364.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

30

## 【 0 1 2 4 】

中間体 4 - 2 : 5 - ( 3 - ( エトキシカルボニル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシ安息香酸

中間体 4 - 1 ( 50 mg、0.14 ミリモル ) の DCM ( 2 mL ) 中溶液に、TFA ( 0.50 mL ) を添加した。得られた反応混合物を室温で 12 時間にわたって攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、中間体 4 - 2 ( 40 mg、0.13 ミリモル、収率 95% ) を得た。LC - MS RT : 0.35 分 ; MS ( ESI ) m / z 307.8 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

40

## 【 0 1 2 5 】

中間体 4 - 3 : エチル 1 - ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート

中間体 4 - 3 ( 80 mg、0.11 ミリモル、収率 48% ) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 4 - 2 ( 150 mg、0.47 ミリモル ) および中間体 1 - 2 ( 100

50

mg、0.24ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 1.46分; MS (ESI) m/z 712.3 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

【0126】

実施例4および5: 1-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸

中間体4-4を実施例2について記載される一般的な操作によって製造し、つづいて分取性LCMS(方法1)に付して精製した。異性体を分取性SFC精製処理(カラム: キラルパック IG(250x30)mm、5μm; %CO<sub>2</sub>: 50%; %共溶媒: 50%のIPA中0.1%DEA; 全体のフロー: 80g/分; 背圧: 100バール; 温度: 35; UV: 220nm)に付して分離し、実施例4(分取性SFC RT=9.47分、98%ee)および実施例5(分取性SFC RT=12.36分、98%ee)を得た。

10

【0127】

実施例4: (29mg、0.042ミリモル、収率20%); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.87(s, 2H)、8.64(s, 1H)、8.20-8.12(m, 1H)、8.08(d, J=9.5Hz, 1H)、7.98(dddd, J=1.2、2.7、5.9、7.5Hz, 1H)、7.80(d, J=8.3Hz, 2H)、7.63-7.44(m, 1H)、7.41-7.32(m, 2H)、7.12(s, 1H)、3.87(s, 3H)、3.49(brs, 2H)、3.44-3.39(m, 2H)、2.87-2.63(m, 2H)、2.61-2.53(m, 1H)、1.98-1.82(m, 1H)、1.58-1.44(m, 1H); LC-MS RT: 3.38分; MS (ESI) m/z 684.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

20

【0128】

実施例5: (3.0mg、4.5マイクロモル、収率2%); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.87(s, 2H)、10.74(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.16(dd, J=2.2、6.4Hz, 1H)、8.07(d, J=8.8Hz, 1H)、7.99(td, J=3.7、8.6Hz, 1H)、7.80(d, J=9.3Hz, 1H)、7.52(t, J=9.7Hz, 1H)、7.38(brs, 1H)、7.20-7.04(m, 2H)、3.91-3.84(m, 3H)、3.51(brd, J=1.2Hz, 1H)、2.86-2.75(m, 2H)、2.70-2.62(m, 1H)、1.94-1.84(m, 1H)、1.79-1.68(m, 1H)、1.62-1.45(m, 2H)、1.10(t, J=7.1Hz, 1H); LC-MS RT: 2.05分; MS (ESI) m/z 684.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

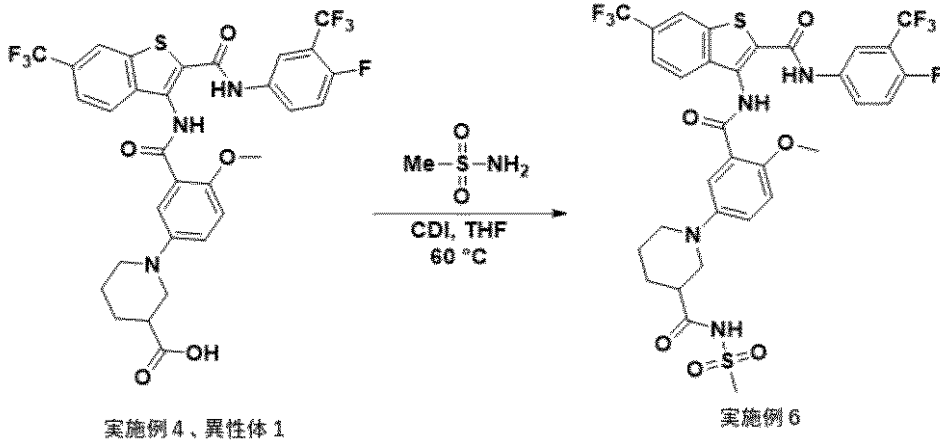
30

【0129】

実施例6: 1-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキシアミド

40

## 【化 3 5】



10

## 【0130】

実施例 4 (10 mg、0.015 ミリモル) の THF (3 mL) 中溶液に、CDI (30 mg、0.19 ミリモル) を添加し、反応混合物を 60 °C で 2 時間にわたって加熱した。次にメタンスルホンアミド (50 mg、0.53 ミリモル) を加え、反応混合物を別に 4 時間にわたって続けて加熱した。反応物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (2 x 10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LCMS (方法 1) に付して精製し、実施例 6 (1.2 mg、1.6 マイクロモル、収率 10%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.79 (br d, J = 2.4 Hz, 1H)、10.87 (s, 1H)、10.74 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.16 (dd, J = 2.7、6.6 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.02 - 7.94 (m, 1H)、7.81 (dd, J = 1.3、8.7 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.25 - 7.19 (m, 1H)、7.17 - 7.08 (m, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.69 - 3.61 (m, 1H)、3.45 - 3.38 (m, 2H)、3.22 (s, 3H)、2.67 (br d, J = 2.0 Hz, 2H)、1.98 - 1.71 (m, 2H)、1.61 - 1.43 (m, 2H); LC-MS RT: 2.05 分; MS (ESI) m/z 761.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 A

20

30

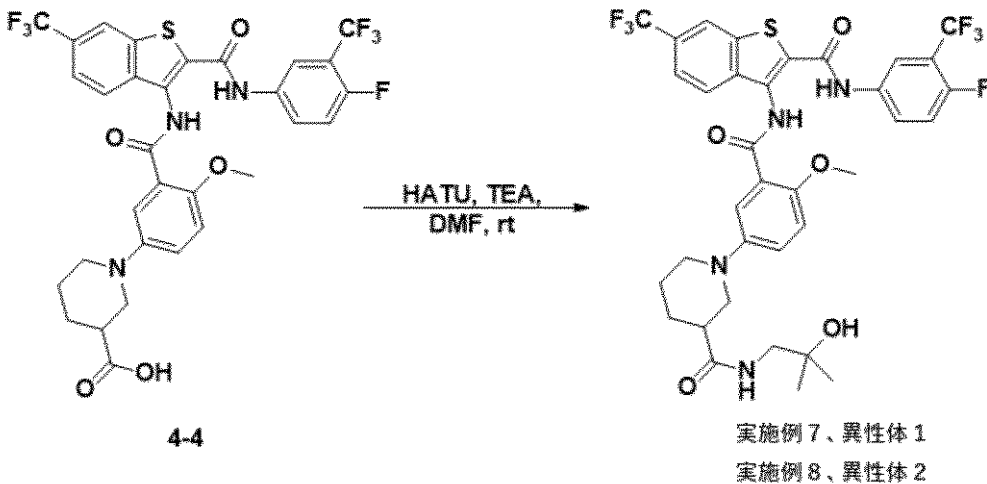
## 【0131】

実施例 7 および 8 : 1 - (3 - ((2 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバモイル) - 4 - メトキシフェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン - 3 - カルボキシアミド

40

50

## 【化 3 6】



10

## 【0 1 3 2】

中間体 4 - 4 ( 5 0 m g 、 0 . 0 7 3 ミリモル ) 、 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 6 . 5 m g 、 0 . 0 7 3 ミリモル ) の DMF ( 2 m L ) 中溶液に、 TEA ( 0 . 0 3 1 m L 、 0 . 2 2 ミリモル ) を、 つづいて HATU ( 4 2 m g 、 0 . 1 1 ミリモル ) を添加した。得られた溶液を室温で 1 2 時間にわたって攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を分取性 HPLC ( 方法 2 ) に付して精製し、 つづいて分取性 SFC ( 方法 8 ) を介して精製し、 実施例 7 ( 分取性 SFC RT = 2 . 9 分、 9 9 % e e ) および実施例 8 ( 分取性 SFC RT = 4 . 4 分、 9 9 % e e ) を得た。分析性 SFC 条件：カラム：キラルセル OD - H ( 2 5 0 x 4 . 6 ) m m 、 5 μ m ； % CO<sub>2</sub> : 6 0 % ； % 共溶媒： 4 0 % の MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub> ； 全体のフロー： 3 . 0 g / 分； 背圧： 1 0 0 パール； 温度： 3 5 ； UV： 2 4 0 n m

20

## 【0 1 3 3】

実施例 7： ( 2 . 6 m g 、 3 . 4 マイクロモル、 収率 5 % ) ； <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z ， DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1 0 . 8 5 ( s ， 1 H ) 、 1 0 . 7 3 ( s ， 1 H ) 、 8 . 6 6 ( s ， 1 H ) 、 8 . 1 7 ( d d ， J = 2 . 7 、 6 . 6 H z ， 1 H ) 、 8 . 0 8 - 7 . 9 6 ( m ， 2 H ) 、 7 . 8 3 - 7 . 7 3 ( m ， 2 H ) 、 7 . 5 4 ( t ， J = 9 . 8 H z ， 1 H ) 、 7 . 4 2 ( d ， J = 2 . 9 H z ， 1 H ) 、 7 . 2 2 - 7 . 1 2 ( m ， 2 H ) 、 4 . 4 2 ( s ， 1 H ) 、 3 . 9 0 ( s ， 3 H ) 、 3 . 3 2 ( s ， 1 H ) 、 3 . 3 2 - 3 . 1 7 ( m ， 1 H ) 、 3 . 1 3 - 2 . 9 0 ( m ， 2 H ) 、 2 . 7 4 - 2 . 6 6 ( m ， 1 H ) 、 2 . 5 0 ( t d ， J = 1 . 8 、 3 . 7 H z ， 2 H ) 、 1 . 8 7 - 1 . 6 9 ( m ， 1 H ) 、 1 . 6 5 - 1 . 4 0 ( m ， 2 H ) 、 1 . 0 4 ( s ， 6 H ) ； LC - MS RT： 2 . 3 4 分； MS ( ESI ) m / z 7 5 5 . 2 ( M + H )<sup>+</sup> ； 方法 B

30

## 【0 1 3 4】

実施例 8： ( 2 . 4 m g 、 3 . 1 マイクロモル、 収率 4 % ) ； <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z ， DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1 0 . 8 5 ( s ， 1 H ) 、 1 0 . 7 3 ( s ， 1 H ) 、 8 . 6 6 ( s ， 1 H ) 、 8 . 1 6 ( d d ， J = 2 . 6 、 6 . 5 H z ， 1 H ) 、 8 . 0 8 - 7 . 9 6 ( m ， 2 H ) 、 7 . 8 3 - 7 . 7 3 ( m ， 2 H ) 、 7 . 5 4 ( t ， J = 9 . 8 H z ， 1 H ) 、 7 . 4 2 ( d ， J = 2 . 9 H z ， 1 H ) 、 7 . 2 2 - 7 . 1 2 ( m ， 2 H ) 、 4 . 4 2 ( s ， 1 H ) 、 3 . 9 0 ( s ， 3 H ) 、 3 . 4 3 ( b r d ， J = 1 2 . 2 H z ， 1 H ) 、 3 . 3 2 ( s ， 1 H ) 、 3 . 1 7 ( s ， 1 H ) 、 3 . 1 4 - 2 . 9 1 ( m ， 2 H ) 、 2 . 5 0 ( t d ， J = 1 . 9 、 3 . 5 H z ， 2 H ) 、 2 . 3 3 ( b r d ， J = 1 . 7 H z ， 1 H ) 、 1 . 8 7 - 1 . 6 8 ( m ， 1 H ) 、 1 . 6 5 - 1 . 4 3 ( m ， 2 H ) 、 1 . 0 4 ( s ， 6 H ) ； LC - MS RT： 2 . 3 4 分； MS ( ESI ) m / z 7 5 5 . 2 ( M + H )<sup>+</sup> ； 方法 B

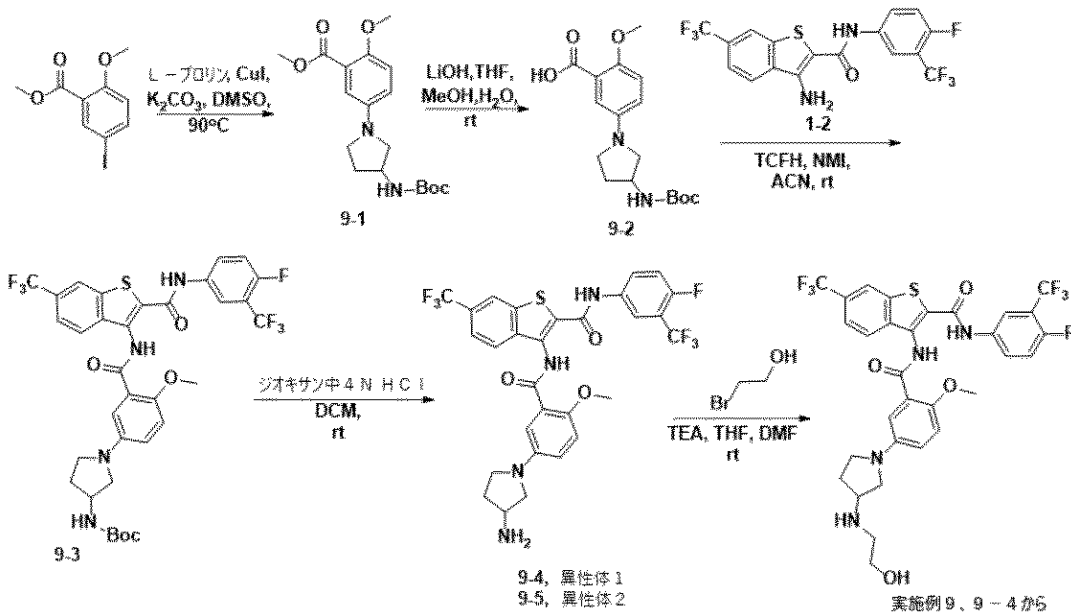
40

## 【0 1 3 5】

50

## 実施例 9

## 【化 3 7】



10

20

## 【0136】

中間体 9 - 1 : メチル 5 - ( 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシベンゾエート

中間体 9 - 1 ( 350 mg、0.999 ミリモル、収率 58% ) を、塩基として  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  よりもむしろ  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を用いることを除き、実施例 1 に概説される一般的な方法に従って、メチル 5 - ヨード - 2 - メトキシベンゾエート ( 500 mg、1.71 ミリモル ) および tert - ブチル ピロリジン - 3 - イルカルバメート ( 319 mg、1.71 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 2.45 分 ; MS (ESI) m/z 351.4 (M + H)<sup>+</sup> ; 方法 A

## 【0137】

中間体 9 - 2 : 5 - ( 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシ安息香酸

中間体 9 - 2 ( 400 mg、1.19 ミリモル、収率 83% ) を、実施例 2 に記載の一般的な操作によって、中間体 9 - 1 ( 500 mg、1.43 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 1.65 分 ; MS (ESI) m/z 337.2 (M + H)<sup>+</sup> ; 方法 C

## 【0138】

中間体 9 - 3 : tert - ブチル プチル ( 1 - ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル ) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 3 - イル ) カルバメート

実施例 9 - 3 ( 250 mg、0.337 ミリモル、収率 71% ) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 ( 200 mg、0.474 ミリモル ) および中間体 9 - 2 ( 159 mg、0.474 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 3.24 分 ; MS (ESI) m/z 739.3 (M - H)<sup>-</sup> ; 方法 C

## 【0139】

中間体 9 - 4 および 9 - 5 : 3 - ( 5 - ( 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシベンズアミド ) - N - ( 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

中間体 9 - 3 ( 100 mg、0.135 ミリモル ) のジオキサン中 4 M HCl ( 5 mL ) 中溶液を室温で 12 時間にわたって攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LCMS (方法 1) に、つづいて分取性 SFC (方法 10) に付して精製し、中間体

30

40

50

9 - 4 (分取性 SFC RT = 7.25 分、99% ee) および中間体 9 - 5 (分取性 SFC RT = 9.36 分、99% ee) を得た。分析性 SFC 条件：カラム：キラルパック IC (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：75%；%共溶媒：25%の MeOH 中 4M NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g/分；背圧：100 バール；温度：35；UV：220 nm

【0140】

中間体 9 - 4：(2.7 mg、4.2 マイクロモル、収率 3%) LC-MS RT：1.98 分；MS (ESI) m/z 641.3 (M+H)<sup>+</sup>；方法 B

中間体 9 - 5：(3.7 mg、5.5 マイクロモル、収率 4%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.99 - 10.68 (m, 2H)、8.65 (s, 1H)、8.14 (dd, J = 2.6、6.5 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、8.00 - 7.91 (m, 1H)、7.80 (dd, J = 1.5、8.3 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 9.9 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、6.79 (dd, J = 3.3、8.9 Hz, 1H)、5.65 - 5.53 (s, 2H)、3.90 - 3.77 (m, 2H)、3.87 (s, 3H)、3.11 - 3.06 (m, 2H)、3.01 - 2.97 (m, 1H)、1.89 (s, 2H)；LC-MS RT：2.00 分；MS (ESI) m/z 641.3 (M+H)<sup>+</sup>；方法 B

10

【0141】

実施例 9：N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

20

中間体 9 - 4 (20 mg、0.031 ミリモル) および 2 - プロモエタン - 1 - オール (3.9 mg、0.031 ミリモル) の THF (2 mL) および DMF (1 mL) 中溶液に、TEA (4.4 μl、0.031 ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を室温で 12 時間にわたって攪拌した。反応物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2 x 20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LCMS (方法 1) に付して精製し、実施例 9 (1.0 mg、1.4 マイクロモル、収率 5%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.85 (brd, J = 2.2 Hz, 1H)、10.73 (brs, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.16 (dd, J = 2.4、6.6 Hz, 1H)、8.07 - 7.93 (m, 2H)、7.81 (dd, J = 1.3、8.7 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H)、7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.79 (dd, J = 3.1、9.2 Hz, 1H)、5.66 - 5.54 (m, 1H)、4.57 - 4.35 (m, 1H)、3.95 - 3.75 (m, 5H)、3.49 (brd, J = 4.9 Hz, 3H)、2.92 - 2.82 (m, 1H)、2.68 (brs, 1H)、2.18 - 2.09 (m, 1H)、1.60 - 1.48 (m, 1H)；LC-MS RT：1.99 分；MS (ESI) m/z 685.3 (M+H)<sup>+</sup>；方法 B

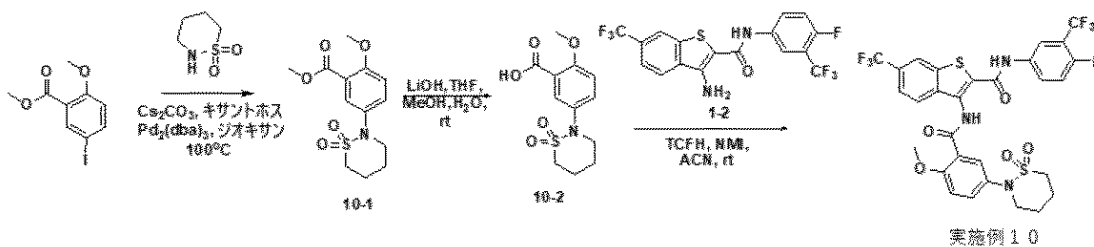
30

【0142】

実施例 10

【化 38】

40



中間体 10 - 1：メチル 5 - (1,1 - ジオキシド - 1,2 - チアジナン - 2 - イル) - 2 - メトキシベンゾエート

50

## 【0143】

1,2 - チアジナン 1,1 - ジオキシド (54 mg、0.40ミリモル)、メチル 5 - ヨード - 2 - メトキシベンゾエート (120 mg、0.40ミリモル)、キサントホス (23 mg、0.040ミリモル)、炭酸セシウム (260 mg、0.79ミリモル) のジオキサン (2.1 mL) 中溶液を N<sub>2</sub> で 10 分間にわたってパージし、次に Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (18 mg、0.020ミリモル) を添加し、得られた反応混合物を 100 で 15 時間にわたって加熱した。反応混合物を水 (10 mL) と EtOAc (30 mL) とで分配させた。水層を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して中間体 10 - 1 (120 mg、0.40ミリモル) を得、それをさらに精製することなく用いた。LC - MS RT: 0.98 分; MS (ESI) m/z 300.2 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 F

10

## 【0144】

中間体 10 - 2 : 5 - (1,1 - ジオキシド - 1,2 - チアジナン - 2 - イル) - 2 - メトキシ安息香酸

中間体 10 - 2 (61 mg、0.21ミリモル、収率 54%) を実施例 2 について記載される一般的な操作によって中間体 10 - 1 (120 mg、0.40ミリモル) から製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H)、7.69 - 7.63 (m, 1H)、7.13 - 7.09 (m, 1H)、4.11 - 4.10 (m, 4H)、3.28 - 3.18 (m, 2H)、2.44 - 2.34 (m, 2H)、1.72 - 1.58 (m, 4H); LC - MS RT: 0.67 分; MS (ESI) m/z 286.3 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 F

20

## 【0145】

実施例 10 : 3 - (5 - (1,1 - ジオキシド - 1,2 - チアジナン - 2 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

実施例 10 (1.6 mg、2.3 マイクロモル、収率 9%) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 (10 mg、0.025ミリモル) および中間体 10 - 2 (7.0 mg、0.025ミリモル) から製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 10.94 - 10.71 (m, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.18 (br d, J = 3.5 Hz, 1H)、8.06 (br d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.01 - 7.93 (m, 1H)、7.83 (br d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.73 (br d, J = 1.7 Hz, 1H)、7.60 - 7.45 (m, 2H)、7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.62 - 3.54 (m, 2H)、3.45 - 3.35 (m, 2H)、3.31 - 3.22 (m, 1H)、2.21 - 2.07 (m, 2H)、1.81 (br d, J = 3.9 Hz, 2H); LC - MS RT: 2.58 分; MS (ESI) m/z 690.2 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 A

30

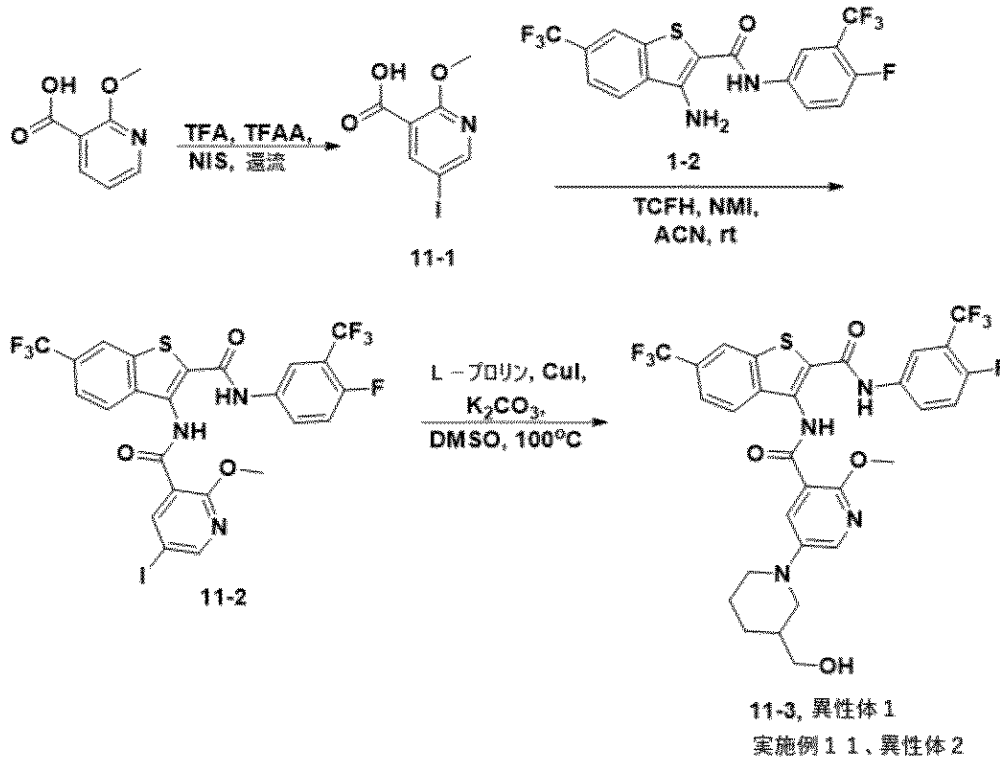
## 【0146】

実施例 11

40

50

## 【化 3 9】



10

20

## 【0147】

中間体 11-1 : 5-ヨード-2-メトキシニコチン酸

2-メトキシニコチン酸 (2.00 g、13.1ミリモル) の TFA (30.0 ml、389ミリモル) および TFAA (8.00 ml、56.6ミリモル) の混合液中溶液に、NIS (4.41 g、19.6ミリモル) を添加した。得られた反応混合物を3時間にわたって加熱して還流させた。反応物をチオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) でクエンチさせ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 11-1 (2.40 g、8.60ミリモル、収率 66%) を得た。LC-MS RT : 0.25分; MS (ESI) m/z 280.0 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 G

30

## 【0148】

中間体 11-2 : N-(2-(4-(フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-5-ヨード-2-メトキシニコチンアミド

中間体 11-2 (900 mg、1.32ミリモル、収率 74%) を、中間体 1-3 と同様の方法にて、中間体 1-2 (378 mg、0.896ミリモル) および中間体 11-1 (500 mg、1.79ミリモル) から製造した。LC-MS RT : 1.68分; MS (ESI) m/z 682.1 (M-H)<sup>-</sup>; 方法 E

40

## 【0149】

中間体 11-3 および実施例 11 : N-(2-(4-(フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-5-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メトキシニコチンアミド

中間体 11-3 および実施例 11 を、中間体 9-1 に概説される一般的な方法に従って、中間体 11-2 (60 mg、0.088ミリモル) およびピペリジン-3-イルメタノール (10 mg、0.088ミリモル) から製造した。中間体 11-3 および実施例 11 の混合物を分取性 HPLC (方法 1) に付して精製し、異性体を分取性 SFC (カラム : キラルパック IC (250 x 30) mm、5 μm; % CO<sub>2</sub> : 85%; % 共溶媒 : 15

50

%のMeOH:ACN(1:1)中5mM NH<sub>4</sub>OAc;全体のフロー:100.0g/分;背圧:100バール;温度:35;UV:250nm)に付して分離し、中間体11-3(分取性SFC RT=12.9分)および実施例11(分取性SFC RT=14.4分)を得た。分析性SFC条件:(カラム:キラルパック IC(250x4.6)mm、5μm;%CO<sub>2</sub>:85%;%共溶媒:15%のMeOH:ACN(1:1)中5mM NH<sub>4</sub>OAc;全体のフロー:4.0g/分;背圧:100バール;温度:35;UV:250nm)

【0150】

中間体11-3:(2.6mg、3.8マイクロモル、収率4%);LC-MS RT:2.48分;MS(ESI) m/z 671.2(M+H)<sup>+</sup>;方法A

10

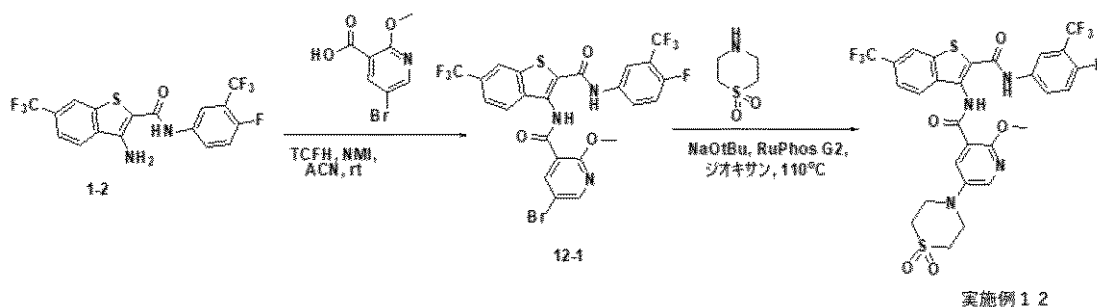
【0151】

実施例11:(3.0mg、4.5マイクロモル、収率5%);LC-MS RT:2.48分;MS(ESI) m/z 671.2(M+H)<sup>+</sup>;方法A

【0152】

実施例12

【化40】



20

【0153】

中間体12-1:5-ブromo-N-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2-メトキシニコチンアミド

中間体12-1(0.38g、0.48ミリモル、収率37%)を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体1-2(0.27g、0.65ミリモル)および5-ブromo-2-メトキシニコチン酸(0.30g、1.3ミリモル)から製造した。LC-MS RT:1.51分;MS(ESI) m/z 634.1(M-H)<sup>-</sup>;方法E

30

【0154】

実施例12:5-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-N-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2-メトキシニコチンアミド

中間体12-1(25mg、0.039ミリモル)およびチオモルホリン1,1-ジオキシド(11mg、0.079ミリモル)の1,4-ジオキサン(2.0mL)中溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド(15mg、0.16ミリモル)を添加した。得られた溶液をN<sub>2</sub>を用いて10分間にわたって脱気処理に付し、つづいてRuPhosPdG2(6.1mg、7.9マイクロモル)を添加した。得られた混合物を110で12時間にわたって加熱した。反応物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(2x50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性LCMS(方法1)に付して精製し、実施例12(6.0mg、8.7マイクロモル、収率22%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.88(brs, 1H)、10.76(brs, 1H)、8.67(s, 1H)、8.49-8.32(m, 1H)、8.21-8.12(m, 1H)、8.08(d, J=8.1Hz, 1H)、7.97(brd, J=2.9Hz, 1H)、7.81(dd, J=1.3, 8.7Hz, 1H)、7.55(t, J=9.7Hz, 1H)、7.45(s, 1H)、3.95(s

40

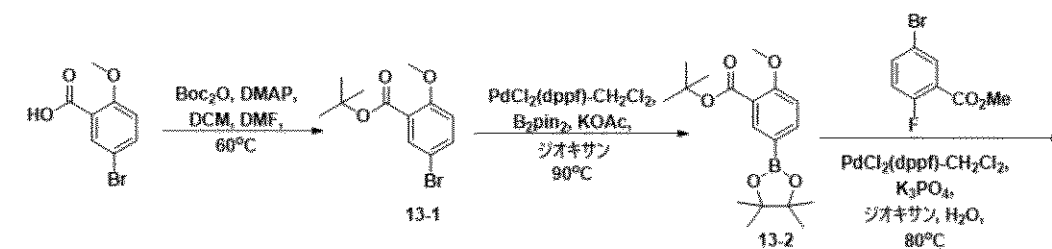
50

, 3 H)、3.79 - 3.60 (m, 4 H)、3.23 - 3.12 (m, 4 H); LC-MS  
RT: 2.38分; MS (ESI) m/z 691.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 A

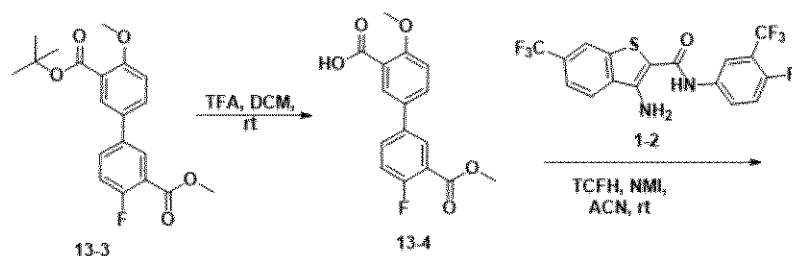
【0155】

実施例 13

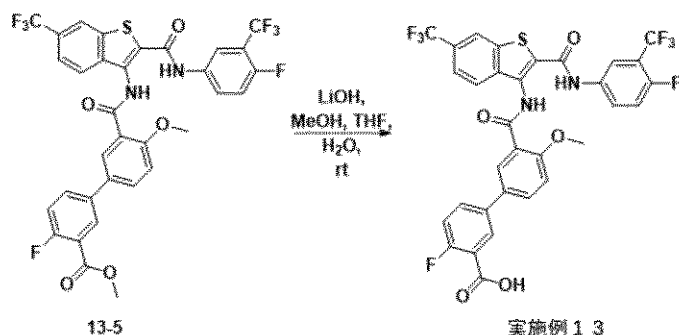
【化 4 1】



10



20



実施例 13

30

【0156】

中間体 13 - 1 : tert - ブチル 5 - プロモ - 2 - メトキシベンゾエート

5 - プロモ - 2 - メトキシ安息香酸 ( 2.00 g、8.66 ミリモル ) の DCM ( 20 mL ) および DMF ( 2 mL ) 中溶液に、DMAP ( 212 mg、1.73 ミリモル ) を、つづいて Boc<sub>2</sub>O ( 2.01 mL、8.66 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を 60 で 12 時間にわたって加熱した。反応物を水で希釈し、DCM ( 2 x 50 mL ) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 13 - 1 ( 1.00 g、3.50 ミリモル、収率 40% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 7.78 - 7.75 ( m、2 H)、7.12 ( d、J = 8.5 Hz、1 H)、3.81 ( s、3 H)、1.46 ( s、9 H)

40

【0157】

中間体 13 - 2 : tert - ブチル 2 - メトキシ - 5 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾエート

中間体 13 - 1 ( 2.00 g、6.96 ミリモル ) のジオキサラン ( 20 mL ) 中溶液に、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 2.12 g、8.36 ミリモル ) および酢酸カリウム ( 2.05 g、20.9 ミリモル ) を添加した。得られた溶液を N<sub>2</sub> を用いて 10 分間にわたって脱気処理に付し、つづいて PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 569 mg、0.696 ミリモル ) を添加し、さらなる脱気処理に 5 分間にわたって付した。反応混合物を 90 で 12 時間にわたって加熱し、冷却させ、EtOAc ( 50 mL ) で希釈

50

し、水 (2 x 20 mL) およびブライン溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 13 - 2 (1.20 g、3.59 ミリモル、収率 52%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 7.79 (s, 1H)、7.78 - 7.75 (m, 1H)、7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)、1.51 (s, 9H)、1.29 (s, 12H)

## 【0158】

中間体 13 - 3 : 3 - (tert - ブチル) 3' - メチル 4' - フルオロ - 4 - メトキシ - [1,1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジカルボキシレート

メチル 5 - プロモ - 2 - フルオロベンゾエート (400 mg、1.72 ミリモル) および中間体 13 - 2 (574 mg、1.72 ミリモル) のジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中溶液に、二塩基性リン酸カリウム (299 mg、1.72 ミリモル) を添加した。反応物を Ar で 10 分間にわたって脱気処理に付し、次に PdCl<sub>2</sub> (dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ (1.40 g、1.72 ミリモル) を添加し、混合物を 80 で 12 時間にわたって加熱した。反応物を冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2 x 50 mL) で、つづいてブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 13 - 3 (380 mg、1.05 ミリモル、収率 61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> - d) ppm 8.05 (dd, J = 2.5、6.5 Hz, 1H)、7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.65 - 7.47 (m, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.15 (dd, J = 8.8、10.3 Hz, 1H)、6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.88 (s, 3H)、1.57 (s, 9H)

## 【0159】

中間体 13 - 4 : 4' - フルオロ - 4 - メトキシ - 3' - (メトキシカルボニル) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸

中間体 13 - 4 (310 mg、1.02 ミリモル、収率 97%) を、中間体 4 - 2 と同様の方法にて、中間体 13 - 3 (380 mg、1.05 ミリモル) から製造した。LC - MS RT: 2.23 分; MS (ESI) m/z 305.2 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 D

## 【0160】

中間体 13 - 5 : メチル 4 - フルオロ - 3' - ((2 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル)カルバモイル) - 4' - メトキシ - [1,1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート

中間体 13 - 5 (145 mg、0.186 ミリモル、収率 45%) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 (175 mg、0.414 ミリモル) および中間体 13 - 4 (126 mg、0.414 ミリモル) から製造した。LC - MS RT: 1.64 分; MS (ESI) m/z 707.2 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 C

## 【0161】

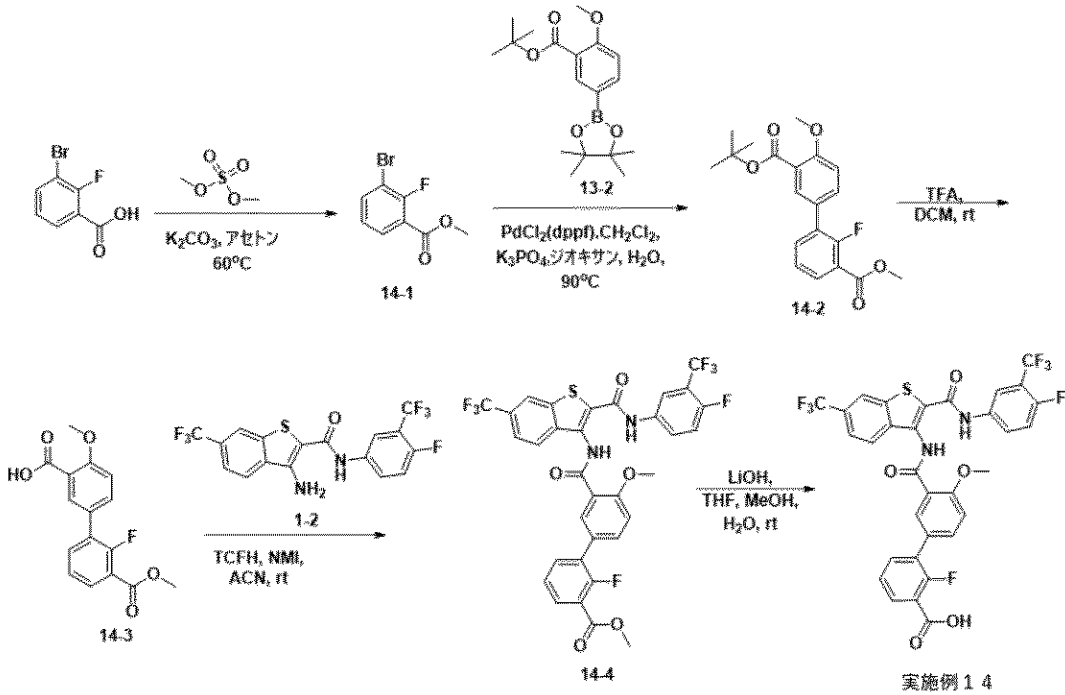
実施例 13 : 4 - フルオロ - 3' - ((2 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル)カルバモイル) - 4' - メトキシ - [1,1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸

実施例 13 (15 mg、0.022 ミリモル、収率 10%) を、実施例 2 に記載の一般的な操作によって、中間体 13 - 5 (150 mg、0.21 ミリモル) から製造し、つづいて分取性 LCMS (方法 1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 11.00 - 10.89 (m, 1H)、10.81 (br dd, br dd, J = 3.2、5.4 Hz, 1H)、8.67 (s, 2H)、8.21 - 7.94 (m, 5H)、7.92 - 7.77 (m, 3H)、7.52 (t, J = 9.8 Hz, 1H)、7.42 - 7.25 (m, 1H)、3.96 (s, 3H); LC - MS RT: 2.00 分; MS (ESI) m/z 695.0 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 A

【 0 1 6 2 】

実施例 1 4

【 化 4 2 】



10

20

【 0 1 6 3 】

中間体 1 4 - 1 : メチル 3 - プロモ - 2 - フルオロベンゾエート

3 - プロモ - 2 - フルオロ安息香酸 ( 5 0 0 m g 、 2 . 2 8 ミリモル ) のアセトン ( 1 0 m L ) 中溶液に、 $K_2CO_3$  ( 9 4 7 m g 、 6 . 8 5 ミリモル ) を、つづいてジメチルサルフェート ( 0 . 4 3 1 m L 、 4 . 5 7 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を 6 0 で 2 時間 にわたって加熱した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を水 ( 1 0 0 m L ) 中に希釈し、EtOAc ( 3 x 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を分離し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して中間体 1 4 - 1 ( 5 0 0 m g 、 2 . 1 5 ミリモル、収率 9 4 % ) を得た。 $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z 、  $CDCl_3$  ) ppm 7 . 9 1 - 7 . 8 7 ( m , 1 H ) 、 7 . 7 7 - 7 . 7 4 ( m , 1 H ) 、 7 . 1 4 - 7 . 1 0 ( m , 1 H ) 、 3 . 9 8 ( s , 3 H )

30

【 0 1 6 4 】

中間体 1 4 - 2 : 3 ' - ( tert - ブチル ) 3 - メチル - 2 - フルオロ - 4 ' - メトキシ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 , 3 ' - ジカルボキシレート

中間体 1 4 - 2 ( 3 2 0 m g 、 0 . 8 8 8 ミリモル、収率 5 9 % ) を、中間体 1 3 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 3 - 2 ( 5 0 0 m g 、 1 . 5 0 ミリモル ) および中間体 1 4 - 1 ( 3 8 3 m g 、 1 . 6 5 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 3 . 3 3 分 ; MS ( ESI ) m / z 3 0 5 . 2 ( M + H - t B u ) <sup>+</sup> ; 方法 C

40

【 0 1 6 5 】

中間体 1 4 - 3 : 2 ' - フルオロ - 4 - メトキシ - 3 ' - ( メトキシカルボニル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - カルボン酸

中間体 1 4 - 3 ( 2 4 0 m g 、 0 . 7 8 9 ミリモル、収率 8 9 % ) を、中間体 4 - 2 と同様の方法にて、中間体 1 4 - 2 ( 3 2 0 m g 、 0 . 8 8 8 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 0 . 9 7 分 ; MS ( ESI ) m / z 3 0 5 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup> ; 方法 C

【 0 1 6 6 】

中間体 1 4 - 4 : メチル 2 - フルオロ - 3 ' - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 ' - メトキシ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3

50

- カルボキシレート

中間体 14-4 (12 mg、0.017 ミリモル、収率 12%) を、中間体 1-3 と同様の方法にて、中間体 1-2 (60 mg、0.14 ミリモル) および中間体 14-3 (86 mg、0.28 ミリモル) から製造し、つづいて分取性 LCMS (方法 3) に付して精製した。LC-MS RT: 1.50 分; MS (ESI) m/z 707.2 (M-H)<sup>-</sup>; 方法 E

【0167】

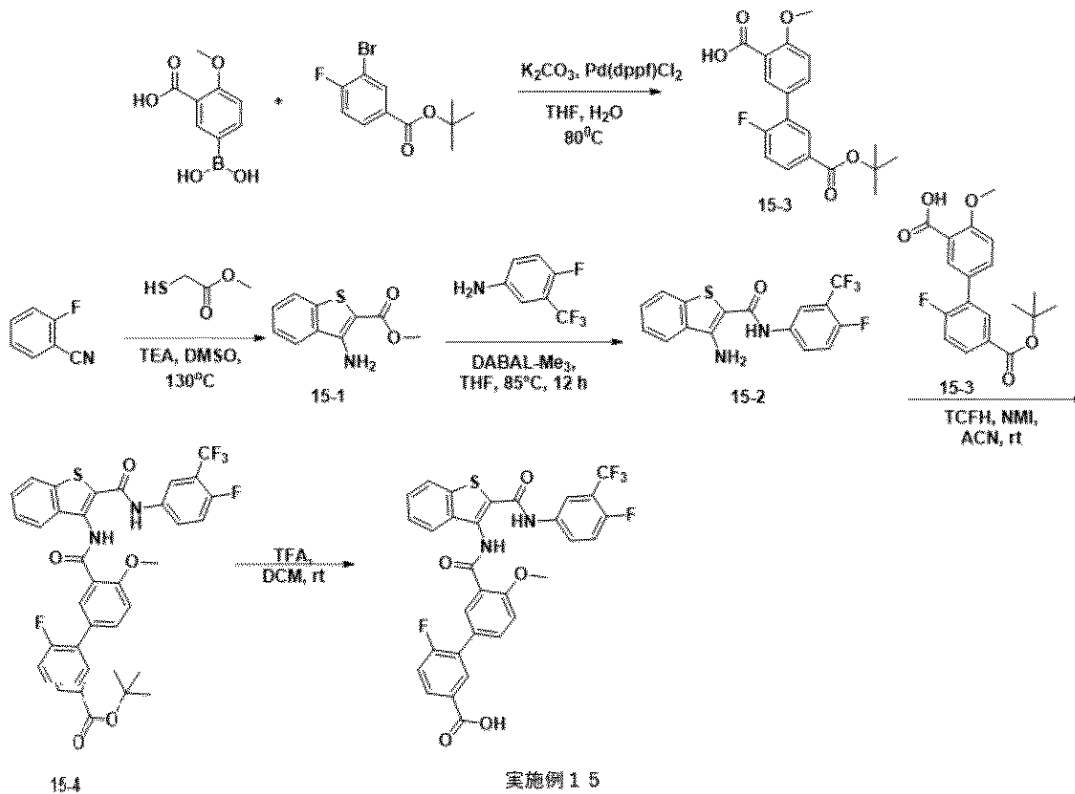
実施例 14: 2-フルオロ-3'-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

実施例 14 (3.3 mg、4.8 マイクロモル、収率 34%) を、実施例 2 に記載の一般的な操作によって、中間体 14-4 (10 mg、0.014 ミリモル) から製造し、つづいて分取性 LCMS (方法 4) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.90 (br dd, J = 1.0, 2.0 Hz, 1H)、10.78 (br d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.17 (dd, J = 2.3, 6.7 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.04 - 7.94 (m, 2H)、7.87 - 7.79 (m, 2H)、7.79 - 7.72 (m, 1H)、7.70 - 7.60 (m, 1H)、7.53 (t, J = 9.8 Hz, 1H)、7.42 - 7.28 (m, 2H)、3.99 (s, 3H); LC-MS RT: 1.99 分; MS (ESI) m/z 695.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 A

【0168】

実施例 15

【化 4 3】



【0169】

中間体 15-1: メチル 3-アミノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

中間体 15-1 (0.97 g、4.7 ミリモル、収率 57%) を、中間体 1-1 と同様の方法にて、2-フルオロベンズニトリル (1.0 g、8.3 ミリモル) およびメチル 2-メルカプトアセテート (0.78 mL、8.7 ミリモル) から製造した。LC-MS RT

: 1.72分; MS (ESI) m/z 208.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

【0170】

中間体15-2: 3-アミノ-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

中間体15-2 (0.71g、2.0ミリモル、収率94%)を、中間体1-2と同様の方法にて、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(420mg、2.3ミリモル)および中間体15-1(440mg、2.1ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 0.90分; MS (ESI) m/z 353.2 (M-H)<sup>-</sup>; 方法E

【0171】

中間体15-3: 5'-(tert-ブトキシカルボニル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

5-ボロノ-2-メトキシ安息香酸(2.00g、10.2ミリモル)、tert-ブチル3-プロモ-4-フルオロベンゾエート(3.37g、12.3ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.05g、51.0ミリモル)の水(14.3mL)およびTHF(100mL)中溶液に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(1.25g、1.53ミリモル)を添加し、該溶液をN<sub>2</sub>を用いて5分間にわたって脱気処理に付した。反応物を80で16時間にわたって加熱した。反応溶液を冷却し、EtOAc(300mL)で希釈し、飽和ブラインおよび水の1:1溶液(2x15mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、セライトを介してろ過し、真空下にて蒸発乾固させ、中間体15-3(2.80g、8.06ミリモル、収率79%)を得た。LC-MS RT: 2.03分; MS (ESI) m/z 347.1 (M+H)<sup>+</sup>; 方法H

20

【0172】

中間体15-4: tert-ブチル6-フルオロ-3'-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート

中間体15-4(150mg、0.220ミリモル、収率52%)を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体15-2(150mg、0.423ミリモル)および中間体15-3(147mg、0.423ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 1.62分; MS (ESI) m/z 683.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

【0173】

実施例15: 6-フルオロ-3'-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

実施例15(15mg、0.023ミリモル、収率16%)を、中間体4-2と同様の方法にて、中間体15-4(100mg、0.146ミリモル)から製造し、つづいて分取性HPLC(方法9)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.9-11.8(m, 1H)、10.78-10.84(m, 1H)、10.61-10.66(m, 1H)、8.13-8.18(m, 1H)、8.10-8.12(m, 1H)、8.06-8.10(m, 2H)、7.96-8.03(m, 2H)、7.92-7.96(m, 1H)、7.77-7.83(m, 1H)、7.47-7.60(m, 1H)、7.36-7.47(m, 1H)、7.34-7.59(m, 2H)、3.99(s, 3H); LC-MS RT: 2.75分; MS (ESI) m/z 627.0 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

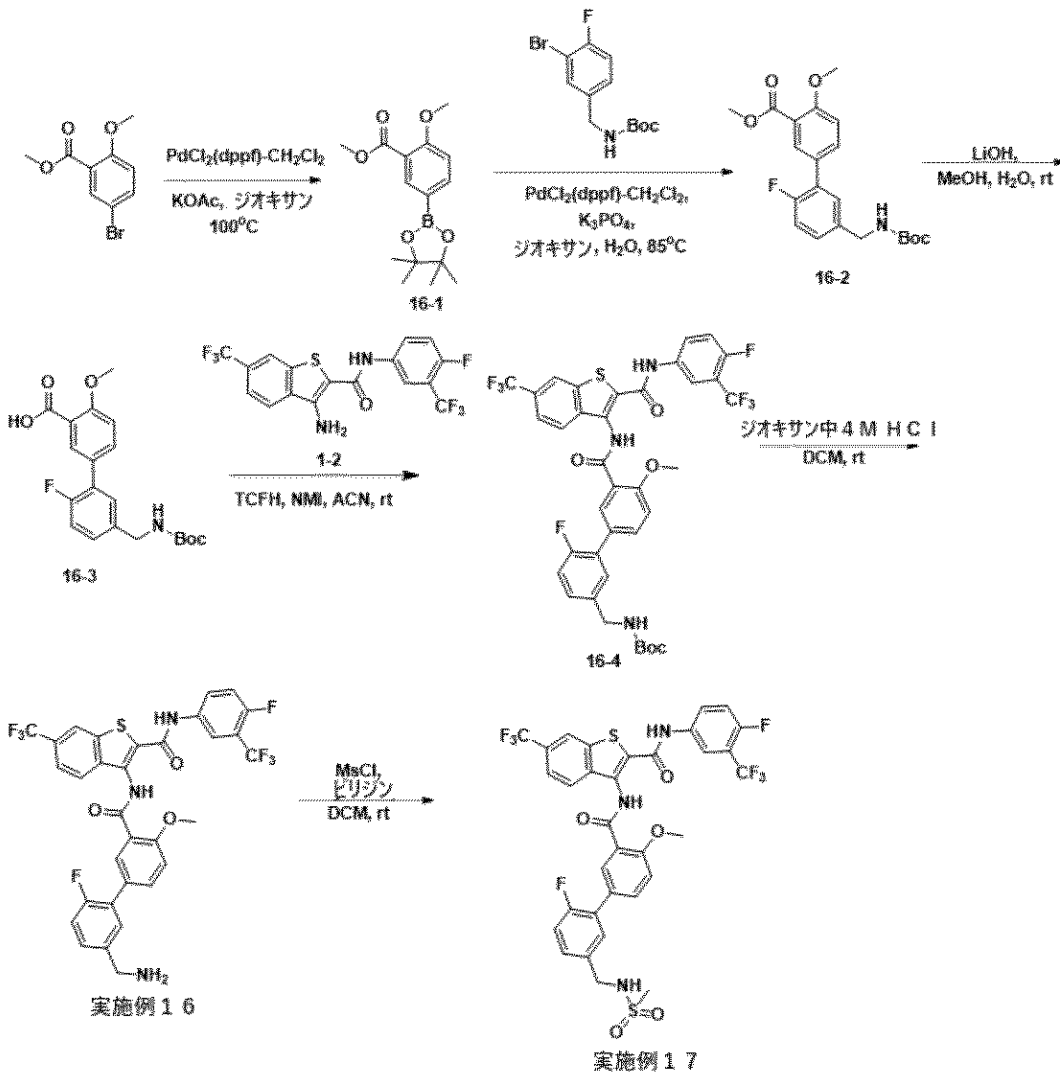
30

40

【0174】

実施例16および17

## 【化 4 4】



10

20

30

## 【 0 1 7 5 】

中間体 16 - 1 : メチル 2 - メトキシ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゾエート

中間体 16 - 1 ( 1.2 g、4.1 ミリモル、収率 67% ) を、中間体 13 - 2 と同様の方法にて、メチル 5 - プロモ - 2 - メトキシベンゾエート ( 1.5 g、6.1 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 0.82 分 ; MS ( ESI ) m / z 293.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

## 【 0 1 7 6 】

中間体 16 - 2 : メチル 5' - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) メチル ) - 2' - フルオロ - 4 - メトキシ - [ 1 , 1' - ビフェニル ] - 3 - カルボキシレート

中間体 16 - 2 ( 600 mg、1.54 ミリモル、収率 90% ) を、中間体 13 - 3 と同様の方法にて、中間体 16 - 1 ( 500 mg、1.71 ミリモル ) および tert - ブチル ( 3 - プロモ - 4 - フルオロベンジル ) カルバメート ( 573 mg、1.88 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 0.77 分 ; MS ( ESI ) m / z 334.2 ( M + H - tBu )<sup>+</sup> ; 方法 E

## 【 0 1 7 7 】

中間体 16 - 3 : 5' - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) メチル ) - 2' - フルオロ - 4 - メトキシ - [ 1 , 1' - ビフェニル ] - 3 - カルボン酸

中間体 16 - 3 ( 500 mg、1.33 ミリモル、収率 80% ) を、実施例 2 に記載の操作によって、中間体 16 - 2 ( 650 mg、1.66 ミリモル ) から製造した。LC -

40

50

MS RT : 1.03分 ; MS (ESI) m/z 320.2 (M+H-tBu)<sup>+</sup> ; 方法 E  
【0178】

中間体 16-4 : tert-ブチル ((6-フルオロ-3'-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ピフェニル]-3-イル)メチル)カルバメート

中間体 16-4 (310mg、0.398ミリモル、収率84%)を、中間体 1-3と同様の方法にて、中間体 1-2 (200mg、0.474ミリモル)および中間体 16-3 (178mg、0.474ミリモル)から製造した。LC-MS RT : 1.55分 ; MS (ESI) m/z 778.2 (M-H)<sup>-</sup> ; 方法 E  
【0179】

実施例 16 : 3-(5'-(アミノメチル)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボキシアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

実施例 16 (180mg、0.252ミリモル、収率78%)を、中間体 9-4および9-5に概説される一般的な条件に従って、中間体 16-4 (250mg、0.321ミリモル)から製造し、つづいて分取性 LCMS (方法 1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.00-10.60 (m, 2H)、8.63 (s, 1H)、8.42 (brs, 2H)、8.17-8.09 (m, 2H)、8.00-7.91 (m, 2H)、7.83-7.69 (m, 2H)、7.58-7.45 (m, 2H)、7.41-7.31 (m, 2H)、7.25 (dd, J = 8.4、10.9 Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.82 (brs, 2H) ; LC-MS RT : 2.23分 ; MS (ESI) m/z 680.2 (M+H)<sup>+</sup> ; 方法 A  
【0180】

実施例 17 : N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2'-フルオロ-4'-メトキシ-5'-(メチルスルホンアミドメチル)-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボキシアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

実施例 16 (40mg、0.056ミリモル)のDCM (2mL)中の冷却した溶液に、ピリジン (0.023mL、0.28ミリモル)を、つづいてMsCl (6.5μl、0.084ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、EtOAc (20mL)で希釈し、水 (2x20mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LCMS (方法 2) に付して精製し、実施例 17 (6.8mg、9.0マイクロモル、収率16%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.00-10.60 (m, 2H)、8.67 (s, 1H)、8.16 (dd, J = 2.2、6.1 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.05-7.93 (m, 2H)、7.83 (dd, J = 1.2、8.8 Hz, 1H)、7.76 (brd, J = 8.6 Hz, 1H)、7.66-7.59 (m, 1H)、7.57-7.44 (m, 2H)、7.43-7.35 (m, 2H)、7.33-7.24 (m, 1H)、4.21 (brd, J = 5.9 Hz, 3H)、4.00 (s, 3H)、2.89 (s, 3H) ; LC-MS RT : 2.49分 ; MS (ESI) m/z 756.1 (M-H)<sup>-</sup> ; 方法 A  
【0181】

実施例 18 : 3-(5'-(シクロブタンカルボキシアミドメチル)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボキシアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

10

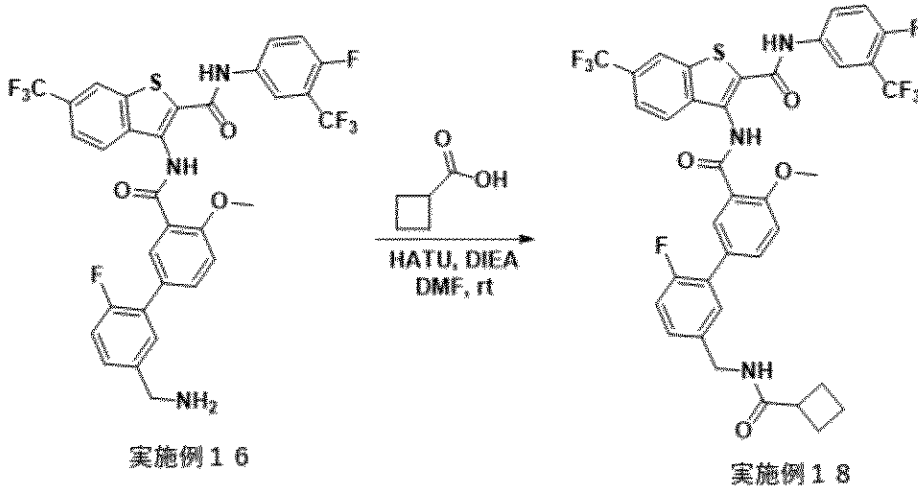
20

30

40

50

## 【化 4 5】



10

## 【0182】

実施例 18 (6.4 mg、8.4 マイクロモル、収率 14%) を、塩基として TEA よりもむしろ DIEA を用いることを除き、実施例 7 および 8 に概説される一般的な操作に従って、実施例 16 (40 mg、0.059 ミリモル) およびシクロブタンカルボン酸 (12 mg、0.12 ミリモル) から製造した。残渣を分取性 LCMS (方法 1) に付して精製し、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.89 (s, 1 H)、10.76 (s, 1 H)、8.68 (s, 1 H)、8.22 (t, J = 5.7 Hz, 1 H)、8.16 (dd, J = 2.4、6.6 Hz, 1 H)、8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、8.03 - 7.92 (m, 2 H)、7.82 (dd, J = 1.3、8.7 Hz, 1 H)、7.73 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1 H)、7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)、7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2 H)、4.28 (d, J = 5.9 Hz, 2 H)、3.99 (s, 3 H)、3.09 - 3.00 (m, 1 H)、2.20 - 2.08 (m, 2 H)、2.06 - 1.95 (m, 2 H)、1.92 - 1.82 (m, 1 H)、1.79 - 1.67 (m, 2 H); LC-MS RT: 2.61 分; MS (ESI) m/z 760.2 (M-H)<sup>-</sup>; 方法 A

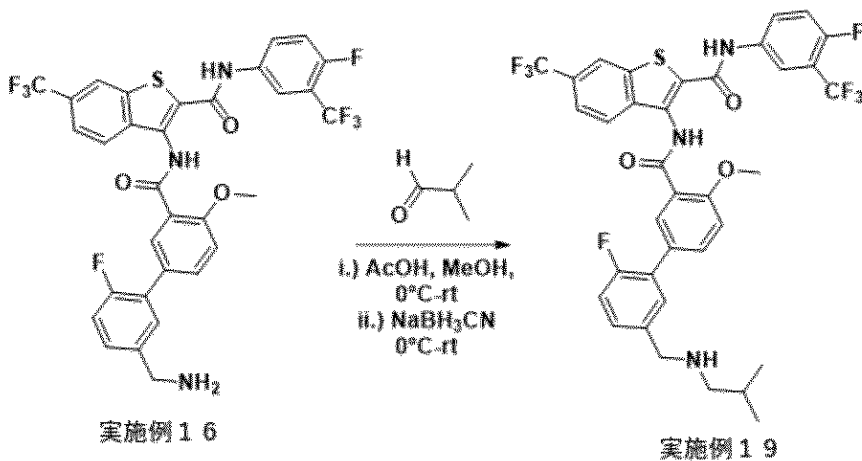
20

30

## 【0183】

実施例 19: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2'-フルオロ-5'-((イソブチルアミノ)メチル)-4-メトキシ-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボキシアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

## 【化 4 6】



40

## 【0184】

50

実施例 16 (40 mg、0.059 ミリモル) の MeOH (2 mL) 中溶液に、イソブチラルデヒド (8.5 mg、0.12 ミリモル) を、つづいて AcOH (0.67  $\mu$ l、0.012 ミリモル) を 0 で滴下して加えた。得られた溶液を室温で 12 時間にわたって攪拌し、つづいてシアノホウ水素化ナトリウム (7.4 mg、0.12 ミリモル) を 0 で添加し、反応混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (5 mL) に溶かし、ついで EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LCMS (方法 1) に付して精製し、実施例 19 (5.5 mg、7.5 マイクロモル、収率 13%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.07 - 10.47 (m, 2H)、8.66 (s, 1H)、8.19 - 8.05 (m, 2H)、8.04 - 7.92 (m, 1H)、7.81 (dd, J = 1.6、8.9 Hz, 1H)、7.75 (brd, J = 8.8 Hz, 1H)、7.59 - 7.43 (m, 2H)、7.39 - 7.28 (m, 2H)、7.23 (dd, J = 8.4、10.9 Hz, 2H)、4.88 (brs, 1H)、3.99 (brs, 3H)、3.73 (s, 2H)、2.32 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、1.68 (td, J = 6.6、13.2 Hz, 1H)、0.89 - 0.80 (m, 6H); LC-MS RT: 2.65 分; MS (ESI) m/z 736.3 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 A

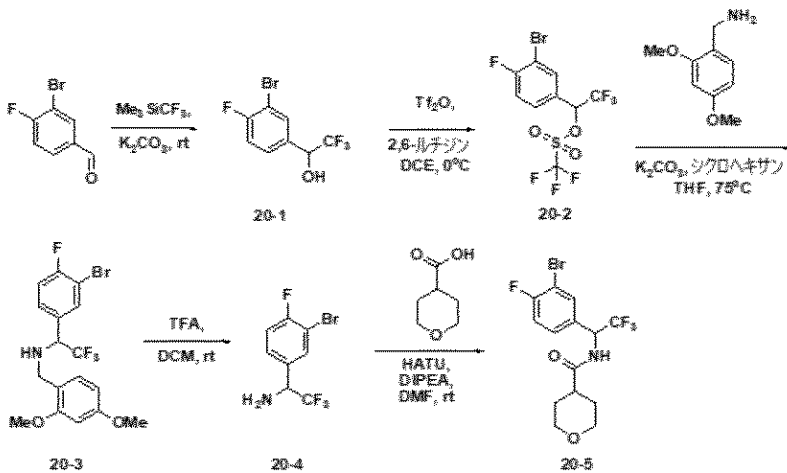
10

【0185】

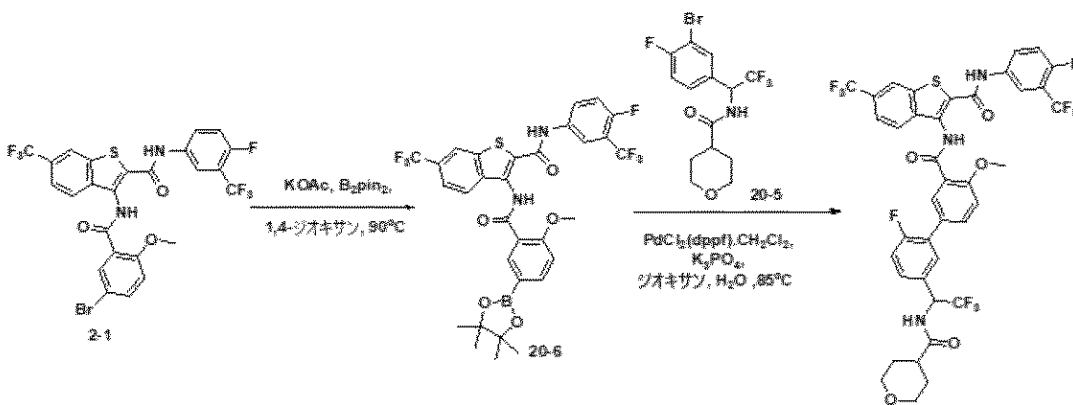
実施例 20 および 21

【化 47】

20



30



40

実施例 20、異性体 1  
実施例 21、異性体 2

【0186】

中間体 20-1 : 1 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2,2,2 - トリフルオロエタン - 1 - オール

3 - プロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒド (2.00 g、9.85 ミリモル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.136 g、0.985 ミリモル) に、(トリフルオロメチル)トリメチルシ

50

ラン ( 2.90 mL、19.7 ミリモル ) を加えた。得られた反応混合物を室温で 12 時間にわたって攪拌した。反応物を水および EtOAc ( 2 x 50 mL ) の間に分配し、有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をその後で 2 N HCl を用いて 0 で 1 時間にわたって処理した。次に反応物を EtOAc ( 2 x 50 mL ) で抽出し、ついで有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して中間体 20 - 1 ( 2.08 g、7.62 ミリモル、収率 77% ) を得た。LC - MS RT : 0.66 分 ; MS ( ESI ) m/z 271.0 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 E

## 【 0187 】

中間体 20 - 2 : 1 - ( 3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート

10

中間体 20 - 1 ( 300 mg、1.10 ミリモル ) の - 10 での DCE ( 10 mL ) 中溶液に、2,6 - ルチジン ( 0.384 mL、3.30 ミリモル ) を、つづいて無水トリフル酸 ( 0.278 mL、1.65 ミリモル ) の DCE ( 1 mL ) 中溶液を滴下して加えた。反応混合物を 0 で 30 分間にわたって攪拌させた。反応物を水 ( 50 mL ) と Et<sub>2</sub>O ( 50 mL ) との間に分配した。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して中間体 20 - 2 ( 370 mg、0.913 ミリモル、収率 83% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 7.80 - 7.73 ( m, 1 H )、7.64 - 7.59 ( m, 1 H )、7.49 - 7.40 ( m, 1 H )、5.29 - 5.24 ( m, 1 H )

20

## 【 0188 】

中間体 20 - 3 : 1 - ( 3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル ) - N - ( 2, 4 - ジメトキシベンジル ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン

中間体 20 - 2 ( 500 mg、1.23 ミリモル ) および ( 2, 4 - ジメトキシフェニル ) メタナミン ( 0.223 mL、1.48 ミリモル ) のシクロヘキサン ( 6 mL ) および THF ( 3 mL ) の混合液中溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 512 mg、3.70 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を 75 で 24 時間にわたって攪拌した。反応物を EtOAc ( 50 mL ) で希釈し、水 ( 2 x 50 mL ) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 20 - 3 ( 420 mg、0.995 ミリモル、収率 81% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 7.82 - 7.85 ( m, 1 H )、7.51 - 7.56 ( m, 1 H )、7.37 - 7.43 ( m, 1 H )、7.16 - 7.21 ( m, 2 H )、6.45 - 6.48 ( m, 1 H )、3.71 ( d, J = 14.56 Hz, 2 H )、3.42 - 3.59 ( m, 1 H )、3.25 - 3.38 ( m, 6 H )

30

## 【 0189 】

中間体 20 - 4 : 1 - ( 3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン

中間体 20 - 3 ( 420 mg、0.995 ミリモル ) の DCM ( 8 mL ) 中溶液に、TFA ( 0.230 mL、2.98 ミリモル ) を加え、反応溶液を室温で 18 時間にわたって攪拌した。反応混合物を高真空下で濃縮し、中間体 20 - 4 ( 260 mg、0.956 ミリモル、収率 96% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 7.98 - 8.01 ( m, 1 H )、7.54 - 7.70 ( m, 1 H )、6.45 - 6.51 ( m, 1 H )、3.74 ( br s, 2 H )、3.59 ( br d, J = 13.55 Hz, 1 H )

40

## 【 0190 】

中間体 20 - 5 : N - ( 1 - ( 3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド

中間体 20 - 5 ( 610 mg、0.60 ミリモル、収率 39% ) を、実施例 18 に記載の一般的な操作によって、中間体 20 - 4 ( 502 mg、1.84 ミリモル ) およびテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 ( 200 mg、1.54 ミリモル ) から製造し

50

た。LC-MS RT: 0.60分; MS (ESI) m/z 382.1 (M-H)<sup>-</sup>; 方法E

## 【0191】

中間体20-6: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

中間体20-6(80mg、0.12ミリモル、収率50%)を、中間体13-2に記載の一般的な操作に従って、中間体2-1(150mg、0.236ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 1.52分; MS (ESI) m/z 683.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

10

## 【0192】

実施例20および21: N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(6-フルオロ-3'-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ピフェニル]-3-イル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシアミド

実施例20および21を、中間体13-3と同様の方法にて、中間体20-6(120mg、0.176ミリモル)および中間体20-5(186mg、0.193ミリモル)から製造し、つづいて分取性HPLC(方法2)に付して精製した。異性体を分取性SFC(カラム/寸法:キラルセル OD-H(250x21)mm、5μm; %CO<sub>2</sub>:60%; %共溶媒:40%のIPA中0.2%DEA; 全体のフロー:80.0g/分; 背圧:100バール; 温度:35; UV:248nm)に付して分離し、実施例20(分取性SFC RT=10.37分)および実施例21(分取性SFC RT=2.82分)を得た。分析性SFC条件:(カラム/寸法:キラルセル OD-H(250x4.6)mm、5μm; %CO<sub>2</sub>:70%; %共溶媒:30%のIPA中0.2%DEA; 全体のフロー:4.0g/分; 背圧:100バール; 温度:35; UV:248nm)を得た。

20

## 【0193】

実施例20(4.0mg、4.4マイクロモル、収率2%): <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.62-11.01(m, 2H)、9.02-9.26(m, 2H)、8.48-8.80(m, 1H)、8.12-8.18(m, 2H)、7.91-8.20(m, 2H)、7.61-7.89(m, 2H)、7.31-7.56(m, 1H)、7.23-7.25(m, 2H)、5.77-6.01(m, 1H)、3.98-4.06(m, 1H)、4.00(s, 3H)、3.22-3.31(m, 2H)、2.60(brs, 1H)、2.44-2.47(m, 1H)、2.34-2.41(m, 1H)、1.51-1.68(m, 2H)、1.26(brd, J=19.58Hz, 2H); LC-MS RT: 1.21分; MS (ESI) m/z 858.2 (M-H)<sup>-</sup>; 方法C

30

## 【0194】

実施例21(4.0mg、4.4マイクロモル、収率2%): <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.67-10.98(m, 2H)、8.92-9.22(m, 2H)、8.54-8.78(m, 1H)、8.09-8.18(m, 2H)、7.90-8.23(m, 2H)、7.67-7.89(m, 2H)、7.44-7.68(m, 1H)、7.31-7.44(m, 2H)、5.80-5.97(m, 1H)、4.01(s, 3H)、3.44(s, 1H)、3.26-3.29(m, 2H)、2.58-2.67(m, 1H)、2.39-2.45(m, 2H)、1.48-1.59(m, 2H)、1.18(m, 2H); LC-MS RT: 1.23分; MS (ESI) m/z 860.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

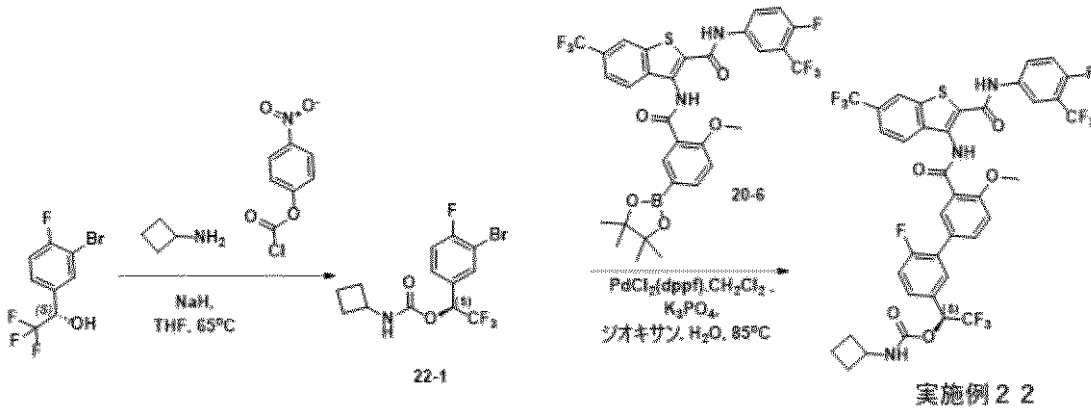
40

## 【0195】

実施例22:

50

## 【化 4 8】



10

## 【 0 1 9 6】

中間体 2 2 - 1 : ( S ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル シクロブチル カルバメート

( S ) - 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オール ( 3 0 0 m g , 1 . 1 0 ミリモル ) の 0 での T H F ( 6 m L ) 中溶液に、Na H ( 9 6 . 0 m g , 2 . 2 0 ミリモル ) を加え、反応混合物を室温で 2 0 分間にわたって攪拌した。4 - ニトロフェニルカルボノクロリデート ( 2 4 4 m g , 1 . 2 1 ミリモル ) の T H F ( 1 m L ) 中溶液を加え、反応混合物を続けてさらに 2 時間にわたって攪拌した。シクロブタナミン ( 1 5 6 m g , 2 . 2 0 ミリモル ) の T H F ( 4 m L ) 中溶液を反応物に加え、6 5 で 6 時間にわたって攪拌した。反応物を N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 5 0 m L ) でクエンチさせ、E t O A c ( 2 x 5 0 m L ) で抽出した。有機層を分離し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 2 2 - 1 ( 1 5 0 m g , 0 . 4 0 5 ミリモル、収率 3 7 % ) を得た。L C - M S R T : 0 . 9 6 分 ; M S ( E S I ) m / z 3 6 8 . 1 ( M - H ) <sup>-</sup> ; 方法 E

20

## 【 0 1 9 7】

実施例 2 2 : ( S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ( 6 - フルオロ - 3 ' - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 ' - メトキシ - [ 1 , 1 ' - ピフェニル ] - 3 - イル ) エチル シクロブチル カルバメート

30

実施例 2 2 ( 2 5 m g , 0 . 0 2 7 ミリモル、収率 2 3 % ) を、中間体 1 3 - 3 と同様の方法にて、中間体 2 0 - 6 ( 8 0 m g , 0 . 1 2 ミリモル ) および中間体 2 2 - 1 ( 4 3 m g , 0 . 1 2 ミリモル ) から製造し、つづいて分取性 H P L C ( 方法 3 ) に付して精製した。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 1 0 . 7 1 - 1 1 . 0 0 ( m , 2 H ) , 8 . 6 1 - 8 . 7 4 ( m , 1 H ) , 8 . 1 0 - 8 . 1 9 ( m , 1 H ) , 7 . 9 8 - 8 . 0 4 ( m , 1 H ) , 7 . 9 3 - 7 . 9 7 ( m , 1 H ) , 7 . 8 0 - 7 . 8 6 ( m , 1 H ) , 7 . 7 4 - 7 . 7 9 ( m , 1 H ) , 7 . 6 7 - 7 . 7 2 ( m , 1 H ) , 7 . 6 1 - 7 . 6 5 ( m , 1 H ) , 7 . 5 3 - 7 . 5 9 ( m , 1 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 4 8 ( m , 1 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 4 5 ( m , 1 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 4 0 ( m , 1 H ) , 6 . 3 6 - 6 . 4 0 ( m , 1 H ) , 3 . 9 2 - 3 . 9 4 ( m , 1 H ) , 3 . 8 8 - 3 . 9 1 ( m , 3 H ) , 3 . 3 4 ( s , 2 H ) , 2 . 6 6 - 2 . 6 9 ( m , 1 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 3 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 2 - 1 . 9 7 ( m , 1 H ) ; L C - M S R T : 2 . 0 2 分 ; M S ( E S I ) m / z 8 4 6 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> ; 方法 C

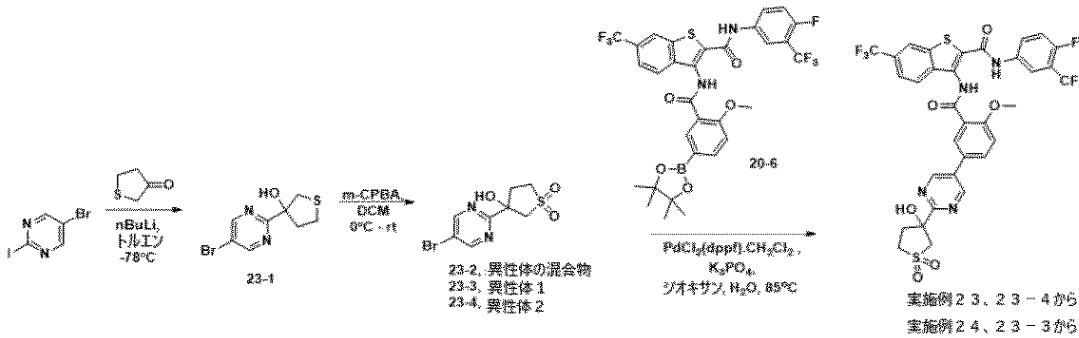
40

## 【 0 1 9 8】

実施例 2 3 および 2 4

50

## 【化 4 9】



10

## 【 0 1 9 9 】

中間体 2 3 - 1 : 3 - ( 5 - プロモピリミジン - 2 - イル ) テトラヒドロチオフエン - 3 - オール

5 - プロモ - 2 - ヨードピリミジン ( 2 2 0 g 、 7 7 2 ミリモル ) およびジヒドロチオフエン - 3 ( 2 H ) - オン ( 1 6 5 m L 、 1 9 3 0 ミリモル ) の - 7 8 でのトルエン ( 5 L ) 中の攪拌した溶液に、n B u L i ( 8 0 4 m L 、 1 9 3 0 ミリモル ) を N<sub>2</sub> 下で滴下して加え、反応混合物を - 7 8 で 1.5 時間にわたって攪拌させた。反応混合物を 1 5 0 m L の 1 0 % N H<sub>4</sub> C l 水溶液で 0 にてクエンチさせ、得られた溶液を E t O A c ( 2 x 1 L ) で抽出した。有機層を合わせ、5 0 0 m L のブライン溶液で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製した。得られた固体を 2 0 0 m L の石油エーテルおよび 2 0 m L の I P A で沈殿させ、高真空下で乾燥させて中間体 2 3 - 1 ( 4 8.0 g 、 1 8 5 ミリモル、収率 2 4 % ) を得た。L C - M S R T : 1.3 6 分 ; M S ( E S I ) m / z 2 6 1.0 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C

20

## 【 0 2 0 0 】

中間体 2 3 - 2 、 2 3 - 3 および 2 3 - 4 : 3 - ( 5 - プロモピリミジン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロチオフエン 1,1 - ジオキシド

中間体 2 3 - 1 ( 4 8.0 g 、 1 8 4 ミリモル ) の 0 での D C M ( 1 L ) 中溶液に、m - C P B A ( 1 1 3 g 、 4 6 0 ミリモル ) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で 5 時間 ( 3 0 ) にわたって攪拌し、次に 5 0 0 m L の D C M で希釈し、5 に冷却した。1 N N a O H の溶液を反応混合物が透明となるまでそこに添加し、得られた溶液を 1 0 分間にわたって攪拌した。層を分離し、水層を D C M ( 2 x 5 0 0 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、2 5 0 m L のブライン溶液で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を 2 0 0 m L の E t O H から分配させ、高真空下で乾燥させて中間体 2 3 - 2 ( 4 1.0 g 、 1 4 0 ミリモル、収率 7 6 % ) を得た。L C - M S R T : 0.7 6 分 ; M S ( E S I ) m / z 2 9 3.0 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C

30

## 【 0 2 0 1 】

中間体 2 3 - 2 を分取性 S F C ( カラム : キラルパック A D - H ( 2 5 0 x 5 0 ) m m 、 5 μ m ; % C O<sub>2</sub> : 5 0 % ; % 共溶媒 : 5 0 % の M e O H : A C N ( 1 : 1 ) 中 0.2 % N H<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 2 2 0.0 m L / 分 ; 背圧 : 1 0 0 パール ; 温度 : 3 0 、 U V : 2 2 0 n m ) に付して精製し、中間体 2 3 - 3 ( 分析性 S F C R T = 5.9 5 分 、 1 0 0 % e e ; L C - M S R T : 0.7 6 分 ; M S ( E S I ) m / z 2 9 3.0 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C ) および中間体 2 3 - 4 ( 分析性 S F C R T = 9.2 6 分 、 1 0 0 % e e ; L C - M S R T : 0.7 3 分 ; M S ( E S I ) m / z 2 9 3.0 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C ) ( 分析性 S F C : カラム : キラルパック A D - H ( 2 5 0 x 4.6 ) m m 、 5 μ m ; % C O<sub>2</sub> : 5 5 % ; % 共溶媒 : 4 5 % の M e O H : A C N ( 1 : 1 ) 中 0.2 % N H<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 4.0 m L / 分 ; 背圧 : 1 0 0 パール ; 温度 : 3 5 、 U V : 2 2 0 n m ) を得た。

40

## 【 0 2 0 2 】

50

実施例 23 : N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 1,1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル ) ピリミジン - 5 - イル ) - 2 - メトキシベンズアミド ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

実施例 23 ( 3.0 mg、3.9 マイクロモル、収率 8% ) を、中間体 13 - 3 と同様の方法にて、中間体 23 - 4 ( 13 mg、0.044 ミリモル ) および中間体 20 - 6 ( 30 mg、0.044 ミリモル ) から製造し、つづいて分取性 HPLC ( 方法 2 ) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 10.87 ( brs, 2H)、10.73 ( brs, 1H)、9.18 ( s, 1H)、8.68 ( s, 1H)、8.21 ( s, 1H)、8.14 ( brd, J = 8.03 Hz, 1H)、8.06 ( s, 1H)、8.04 ( brs, 1H)、7.83 ( brd, J = 8.03 Hz, 1H)、7.54 ( brt, J = 9.54 Hz, 1H)、7.42 ( brd, J = 8.53 Hz, 1H)、6.33 ( s, 2H)、3.98 ( s, 3H)、3.79 ( d, J = 13.55 Hz, 1H)、3.36 - 3.52 ( m, 3H)、2.49 - 2.55 ( m, 2H); LC - MS RT: 2.28 分; MS ( ESI ) m/z 769.1 ( M + H )<sup>+</sup>; 方法 B

10

【 0203 】

実施例 24 : N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 1,1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル ) ピリミジン - 5 - イル ) - 2 - メトキシベンズアミド ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

20

実施例 24 ( 4.0 mg、5.2 マイクロモル、収率 11% ) を、中間体 13 - 3 と同様の方法にて、中間体 23 - 3 ( 13 mg、0.044 ミリモル ) および中間体 20 - 6 ( 30 mg、0.044 ミリモル ) から製造し、つづいて分取性 HPLC ( 方法 2 ) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 10.88 ( brs, 1H)、10.75 ( brs, 1H)、9.18 ( s, 1H)、8.69 ( s, 1H)、8.21 ( d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.14 ( brd, J = 8.3 Hz, 1H)、8.09 - 7.97 ( m, 1H)、7.89 - 7.80 ( m, 1H)、7.65 - 7.47 ( m, 2H)、7.47 - 7.24 ( m, 1H)、6.35 ( s, 2H)、3.97 ( s, 3H)、3.79 ( brd, J = 13.4 Hz, 1H)、3.49 - 3.41 ( m, 3H)、2.59 ( brs, 2H); LC - MS RT: 2.28 分; MS ( ESI ) m/z 769.0 ( M + H )<sup>+</sup>; 方法 A

30

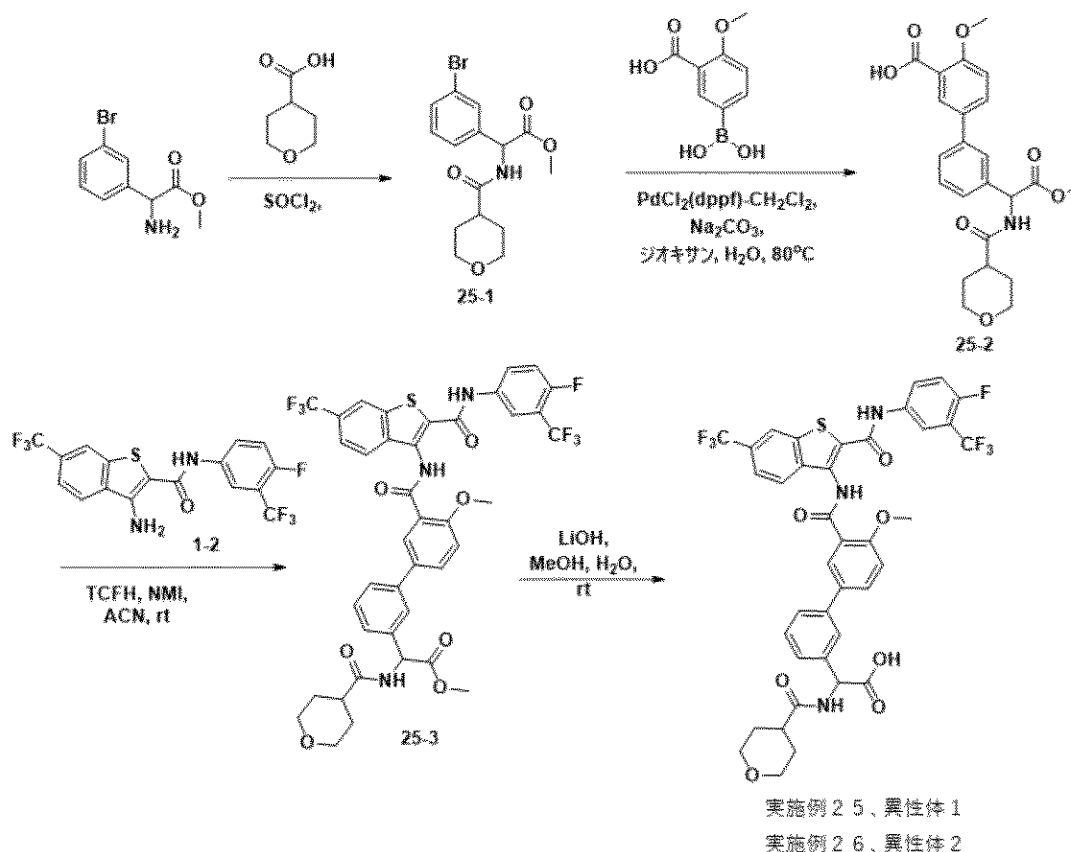
【 0204 】

実施例 25 および 26

40

50

## 【化50】



10

20

## 【0205】

中間体 25 - 1 : メチル 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド ) アセテート

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸 ( 400 mg、3.07 ミリモル ) のトルエン ( 5 mL ) 中溶液に、塩化チオニル ( 0.381 mL、5.23 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を 80 で 1.5 時間にわたって加熱した。反応物を高真空下で濃縮し、乾燥 DCM ( 2 mL ) に溶かした。該溶液を、添加する前に室温で 5 分間にわたって攪拌した、メチル 2 - アミノ - 2 - ( 3 - ブロモフェニル ) アセテート ( 750 mg、3.07 ミリモル ) および TEA ( 2.14 mL、15.4 ミリモル ) の DCM ( 5 mL ) 中溶液に滴下して加えた。この反応溶液を室温で 12 時間にわたって攪拌した。反応物を水 ( 50 mL ) と DCM ( 50 mL ) との間に分配した。有機層を水 ( 2 x 50 mL ) で洗浄し、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 25 - 1 ( 300 mg、0.842 ミリモル、収率 27% ) を得た。LC - MS RT : 1.18 分 ; MS (ESI) m/z 355.9 (M + H)<sup>+</sup> ; 方法 E

30

## 【0206】

中間体 25 - 2 : 4 - メトキシ - 3' - ( 2 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド ) エチル ) - [ 1,1' - ビフェニル ] - 3 - カルボン酸

中間体 25 - 2 ( 110 mg、0.257 ミリモル、収率 51% ) を、塩基として K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> よりもむしろ Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 161 mg、1.52 ミリモル ) を用いることを除き、中間体 13 - 3 と同様の様式にて、中間体 25 - 1 ( 180 mg、0.505 ミリモル ) および 5 - ポロノ - 2 - メトキシ安息香酸 ( 99.0 mg、0.505 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 0.57 分 ; MS (ESI) m/z 428.2 (M + H)<sup>+</sup> ; 方法 E

40

## 【0207】

50

中間体 25-3 : メチル 2 - ( 3 ' - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 ' - メトキシ - [ 1, 1 ' - ビフェニル ] - 3 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド ) アセテート

中間体 25-3 ( 80 mg、0.096 ミリモル、収率 41% ) を、中間体 1-3 と同様の様式にて、中間体 1-2 ( 99 mg、0.23 ミリモル ) および中間体 25-2 ( 100 mg、0.23 ミリモル ) から製造した。LC-MS RT : 1.16 分 ; MS (ESI) m/z 830.4 (M-H)<sup>-</sup> ; 方法 E

【0208】

実施例 25 および 26 : 2 - ( 3 ' - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 ' - メトキシ - [ 1, 1 ' - ビフェニル ] - 3 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシアミド ) 酢酸 10

実施例 25 および実施例 26 を、実施例 2 に記載の操作によって、実施例 25-3 ( 80 mg、0.096 ミリモル ) から製造した。異性体を分取性 SFC ( カラム : キラルパック IC ( 250 x 21 ) mm、5 μm ; % CO<sub>2</sub> : 65% ; % 共溶媒 : 35% の ACN : MeOH ( 1 : 1 ) 中 0.2% DEA ; 出口圧 : 100 パール ; 流速 : 70 g / 分 ; 温度 : 30 ; UV : 220 nm ) に付して分離し、実施例 25 ( 分析性 SFC RT = 11.3 分、100% ee ) および実施例 26 ( 分析性 SFC RT = 8.38 分、95% ee ) を得た。[ 分析性 SFC : カラム : キラルパック IC ( 250 x 4.6 ) mm、5 μm ; % CO<sub>2</sub> : 65% ; % 共溶媒 : 35% の ACN : MeOH ( 1 : 1 ) 中 0.2% DEA ; 注入容量 : 40 μl ; 出口圧 : 100 パール ; 流速 : 4 mL / 分 ; 温度 : 30 ] 20

【0209】

実施例 25 : ( 12 mg、0.014 ミリモル、収率 15% ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 12.25 - 13.12 ( s, 1H )、10.80 - 11.31 ( m, 2H )、8.66 ( s, 1H )、8.22 - 8.29 ( m, 2H )、8.07 ( brd, J = 6.02 Hz, 1H )、7.89 - 8.15 ( m, 4H )、7.79 ( brs, 2H )、7.54 - 7.63 ( m, 1H )、7.31 ( s, 1H )、7.29 ( brs, 1H )、6.78 ( s, 1H )、3.91 ( s, 4H )、3.83 ( brd, J = 11.55 Hz, 1H )、3.27 ( brs, 2H )、2.86 ( q, J = 7.19 Hz, 2H )、2.68 - 2.70 ( m, 2H )、1.24 ( s, 2H ) ; LC-MS RT : 2.57 分 ; MS (ESI) m/z 816.0 (M+H)<sup>+</sup> ; 方法 C 30

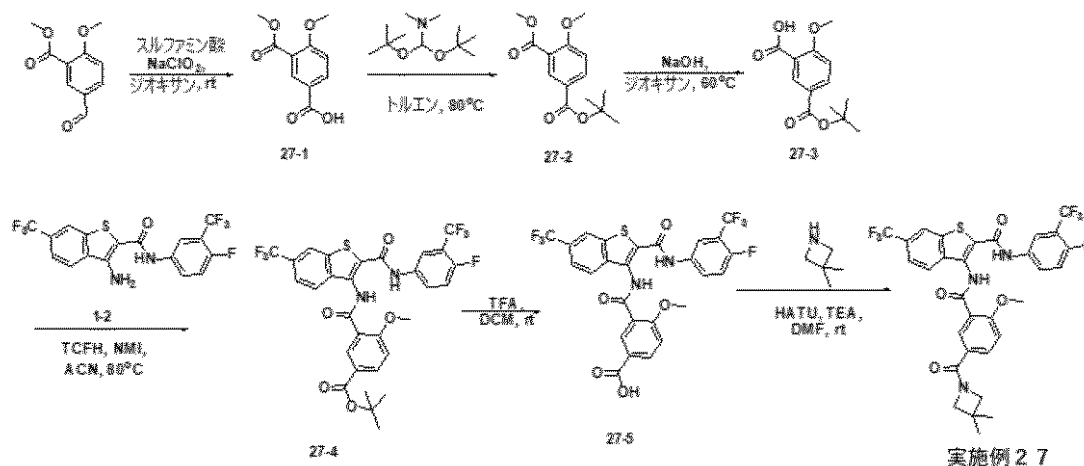
【0210】

実施例 26 : ( 12 mg、0.014 ミリモル、収率 15% ) <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 12.84 - 13.42 ( s, 1H )、10.75 - 10.91 ( m, 1H )、10.48 - 10.65 ( m, 1H )、8.14 ( brd, J = 4.02 Hz, 2H )、8.07 ( brd, J = 6.02 Hz, 2H )、8.00 ( brs, 4H )、7.77 - 7.92 ( m, 2H )、7.62 - 7.75 ( m, 1H )、7.29 - 7.54 ( m, 1H )、7.02 - 7.19 ( m, 1H )、6.57 ( s, 1H )、4.01 ( s, 5H )、3.44 ( brs, 2H )、2.44 - 2.49 ( m, 4H )、1.22 - 1.30 ( m, 2H ) ; LC-MS RT : 2.57 分 ; MS (ESI) m/z 816.0 (M+H)<sup>+</sup> ; 方法 C 40

【0211】

実施例 27

## 【化 5 1】



10

## 【 0 2 1 2 】

中間体 27 - 1 : 4 - メトキシ - 3 - (メトキシカルボニル) 安息香酸

メチル 5 - ホルミル - 2 - メトキシベンゾエート (1.50 g、7.72 ミリモル) のジオキササン (35 mL) 中溶液に、20 mL の H<sub>2</sub>O 中スルファミン酸 (4.50 g、46.3 ミリモル) および 10 mL の H<sub>2</sub>O 中亜塩素酸ナトリウム (1.75 g、15.5 ミリモル) を、各々、0 で添加し、次に反応混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して中間体 27 - 1 (1.60 g、7.61 ミリモル、収率 99%) を得た。LC - MS RT : 0.35 分 ; MS (ESI) m/z 209.2 (M - H)<sup>-</sup>; 方法 E

20

## 【 0 2 1 3 】

中間体 27 - 2 : 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル 4 - メトキシイソフタレート

中間体 27 - 1 (1.47 g、7.01 ミリモル) のトルエン (70 mL) 中溶液に、N,N - ジメチルホルムアミド・ジ - tert - ブチルアセタール (6.72 mL、28.0 ミリモル) を 80 で添加し、その反応溶液を同じ温度で 16 時間にわたって攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、EtOAc で抽出し、10% NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーを介して精製し、中間体 27 - 2 (1.62 g、6.08 ミリモル、収率 87%) を得た。LC - MS RT : 1.68 分 ; MS (ESI) m/z 267.2 (M + H)<sup>+</sup>; 方法 E

30

## 【 0 2 1 4 】

中間体 27 - 3 : 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メトキシ安息香酸

中間体 27 - 2 (500 mg、1.88 ミリモル) のジオキササン (10 mL) 中溶液に、1 M NaOH 溶液 (4.69 mL、4.69 ミリモル) を添加し、得られた反応混合物を 60 で 2 時間にわたって攪拌した。反応物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (2 mL) に溶かし、0 で冷却した 0.5 N HCl を用いて酸性にし、固形沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、中間体 27 - 3 (320 mg、1.27 ミリモル、収率 68%) を得た。LC - MS RT : 0.74 分 ; MS (ESI) m/z 251.1 (M - H)<sup>-</sup>; 方法 E

40

## 【 0 2 1 5 】

中間体 27 - 4 : tert - ブチル 3 - ((2 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバモイル) - 4 - メトキシベンゾエート

中間体 27 - 4 (10 mg、0.015 ミリモル、収率 21%) を、中間体 1 - 3 を製造するのに記載されている方法によって、中間体 1 - 2 (30 mg、0.071 ミリモル) および中間体 27 - 3 (27 mg、0.11 ミリモル) から製造し、つづいて分取性 L

50

CMS (方法1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
ppm 10.96 - 10.67 (m, 2H)、8.66 (s, 1H)、8.27 (br  
d, J = 1.2 Hz, 1H)、8.17 - 8.02 (m, 3H)、8.02 - 7.91 (m, 1  
H)、7.82 (dd, J = 1.7、8.8 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 9.7 Hz, 1  
H)、7.32 (brd, J = 8.3 Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、1.52 (s,  
9H); LC-MS RT: 2.77分; MS (ESI) m/z 655.1 (M-H)<sup>-</sup>  
; 方法A

【0216】

中間体 27-5 : 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル )  
カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カ  
ルバモイル ) - 4 - メトキシ安息香酸 10

中間体 27-5 ( 180 mg、0.30 ミリモル、収率 98% ) を、中間体 4-2 と同  
様の方法にて、中間体 27-4 ( 200 mg、0.31 ミリモル ) から製造し、つづいて  
分取性 LCMS (方法1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
ppm 10.85 (brd, J = 3.9 Hz, 2H)、10.77 (brs,  
1H)、8.67 (d, J = 0.7 Hz, 1H)、8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、  
8.20 - 8.05 (m, 2H)、8.0 (td, J = 3.8、8.4 Hz, 1H)、7.82  
(dd, J = 1.7、8.8 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H)、7.34  
(d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H); LC-MS RT: 1.83分; M  
S (ESI) m/z 601.0 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A 20

【0217】

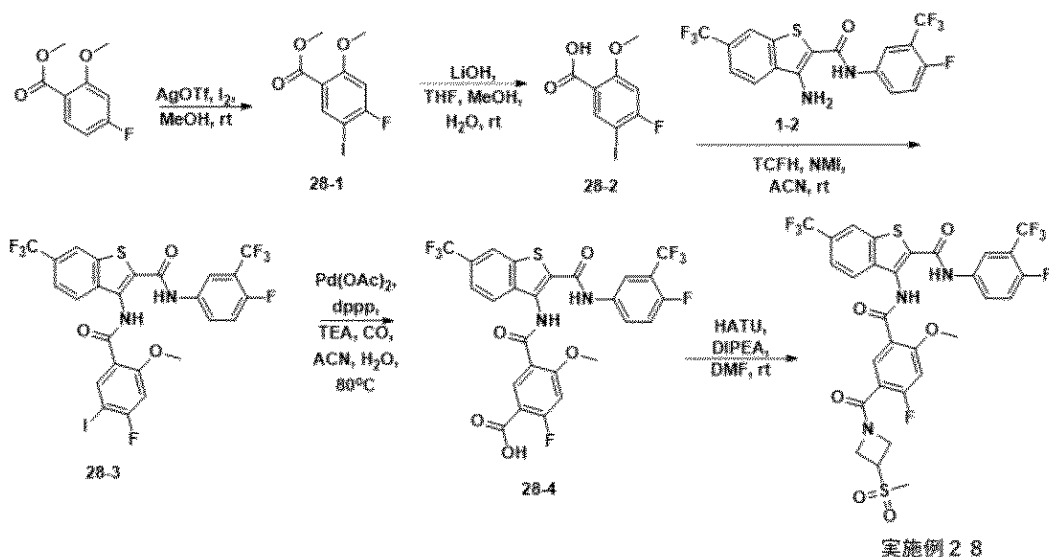
実施例 27 : 3 - ( 5 - ( 3、3 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メトキ  
シベンズアミド ) - N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 -  
( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

実施例 27 ( 4.8 mg、7.2 マイクロモル、収率 29% ) を、実施例 7 および 8 に記  
載の操作によって、中間体 27-5 ( 15 mg、0.025 ミリモル ) および 3、3 - ジメ  
チルアゼチジン・TFA ( 25 mg、0.13 ミリモル ) から製造し、つづいて分取性 L  
CMS (方法1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
ppm 10.81 (s, 1H)、10.74 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8  
.14 (dd, J = 2.2、6.4 Hz, 1H)、8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8 30  
.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.02 - 7.91 (m, 1H)、7.88 - 7.77  
(m, 2H)、7.54 (t, J = 9.7 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1  
H)、4.03 - 3.87 (m, 5H)、3.72 (brd, J = 1.0 Hz, 2H)、1.2  
2 (s, 6H); LC-MS RT: 2.48分; MS (ESI) m/z 668.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法B

【0218】

実施例 28

## 【化52】



10

## 【0219】

中間体 28 - 1 : メチル 4 - フルオロ - 5 - ヨード - 2 - メトキシベンゾエート

メチル 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゾエート ( 1.00 g、5.43 ミリモル ) の MeOH ( 20 mL ) 中溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸銀 ( 2.79 g、10.9 ミリモル ) を、つづいてヨウ素 ( 2.76 g、10.9 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌した。反応物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 28 - 1 ( 850 mg、2.74 ミリモル、収率 51% ) を得た。LC - MS RT : 2.08 分 ; MS ( ESI ) m / z 311.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C

20

## 【0220】

中間体 28 - 2 : 4 - フルオロ - 5 - ヨード - 2 - メトキシ安息香酸

中間体 28 - 2 ( 120 mg、0.405 ミリモル、収率 63% ) を、実施例 2 に記載の操作によって、中間体 28 - 1 ( 200 mg、0.645 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 0.59 分 ; MS ( ESI ) m / z 295.0 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 C

30

## 【0221】

中間体 28 - 3 : N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 5 - フルオロ - 4 - ヨード - 2 - メトキシベンズアミド ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキサミド

中間体 28 - 3 ( 165 mg、0.236 ミリモル、収率 42% ) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 ( 235 mg、0.557 ミリモル ) および中間体 28 - 2 ( 165 mg、0.557 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 1.53 分 ; MS ( ESI ) m / z 701.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

40

## 【0222】

中間体 28 - 4 : 2 - フルオロ - 5 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシ安息香酸

中間体 28 - 3 ( 500 mg、0.71 ミリモル ) の ACN ( 30 mL ) および水 ( 10 mL ) 中溶液に、1,3 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) プロパン ( 29 mg、0.071 ミリモル ) および酢酸パラジウム ( II ) ( 16 mg、0.071 ミリモル ) を添加した。該溶液を N<sub>2</sub> を用いて 5 分間にわたって脱気処理に付し、次に TEA ( 3.0 mL、22 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を、オートクレーブ中、CO 気体の存在下、80 の 5 kg / cm<sup>2</sup> の圧力で 3 時間にわたって加熱した。反応物を EtOAc ( 100 mL ) で希釈してろ過した。ろ液を水 ( 2x 50 mL ) で洗浄した。水層を合わ

50

せ、1.2 M HClを用いてpHを1の酸性にし、EtOAc (2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性LCMS (方法4)に付して精製し、中間体28-4 (380 mg、0.34ミリモル、収率48%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.31 - 13.02 (m, 1H)、10.77 (d, J = 2.7 Hz, 2H)、8.67 (s, 1H)、8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.15 (dd, J = 2.2、6.1 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.04 - 7.90 (m, 1H)、7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 9.7 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 13.0 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H); LC-MS RT: 2.42分; MS (ESI) m/z 619.0 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

10

## 【0223】

実施例28: 3-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

実施例28 (2.2 mg、2.9マイクロモル、収率12%)を、実施例18と同様にし、中間体28-4 (15 mg、0.024ミリモル)および3-(メチルスルホニル)アゼチジン塩酸塩 (4.2 mg、0.024ミリモル)から製造し、つづいて分取性LCMS (方法1)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.88 - 10.66 (m, 2H)、8.66 (s, 1H)、8.18 (dd, J = 4.0、2.1 Hz, 1H)、8.11 - 7.89 (m, 3H)、7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 9.7 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、4.46 - 4.27 (m, 2H)、4.27 - 4.15 (m, 2H)、3.98 (s, 3H)、3.90 (s, 1H)、3.04 (s, 3H); LC-MS RT: 2.21分; MS (ESI) m/z 736.0 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

20

## 【0224】

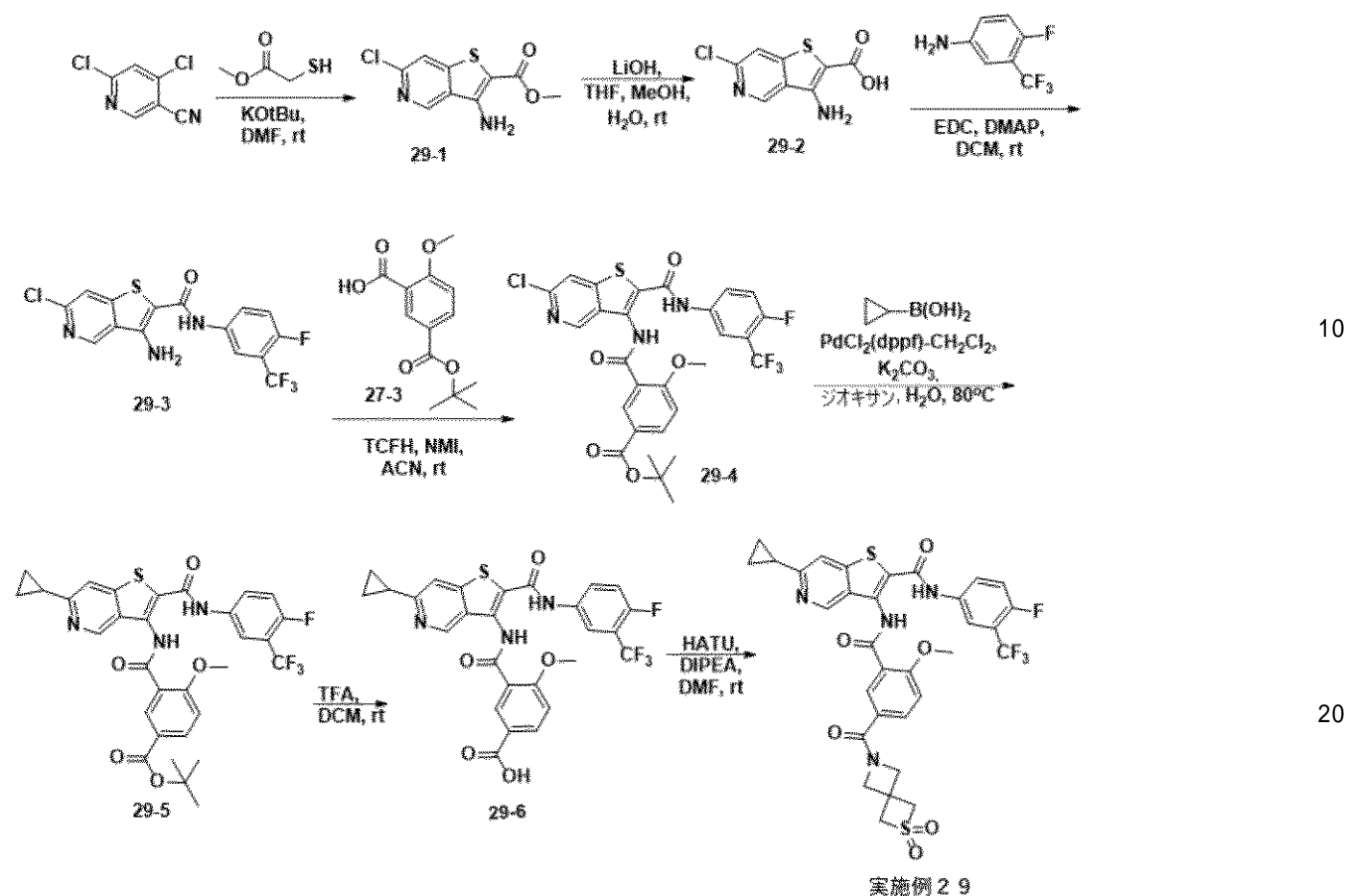
実施例29

30

40

50

## 【化 5 3】



10

20

## 【 0 2 2 5】

中間体 29 - 1 : メチル 3 - アミノ - 6 - クロロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシレート

4 , 6 - ジクロロニコチノニトリル ( 5 . 0 0 g 、 2 8 . 9 ミリモル ) の DMF ( 9 0 m L ) 中溶液に、メチル 2 - メルカプトアセテート ( 3 . 3 5 m L 、 3 4 . 7 ミリモル ) を、つづいてカリウムtert - ブトキシド ( 3 4 . 0 m L 、 5 7 . 8 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を室温で 1 2 時間にわたって攪拌した。反応物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液 ( 5 0 m L ) で 5 にてクエンチさせ、室温で 2 0 分間にわたって攪拌した。固形沈殿物をろ過し、真空下で乾燥させて中間体 29 - 1 ( 5 . 0 0 g 、 2 0 . 6 ミリモル、収率 7 1 % ) を得た。LC - MS RT : 0 . 5 7 分 ; MS ( ESI ) m / z 2 4 3 . 0 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

30

## 【 0 2 2 6】

中間体 29 - 2 : 3 - アミノ - 6 - クロロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - カルボン酸 .

中間体 29 - 2 ( 1 7 5 m g 、 0 . 7 6 5 ミリモル、収率 7 4 % ) を実施例 2 について記載される一般的な操作によって中間体 29 - 1 ( 2 5 0 m g 、 1 . 0 3 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 0 . 3 1 分 ; MS ( ESI ) m / z 2 2 9 . 0 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

40

## 【 0 2 2 7】

中間体 29 - 3 : 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - カルボキシアミド .

中間体 29 - 2 ( 2 5 0 m g 、 1 . 0 9 ミリモル ) の DCM ( 1 5 m L ) 中溶液に、4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) アニリン ( 2 9 4 m g 、 1 . 6 4 ミリモル ) を、つづいて EDC ( 4 1 9 m g 、 2 . 1 9 ミリモル ) および DMAP ( 1 3 4 m g 、 1 . 0 9 ミリモル ) を添加した。得られた反応混合物を室温で 1 6 時間にわたって攪拌した。反

50

応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2 x 50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーを介して精製し、中間体 29-3 (250 mg、0.641 ミリモル、収率 59%) を得た。LC-MS RT: 0.85 分; MS (ESI) m/z 388.0 (M-H)<sup>-</sup> 方法 E

## 【0228】

中間体 29-4: tert-ブチル 3-(6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシベンゾエート

中間体 29-4 (200 mg、0.179 ミリモル、収率 39%) を、中間体 1-3 と同様の方法にて、中間体 29-3 (180 mg、0.462 ミリモル) および中間体 27-3 (233 mg、0.924 ミリモル) から製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.09 (brd, J = 2.7 Hz, 1H)、10.79 (brd, J = 1.5 Hz, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H)、8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.15 (dd, J = 2.2, 6.4 Hz, 1H)、8.07 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H)、8.02 - 7.93 (m, 1H)、7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、1.53 (s, 9H); LC-MS RT: 2.61 分; MS (ESI) m/z 625.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 B

## 【0229】

中間体 29-5: tert-ブチル 3-(6-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシベンゾエート

中間体 29-5 (56 mg、0.089 ミリモル、収率 79%) を、中間体 13-3 と同様の方法にて、中間体 29-4 (70 mg、0.11 ミリモル) およびシクロプロピルボロン酸 (70 mg、0.82 ミリモル) から製造した: ただし、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> の代わりに塩基として K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47 mg、0.34 ミリモル) を用いた。LC-MS RT: 1.34 分; MS (ESI) m/z 630.3 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 E

## 【0230】

中間体 29-6: 3-(6-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシ安息香酸

中間体 29-6 (60 mg、0.11 ミリモル、収率 82%) を、中間体 13-4 と同様の方法にて、中間体 29-5 (80 mg、0.13 ミリモル) から製造した。LC-MS RT: 0.43 分; MS (ESI) m/z 574.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 E

## 【0231】

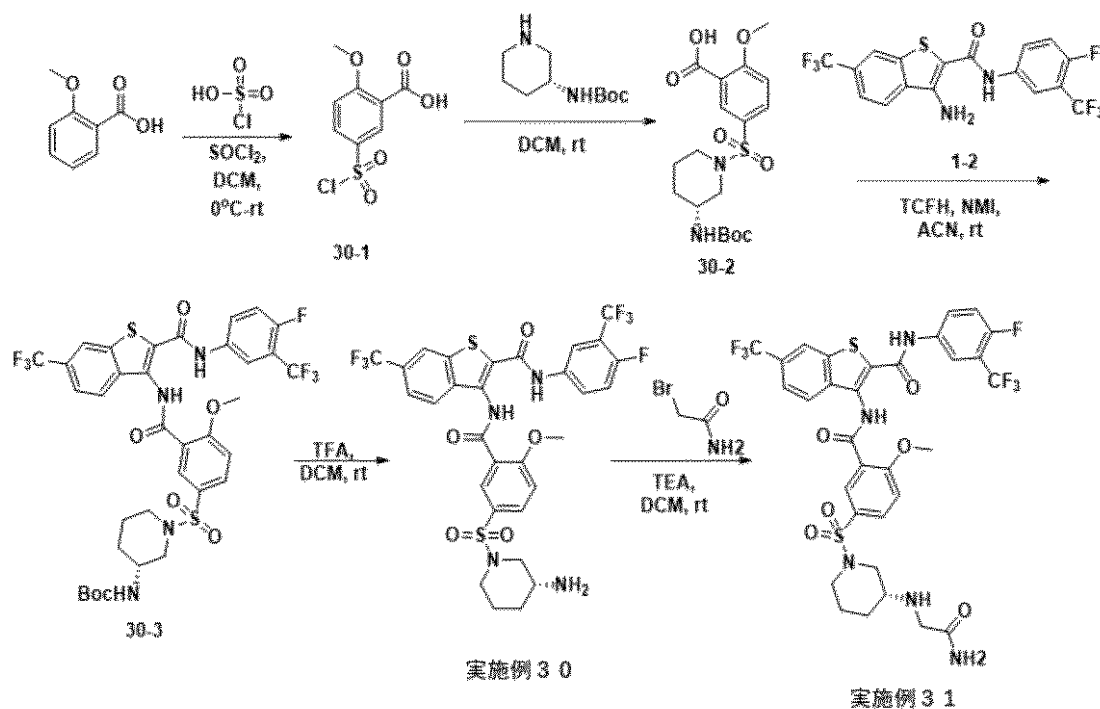
実施例 29: 6-シクロプロピル-3-(5-(2,2-ジオキシド-2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキシアミド

実施例 29 (2.0 mg、2.9 マイクロモル、収率 11%) を、実施例 18 に記載の一般的な操作によって、中間体 29-6 (15 mg、0.026 ミリモル) および 2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン・2,2-ジオキシド (5.8 mg、0.039 ミリモル) から製造し、つづいて分取性 LCMS (方法 1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.14 (s, 1H)、10.66 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.22 - 8.16 (m, 1H)、8.06 - 8.03 (m, 1H)、8.03 - 7.98 (m, 1H)、7.89 - 7.83 (m, 1H)、7.59 - 7.53 (m, 1H)、7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.21 (s, 1H)、4.60 (brdd, J = 4.3, 2.8 Hz, 1H)、4.49 (brdd, J = 3.8, 2.1 Hz, 4H)、4.29 (m, 4H)、1.25 (s, 3H)、1.06 - 1.01 (m, 4H); LC-MS RT: 2.04 分; MS (ESI) m/z 703.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 A

## 【 0 2 3 2 】

実施例 3 0 および 3 1

## 【 化 5 4 】



10

20

## 【 0 2 3 3 】

中間体 3 0 - 1 : 5 - ( クロロスルホニル ) - 2 - メトキシ安息香酸

クロロスルホン酸 ( 1.1 0 m L、1 6.4 ミリモル ) の D C M ( 5.0 m L ) 中の氷冷した溶液に、2 - メトキシ安息香酸 ( 5 0 0 m g、3.2 9 ミリモル ) を 1 5 分間にわたって添加した。塩化チオニル ( 0.2 4 0 m L、3.2 9 ミリモル ) を該反応混合物に加え、次にそれを室温で 1 2 時間にわたって攪拌した。反応混合物を碎水中に注いで白色の沈殿物を得、それをろ過し、石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて中間体 3 0 - 1 ( 8 0 0 m g、3.2 0 ミリモル、収率 9 7 % ) を得た。L C - M S R T : 0.4 6 分 ; M S ( E S I ) m / z 2 5 1.0 ( M + H ) <sup>+</sup> ; 方法 E

30

## 【 0 2 3 4 】

中間体 3 0 - 2 : 5 - ( 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) スルホニル ) - 2 - メトキシ安息香酸

中間体 3 0 - 1 ( 5 0 0 m g、2.0 0 ミリモル ) および tert - ブチル ( R ) - ピペリジン - 3 - イルカルバメート ( 4 0 0 m g、2.0 0 ミリモル ) の D C M ( 1 0 m L ) 中混合物を室温で 1 2 時間にわたって攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 3 0 - 2 ( 2 9 0 m g、0.7 0 0 ミリモル、収率 3 5 % ) を得た。L C - M S R T : 1.6 6 分 ; M S ( E S I ) m / z 3 1 5.1 ( M + H - B o c ) <sup>+</sup> ; 方法 E

40

## 【 0 2 3 5 】

中間体 3 0 - 3 : tert - ブチル ( R ) - ( 1 - ( ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシフェニル ) スルホニル ) ピペリジン - 3 - イル ) カルバメート

中間体 3 0 - 3 ( 2 5 0 m g、0.3 0 5 ミリモル、収率 6 5 % ) を、中間体 1 - 3 と同様の方法によって、中間体 1 - 2 ( 2 0 0 m g、0.4 7 4 ミリモル ) および中間体 3 0 - 2 ( 2 9 4 m g、0.7 1 0 ミリモル ) から製造した。L C - M S R T : 2.6 0 分 ; M S ( E S I ) m / z 8 1 9.2 ( M + H ) <sup>+</sup> ; 方法 E

50

## 【0236】

実施例30：(R)-3-(5-((3-アミノピペリジン-1-イル)スルホニル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

中間体30-3(200mg、0.244ミリモル)の0でのDCM(15mL)中混合物に、TFA(56.0μL、0.733ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を室温で5時間にわたって攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を分取性LCMS(方法1)に付して精製し、実施例30(150mg、0.209ミリモル、収率85%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.88-10.83(m, 1H)、10.78(brd, J=1.2Hz, 1H)、8.63(s, 1H)、8.17(dd, J=2.2、6.4Hz, 1H)、8.11(d, J=8.6Hz, 1H)、8.03(d, J=2.2Hz, 1H)、7.96-7.89(m, 1H)、7.86(dd, J=2.3、8.9Hz, 1H)、7.80(d, J=8.8Hz, 1H)、7.53(t, J=9.7Hz, 1H)、7.45(d, J=8.8Hz, 1H)、3.99(s, 3H)、3.47-3.44(m, 1H)、2.82-2.72(m, 1H)、2.29-2.18(m, 1H)、2.01(brt, J=10.0Hz, 1H)、1.76-1.61(m, 2H)、1.52-1.39(m, 1H)、1.02-0.87(m, 2H); LC-MS RT: 2.17分; MS(ESI) m/z 719.2(M+H)<sup>+</sup>; 方法A

10

## 【0237】

実施例31：(R)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-((3-(3-ヒドロキシプロパンアミド)ピペリジン-1-イル)スルホニル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

実施例31(6.0mg、7.8マイクロモル、収率55%)を、溶媒としてDCMを用いることを除き、実施例9と同様の方法にて、実施例30(10mg、0.014ミリモル)および2-プロモアセトアミド(2.3mg、0.017ミリモル)から製造し、つづいて分取性HPLC(方法2)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.94-10.86(m, 1H)、10.80(brd, J=2.0Hz, 1H)、8.67(s, 1H)、8.23-8.18(m, 1H)、8.11(d, J=8.8Hz, 1H)、8.07(d, J=2.7Hz, 1H)、8.00-7.94(m, 1H)、7.90(dd, J=2.2、8.8Hz, 1H)、7.85-7.78(m, 1H)、7.60-7.50(m, 1H)、7.46(d, J=9.3Hz, 1H)、7.26(dd, J=1.7、2.4Hz, 1H)、7.07-6.98(m, 2H)、4.01(s, 4H)、3.48(brd, J=2.0Hz, 1H)、3.07(s, 2H)、2.32-2.28(m, 1H)、2.13-2.06(m, 2H)、1.77-1.63(m, 2H)、1.48-1.40(m, 1H)、0.97(brd, J=2.4Hz, 1H); LC-MS RT: 2.17分; MS(ESI) m/z 776.1(M+H)<sup>+</sup>; 方法A

30

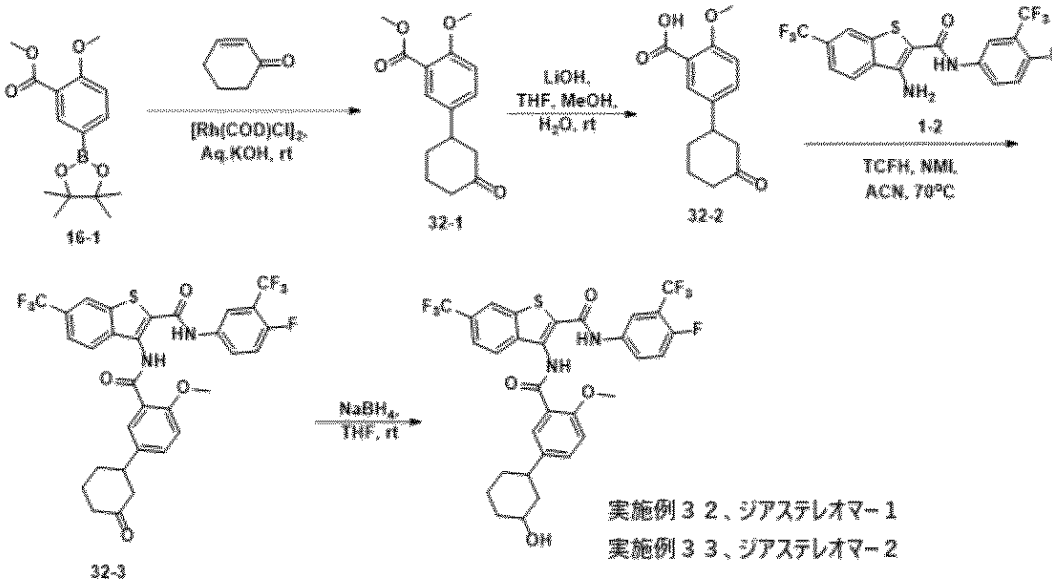
## 【0238】

実施例32および33

40

50

## 【化 5 5】



10

## 【 0 2 3 9】

中間体 32-1：メチル 2-メトキシ-5-(3-オキシシクロヘキシル)ベンゾエートクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(16 mg、0.033ミリモル)の1,4-ジオキサン(15 mL)中溶液に、予め脱気処理に付したKOH(370 mg、6.5ミリモル)のH<sub>2</sub>O(1 mL)中溶液を添加し、反応混合物を室温で15分間にわたって攪拌した。中間体 16-1(3.8 g、13ミリモル)および2-シクロヘキセン-1-オン(1.3 mL、13ミリモル)を連続して反応溶液に添加し、室温で30分間にわたって攪拌した。反応物を水で希釈し、DCM(2 x 50 mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して中間体 32-1(1.2 g、4.6ミリモル、収率35%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.47-7.42(m, 1H)、7.46-7.40(m, 1H)、7.07-7.05(m, 1H)、3.93(m, 6H)、2.99(m, 1H)、2.45-2.40(m, 2H)、2.01-1.99(m, 2H)、1.07(m, 4H)

30

## 【 0 2 4 0】

中間体 32-2：2-メトキシ-5-(3-オキシシクロヘキシル)安息香酸  
中間体 32-2(4.0 g、16ミリモル、収率85%)を、実施例 2に記載の操作によって、中間体 32-1(5.0 g、19ミリモル)から製造した。LC-MS RT：0.28分；MS(E SI) m/z 249.2(M+H)<sup>+</sup>；方法 E

## 【 0 2 4 1】

中間体 32-3：N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-メトキシ-5-(3-オキシシクロヘキシル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

40

中間体 32-3(2.0 g、3.1ミリモル、収率32%)を、中間体 1-3に記載の条件に従って、中間体 1-2(4.0 g、9.5ミリモル)および中間体 32-2(2.4 g、9.5ミリモル)から製造した。LC-MS RT：1.24分；MS(E SI) m/z 651.2(M-H)<sup>-</sup>；方法 E

## 【 0 2 4 2】

実施例 32および33：N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

中間体 32-3(120 mg、0.184ミリモル)のTHF(2 mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(6.96 mg、0.184ミリモル)を添加し、反応混合物を室温

50

で2時間にわたって攪拌した。反応物を碎氷でクエンチさせ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性LCMS (方法1) に付して精製し、実施例32 (分取性LCMS RT = 2.50分) および実施例33 (分取性LCMS RT = 2.49分) を得た。

【0243】

実施例32: (11.4 mg、17.0 マイクロモル、収率10%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.86 - 10.66 (m, 2H)、8.66 (s, 1H)、8.18 - 8.11 (m, 1H)、8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.02 - 7.92 (m, 1H)、7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.54 (t, J = 10.0 Hz, 1H)、7.46 - 7.36 (m, 1H)、7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.55 - 3.43 (m, 1H)、2.54 (brs, 1H)、1.97 - 1.82 (m, 2H)、1.80 - 1.71 (m, 1H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)、1.43 - 1.06 (m, 4H); LC-MS RT: 2.50分; MS (ESI) m/z 655.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法B

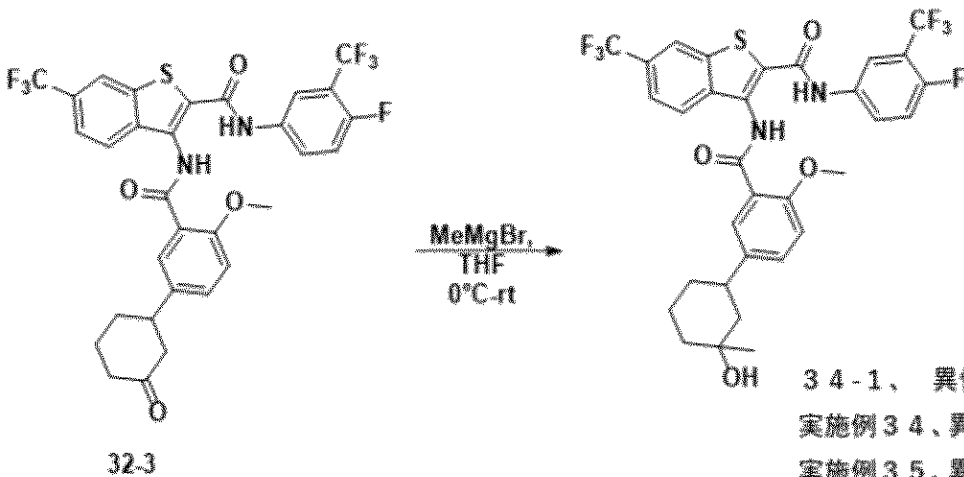
【0244】

実施例33: (12.8 mg、19.0 マイクロモル、収率11%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.86 - 10.65 (m, 2H)、8.66 (s, 1H)、8.15 (dd, J = 2.6、6.2 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.03 - 7.93 (m, 1H)、7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.55 (t, J = 10.0 Hz, 1H)、7.45 - 7.37 (m, 1H)、7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.55 - 3.46 (m, 1H)、2.54 (brs, 1H)、1.98 - 1.82 (m, 2H)、1.79 - 1.71 (m, 1H)、1.69 - 1.59 (m, 1H)、1.41 - 1.01 (m, 4H); LC-MS RT: 2.49分; MS (ESI) m/z 655.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

【0245】

中間体34-1、実施例34、35、および36: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロヘキシル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

【化56】



【0246】

中間体32-3 (160 mg、0.245 ミリモル) のTHF (2 mL) 中溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.123 mL、0.245 ミリモル) を0 で添加した。反応混

合物を室温で12時間にわたって攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ジアステレオマーを分取性HPLC(カラム:YMC EXRS C 18(250×21.2)mm、5μm;移動相A:H<sub>2</sub>O中10mM NH<sub>4</sub>OAc;移動相B:ACN;フロー:20mL/分、勾配:80%で2分、80-93%で14分;ジアステレオマー1:RT=11.906分、ジアステレオマー2:RT=13.650分)に付して分離した。分取性HPLCから最初に溶出するジアステレオマーを分取性SFC(カラム:ウェルク(R,R)(250×21)mm、5μm;%CO<sub>2</sub>:75%;%共溶媒:25%のMeOH中0.2%TFA;全体のフロー:90.0g/分;背圧:1000バール;温度:40;UV:220nm)に付して精製し、実施例35(分取性SFC RT=4.08分)および実施例36(分取性SFC RT=3.03分、99%de)を得た。分析性SFC条件:(カラム:ウェルク(R,R)(250×4.6)mm、5μm;%CO<sub>2</sub>:60%;%共溶媒:40%のMeOH中0.2%TFA;全体のフロー:4.0g/分;背圧:100バール;温度:30;UV:220nm)。分取性HPLCから2番目に溶出するジアステレオマーを分取性SFC(カラム:キラルパック AD-H(250×21)mm、5μm;%CO<sub>2</sub>:50%;%共溶媒:50%のMeOH中0.2%TFA;全体のフロー:90.0g/分;背圧:1000バール;温度:40、UV:248nm)に付して精製し、実施例34(分取性SFC RT=11.2分)および中間体34-1(分取性SFC RT=6.3分、95%de)を得た。分析性SFC条件:(カラム:キラルパック AD-H(250×4.6)mm、5μm;%CO<sub>2</sub>:50%;%共溶媒:50%のMeOH中0.2%TFA;全体のフロー:4.0g/分;背圧:100バール;温度:40、UV:248nm)。

【0247】

中間体34-1:(4.3mg、6.4マイクロモル、収率2%)<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.80-10.85(m, 1H)、10.72-10.79(m, 1H)、8.68-8.73(m, 1H)、8.15-8.22(m, 1H)、8.07-8.14(m, 1H)、7.97-8.06(m, 1H)、7.81-7.89(m, 1H)、7.63-7.68(m, 1H)、7.54-7.62(m, 1H)、7.40-7.46(m, 1H)、7.10-7.25(m, 1H)、4.12-4.17(m, 1H)、3.95-4.00(m, 3H)、3.46-3.49(m, 1H)、3.27-3.42(m, 3H)、2.52-2.59(m, 2H)、1.69-1.79(m, 2H)、1.53-1.66(m, 1H)、1.26-1.29(m, 3H); LC-MS RT:1.51分; MS(ESI) m/z 669.2(M+H)<sup>+</sup>; 方法C

【0248】

実施例34:(15mg、22マイクロモル、収率9%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.80(s, 1H)、10.74(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.12-8.19(m, 1H)、8.07(d, J=8.53Hz, 2H)、7.83(d, J=8.30Hz, 1H)、7.61(d, J=2.01Hz, 1H)、7.55(t, J=9.78Hz, 1H)、7.39(d, J=7.86Hz, 1H)、7.08-7.18(m, 1H)、4.12(m, 2H)、3.94(s, 3H)、3.45(s, 3H)、1.54(br s, 3H)、1.33(s, 2H)、1.24(s, 3H); LC-MS RT:1.51分; MS(ESI) m/z 669.2(M+H)<sup>+</sup>; 方法C

【0249】

実施例35:(3.4mg、5.1マイクロモル、収率2%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.78-10.85(m, 1H)、10.69-10.75(m, 1H)、8.63-8.70(m, 1H)、8.13-8.18(m, 1H)、8.05-8.10(m, 2H)、8.06(s, 1H)、7.79-7.85(m, 1H)、7.69-7.75(m, 1H)、7.55(s, 1H)、7.46-7.60(m, 1H)、7.16-7.24(m, 1H)、4.52-4.12(m, 1H)、3.94(s, 3H)、3.36-3.45(m, 1H)、3.08-3.29(m, 1H)、1.77-1.89(m

, 1 H)、1.61 - 1.77 (m, 1 H)、1.39 - 1.43 (m, 3 H)、1.24 (brs, 3 H)、1.12 (m, 2 H); LC-MS RT: 3.56分; MS (ESI) m/z 651.2 (M-OH)<sup>+</sup>; 方法C

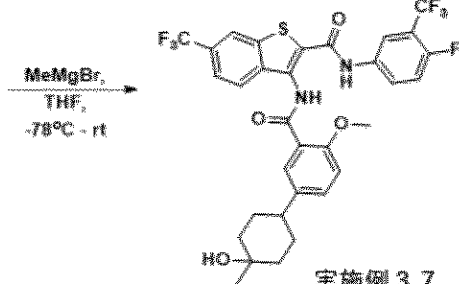
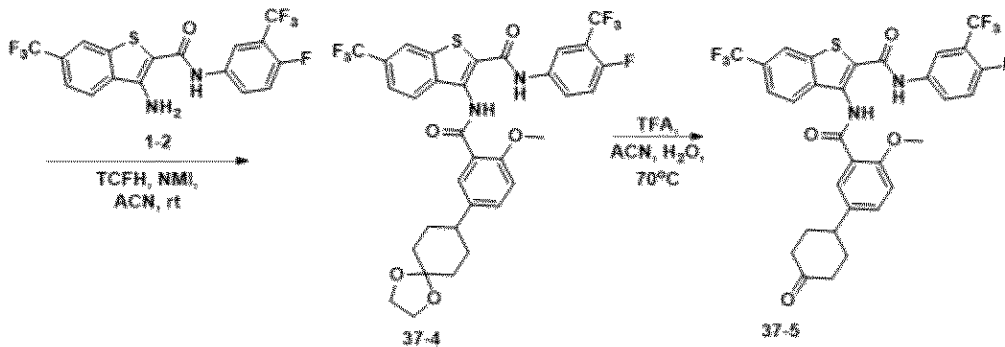
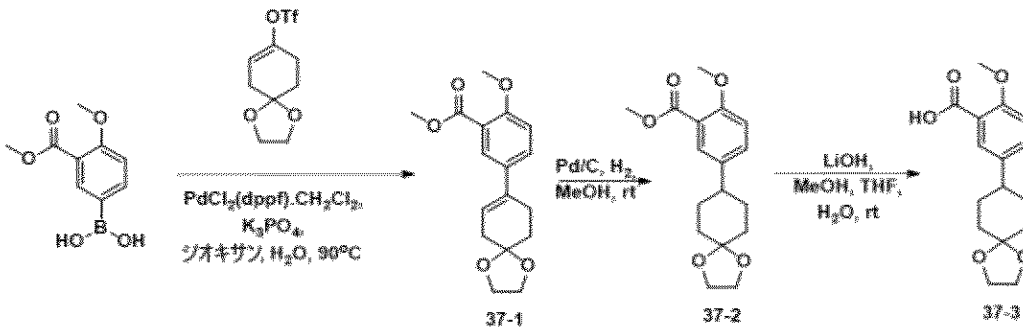
## 【0250】

実施例36: (4.6 mg、6.9 マイクロモル、収率3%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.65 - 10.92 (m, 2 H)、8.63 - 8.69 (m, 1 H)、8.14 - 8.19 (m, 1 H)、8.05 - 8.11 (m, 1 H)、7.94 - 8.03 (m, 1 H)、7.80 - 7.85 (m, 1 H)、7.64 - 7.66 (m, 1 H)、7.52 - 7.59 (m, 1 H)、7.38 - 7.45 (m, 1 H)、7.13 - 7.20 (m, 1 H)、4.38 - 4.41 (m, 1 H)、3.91 - 3.96 (m, 3 H)、3.27 - 3.37 (m, 2 H)、1.57 - 1.74 (m, 2 H)、1.54 - 1.79 (m, 1 H)、1.43 - 1.53 (m, 3 H)、1.31 - 1.42 (m, 1 H)、1.16 - 1.26 (m, 3 H); LC-MS RT: 3.96分; MS (ESI) m/z 667.3 (M-H)<sup>-</sup>; 方法C

## 【0251】

実施例37および38

## 【化57】



実施例37、異性体1

実施例38、異性体2

## 【0252】

中間体37-1: メチル 2-(メトキシ-5-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)ベンゾエート

中間体 37-1 (4.80 g、15.7 ミリモル、収率 66%) を、中間体 13-3 と同様の方法にて、(4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (5.00 g、23.8 ミリモル) および 1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホネート (6.86 g、23.8 ミリモル) から製造した。LC-MS RT: 2.10 分; MS (ESI) m/z 305.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 C 【0253】

中間体 37-2: メチル 2-メトキシ-5-(1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イル)ベンゾエート

中間体 37-1 (5.00 g、16.4 ミリモル) の MeOH (50 mL) 中溶液を N<sub>2</sub> ガスでバージし、ついで Pd-C (1.75 g、16.4 ミリモル) を添加し、反応物をエバキュエートさせ、その混合物と連結させたバルーンを通して H<sub>2</sub> ガスでバージした。反応混合物を室温で 8 時間にわたって攪拌した。懸濁液をセライト床を介してろ過し、ろ液を集め、減圧下で濃縮して中間体 37-2 (4.00 g、13.1 ミリモル、収率 79%) を得た。LC-MS RT: 0.87 分; MS (ESI) m/z 307.1 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 F

【0254】

中間体 37-3: 2-メトキシ-4-(1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イル)安息香酸

中間体 37-3 (320 mg、1.10 ミリモル、収率 75%) を、実施例 2 に記載の操作によって、中間体 37-2 (500 mg、1.63 ミリモル) から製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.46 - 12.72 (m, 1 H)、7.30 - 7.54 (m, 2 H)、7.10 (dd, J = 10.29、8.78 Hz, 1 H)、5.81 (s, 1 H)、3.81 - 3.96 (m, 3 H)、3.40 (brs, 2 H)、2.53 - 2.67 (m, 6 H)、2.31 (brd, J = 14.06 Hz, 1 H)、1.76 - 1.96 (m, 2 H)、1.58 - 1.76 (m, 1 H)

【0255】

中間体 37-4: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-メトキシ-5-(1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド

中間体 37-4 (1.50 g、2.15 ミリモル、収率 61%) を、中間体 1-3 と同様の方法にて、中間体 1-2 (1.50 g、3.55 ミリモル) および中間体 37-3 (1.25 g、4.26 ミリモル) から製造した。LC-MS RT: 1.39 分; MS (ESI) m/z 695.3 (M-H)<sup>-</sup>; 方法 C

【0256】

中間体 37-5: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-メトキシ-5-(4-オキソシクロヘキシル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド

中間体 37-4 (1.20 g、1.72 ミリモル) の ACN (20 mL) および H<sub>2</sub>O (1 mL) 中溶液に、TFA (1.33 mL、17.2 ミリモル) を添加した。反応混合物を 70 °C で 30 分間にわたって加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 37-5 (1.00 g、1.53 ミリモル、収率 89%) を得た。LC-MS RT: 1.26 分; MS (ESI) m/z 653.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 E

【0257】

実施例 37 および 38: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド

【0258】

実施例 37 および 38 を、実施例 34、35、および 36 に記載されるのと同じ一般的

10

20

30

40

50

な方法にて、中間体 37-5 (120 mg、0.184 ミリモル) から製造し、つづいて分取性 HPLC (カラム: ジェミニ (Gemini) NX C-18 (250 × 21.2) mm、5 μm; 移動相 A: 水中 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、pH 9.5; 移動相 B: ACN; フロー: 19 mL/分; 勾配: 65-80% を 15 分、80% を 20 分、80-100% を 21 分) に付して精製し、実施例 37 (分取性 HPLC RT = 15.49 分、分析性 HPLC RT = 6.84 分) および実施例 38 (分取性 HPLC RT = 18.96 分、分析性 HPLC RT = 7.54 分) を得た。[分析性 HPLC: カラム: キネテックス (Kinetex) BIPHENYL (4.6 × 100) mm、2.6 μm; バッファー: 水中 0.05% TFA; 移動相 A: バッファー: ACN (95:5); 移動相 B: ACN: バッファー (95:5)]

10

実施例 37: (17 mg、25 マイクロモル、収率 13%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.66 - 10.95 (m, 2H)、8.53 - 8.77 (m, 1H)、8.06 - 8.14 (m, 1H)、7.94 - 8.02 (m, 1H)、7.79 - 7.86 (m, 1H)、7.60 - 7.64 (m, 1H)、7.50 - 7.57 (m, 2H)、7.41 - 7.46 (m, 1H)、7.12 - 7.17 (m, 1H)、4.32 - 4.36 (m, 1H)、3.90 - 3.95 (m, 3H)、3.36 - 3.39 (m, 1H)、3.31 - 3.37 (m, 2H)、1.66 - 1.72 (m, 1H)、1.59 - 1.64 (m, 1H)、1.41 - 1.56 (m, 1H)、1.22 - 1.26 (m, 1H)、1.14 - 1.19 (m, 1H); LC-MS RT: 4.07 分; MS (ESI) m/z 667.3 (M-H)<sup>-</sup>; 方法 C

20

**【0259】**

実施例 38: (4.9 mg、7.3 マイクロモル、収率 4%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.64 - 10.93 (m, 2H)、8.63 - 8.68 (m, 1H)、8.08 - 8.16 (m, 1H)、7.92 - 8.02 (m, 1H)、7.79 - 7.85 (m, 1H)、7.60 - 7.65 (m, 1H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、7.40 - 7.47 (m, 1H)、7.11 - 7.17 (m, 1H)、4.31 - 4.36 (m, 1H)、3.90 - 3.95 (m, 3H)、3.31 - 3.37 (m, 2H)、1.59 - 1.73 (m, 3H)、1.42 - 1.56 (m, 2H)、1.22 - 1.27 (m, 3H)、1.13 - 1.20 (m, 2H); LC-MS RT: 3.86 分; MS (ESI) m/z 667.2 (M-H)<sup>-</sup>; 方法 C

30

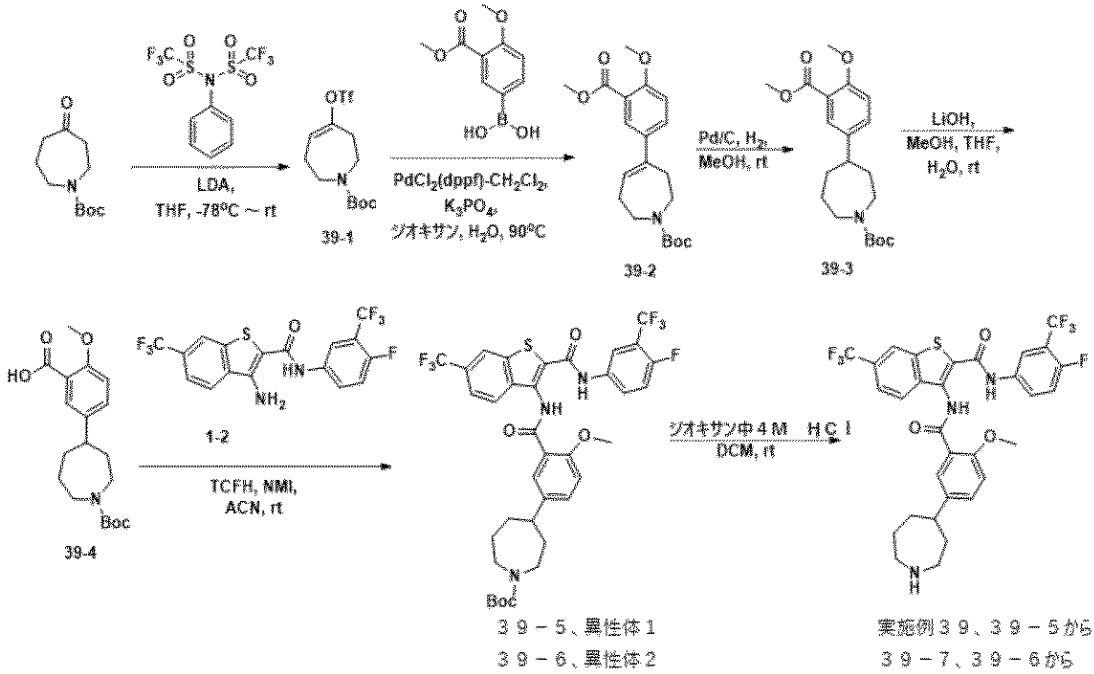
**【0260】**

実施例 39

40

50

## 【化58】



10

20

## 【0261】

中間体39-1: tert-ブチル 4-( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート (5.00 g、23.4ミリモル)のTHF (50 mL)中溶液に、LDA (29.3 mL、58.6ミリモル)を-78で滴下して加え、反応物を続けて1時間にわたって攪拌させた。N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (10.1 g、28.1ミリモル)をTHF (50 mL)に溶かし、-78で加え、その反応溶液を室温までの加温に供し、12時間にわたって攪拌した。反応物をNH<sub>4</sub>Cl飽和溶液 (100 mL)でクエンチさせ、EtOAc (3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体39-1 (2.50 g、7.24ミリモル、収率31%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 5.31 (m, 1H)、3.90 (brs, 1H)、3.38 - 3.56 (m, 2H)、3.33 (brs, 2H)、2.47 - 2.54 (m, 2H)、1.81 - 1.91 (m, 1H)、1.35 - 1.43 (m, 9H)

30

## 【0262】

中間体39-2: tert-ブチル 4-(4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート

中間体39-2 (400 mg、1.11ミリモル、収率47%)を、中間体13-3と同様の方法にて、(4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (500 mg、2.38ミリモル)および中間体39-1 (987 mg、2.86ミリモル)から製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) ppm 7.97 - 8.02 (m, 1H)、7.36 (s, 1H)、6.97 - 7.09 (m, 1H)、4.02 - 4.22 (m, 1H)、3.85 - 3.98 (m, 6H)、2.04 (s, 4H)、1.60 (s, 2H)、1.47 - 1.56 (m, 9H)、1.21 - 1.31 (m, 2H)

40

## 【0263】

中間体39-3: tert-ブチル 4-(4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)アゼパン-1-カルボキシレート

中間体39-3 (350 mg、0.963ミリモル、収率77%)を、中間体37-2と同様の方法にて、中間体39-2 (450 mg、1.25ミリモル)から製造した。<sup>1</sup>

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d) ppm 7.22 - 7.28 (m, 2 H)、7.02 (dd,  $J = 8.53$ 、 $2.51$  Hz, 1 H)、3.87 (m, 3 H)、3.66 - 3.78 (m, 3 H)、3.56 - 3.74 (m, 1 H)、3.42 - 3.55 (m, 1 H)、3.17 - 3.40 (m, 2 H)、2.60 (s, 1 H)、1.84 - 2.06 (m, 2 H)、1.80 (brs, 2 H)、1.57 - 1.76 (m, 2 H)、1.44 - 1.49 (m, 9 H)

## 【0264】

中間体 39 - 4 : 5 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼパン - 4 - イル) - 2 - メトキシ安息香酸

中間体 39 - 4 (280 mg、0.801 ミリモル、収率 83%) を、実施例 2 で使用されるのと同じ加水分解条件によって、中間体 39 - 3 (350 mg、0.963 ミリモル) から製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 12.54 (brs, 1 H)、7.39 - 7.48 (m, 1 H)、7.25 - 7.34 (m, 1 H)、7.03 (dd,  $J = 8.53$ 、 $2.51$  Hz, 1 H)、3.78 (s, 3 H)、3.48 - 3.64 (m, 1 H)、3.38 - 3.47 (m, 2 H)、3.07 - 3.29 (m, 1 H)、2.61 (brt,  $J = 9.29$  Hz, 1 H)、1.79 - 1.89 (m, 2 H)、1.57 - 1.77 (m, 4 H)、1.42 (d,  $J = 3.01$  Hz, 9 H)

## 【0265】

中間体 39 - 5 および 39 - 6 : tert - ブチル 4 - (3 - ((2 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバモイル) - 4 - メトキシフェニル) アゼパン - 1 - カルボキシレート

中間体 39 - 5 および 39 - 6 を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 (800 mg、1.89 ミリモル) および中間体 39 - 4 (993 mg、2.84 ミリモル) から製造した。異性体を分取性 SFC 精製処理 (方法: カラム / 寸法: ウェルク (R, R) (250 x 30) mm、5  $\mu\text{m}$ ; %  $\text{CO}_2$ : 75%; % 共溶媒: 25% の IPA 中 0.2% DEA; 全体のフロー: 140.0 g / 分; 背圧: 100 バール; 温度: 30 ; UV: 220 nm) に付して分離し、中間体 39 - 5 (分取性 SFC RT = 12.76 分、99% ee) および中間体 39 - 6、(分取性 SFC RT = 14.62 分、99% ee) を得た。分析性 SFC 条件: (方法: カラム / 寸法: ウェルク (R, R) (250 x 4.6) mm、5  $\mu\text{m}$ ; %  $\text{CO}_2$ : 75%; % 共溶媒: 25% の IPA 中 0.2% DEA; 全体のフロー: 4.0 g / 分; 背圧: 100 バール; 温度: 35 ; UV: 220 nm)

## 【0266】

中間体 39 - 5 : (400 mg、0.531 ミリモル、収率 28%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d) ppm 10.94 (s, 1 H)、9.72 (brd,  $J = 6.8$  Hz, 1 H)、8.15 (s, 1 H)、7.96 - 7.74 (m, 4 H)、7.39 (dd,  $J = 2.3$ 、 $8.7$  Hz, 1 H)、7.28 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 1 H)、7.10 - 7.00 (m, 2 H)、4.07 (s, 3 H)、3.70 (brd,  $J = 14.0$  Hz, 1 H)、3.56 - 3.44 (m, 1 H)、3.41 (s, 1 H)、3.36 - 3.17 (m, 1 H)、2.68 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 1 H)、2.20 - 1.87 (m, 4 H)、1.87 - 1.74 (m, 1 H)、1.67 (brs, 1 H)、1.43 (d,  $J = 2.3$  Hz, 9 H); LC - MS RT: 2.71 分; MS (ESI)  $m/z$  752.2 (M - H)<sup>-</sup>; 方法 C

## 【0267】

中間体 39 - 6 : (400 mg、0.531 ミリモル、収率 28%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d) ppm 10.75 (brs, 1 H)、9.81 (brd,  $J = 10.2$  Hz, 1 H)、8.14 (s, 1 H)、7.98 (s, 1 H)、7.90 - 7.77 (m, 2 H)、7.47 - 7.36 (m, 2 H)、7.19 (s, 1 H)、7.12 - 7.00 (m, 2 H)、4.07 (s, 3 H)、3.83 - 3.54 (m, 1 H)、3.48 (brs, 1 H)、3.40 - 3.16 (m, 1 H)、2.77 - 2.65 (m, 2 H)、2.

5.4 (s, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.80 - 1.62 (m, 1H), 1.43 (d, J = 3.0 Hz, 9H); LC-MS RT: 2.04分; MS (ESI) m/z 712.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

## 【0268】

実施例39および中間体39-7: 3-(5-(アゼパン-4-イル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

中間体39-7 (3.7 mg, 5.6 マイクロモル、収率4%)を、中間体9-4および9-5と同様の方法にて、中間体39-6 (100 mg, 0.13 ミリモル)から製造し、つづいて分取性LCMS (方法1)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.86 - 10.65 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 5H), 2.89 - 2.73 (m, 3H), 1.88 (s, 4H); LC-MS RT: 2.14分; MS (ESI) m/z 654.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

10

## 【0269】

実施例39 (3.6 mg, 5.5 マイクロモル、収率4%)を、中間体9-4および9-5と同様の方法にて、中間体39-5 (100 mg, 0.13 ミリモル)から製造し、つづいて分取性LCMS (方法1)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.82 - 10.63 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 - 1.50 (m, 4H); LC-MS RT: 2.15分; MS (ESI) m/z 654.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

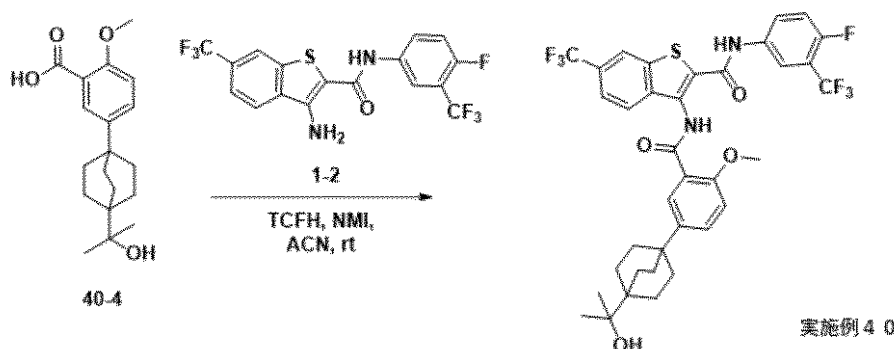
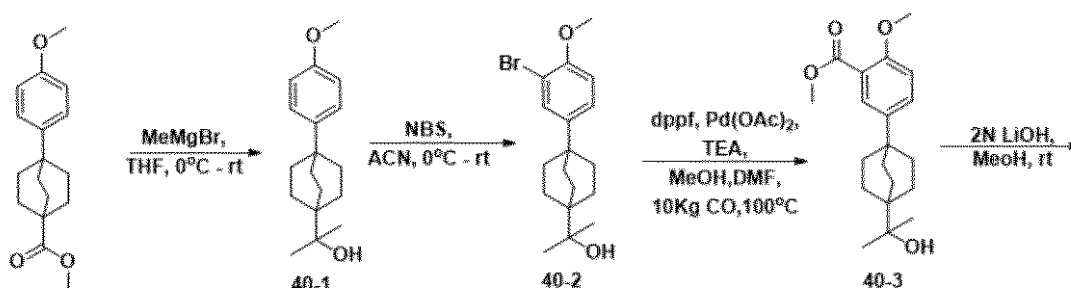
20

## 【0270】

実施例40

30

## 【化59】



40

50

## 【0271】

中間体40-1:2-(4-(4-メトキシフェニル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパン-2-オール

中間体40-1(70mg、0.26ミリモル、収率70%)を、実施例3と同様の方法にて、メチル4-(4-メトキシフェニル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(100mg、0.36ミリモル)から製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.21(d, J = 9.04 Hz, 2H)、6.82(d, J = 8.53 Hz, 2H)、3.85(s, 1H)、3.70(s, 3H)、1.61-1.74(m, 6H)、1.47-1.61(m, 6H)、1.01(s, 6H)

## 【0272】

中間体40-2:2-(4-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパン-2-オール

中間体40-1(60mg、0.22ミリモル)の0でのACN(3mL)中溶液に、NBS(39mg、0.22ミリモル)のACN(1mL)中溶液を添加した。得られた反応混合物を室温で12時間にわたって攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、3mLの水を残渣に添加した。固形沈殿物をろ過し、真空下で乾燥させて中間体40-2(65mg、0.18ミリモル、収率84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.43-7.29(s, 1H)、7.27-7.20(d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.02-6.99(d, J = 9.04 Hz, 1H)、3.85(s, 1H)、3.70(s, 3H)、1.61-1.74(m, 6H)、1.47-1.61(m, 6H)、1.01(s, 6H)

## 【0273】

中間体40-3:メチル5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-メトキシベンゾエート

中間体40-2(250mg、0.71ミリモル)のDMF(6mL)およびMeOH(6mL)の混合液中の溶液に、dppf(59mg、0.11ミリモル)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(16mg、0.071ミリモル)およびTEA(0.49mL、3.5ミリモル)をN<sub>2</sub>雰囲気下で添加した。反応混合物を10kg/cm<sup>2</sup>のCO気体の圧力下にて100で12時間にわたって加熱した。反応混合物をセライト床を介してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体40-3(130mg、0.39ミリモル、収率55%)を得た。LC-MS RT: 0.74分; MS(ESI) m/z 333.2(M+H)<sup>+</sup>; 方法E

## 【0274】

中間体40-4:5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-メトキシ安息香酸

中間体40-4(85mg、0.27ミリモル、収率68%)を、実施例2に記載の操作によって、中間体40-3(130mg、0.39ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 0.83分; MS(ESI) m/z 319.2(M+H)<sup>+</sup>; 方法E

## 【0275】

実施例40:N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

実施例40(22mg、0.028ミリモル、収率22%)を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体1-2(27mg、0.063ミリモル)および中間体40-4(40mg、0.13ミリモル)から製造し、つづいて分取性LCMS精製(方法1)に付した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.74(brd, J = 12.2 Hz, 2H)、8.66(s, 1H)、8.13(dd, J = 2.9, 6.6 Hz, 1H)、8.08(d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.01-7.94(m, 1H)、7.83(dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1H)、7.64(d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.58

10

20

30

40

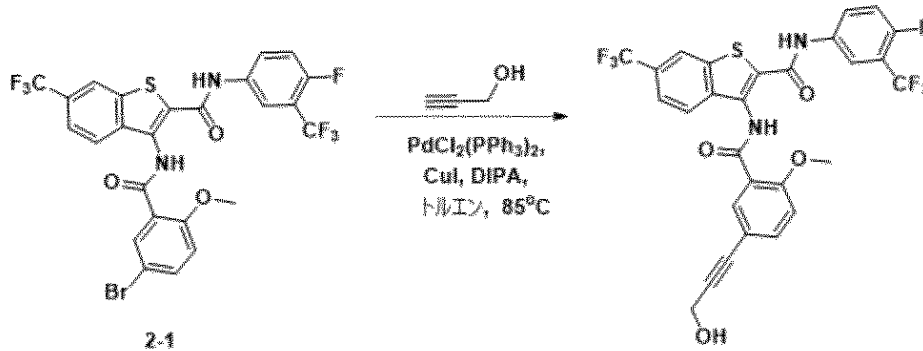
50

- 7.44 (m, 2H)、7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.88 (s, 1H)、1.70 - 1.62 (m, 6H)、1.57 - 1.51 (m, 6H)、1.01 (s, 6H); LC-MS RT: 2.79分; MS (ESI) m/z 723.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

【0276】

実施例42

【化60】



実施例42

10

【0277】

実施例42: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

中間体2-1 (50 mg、0.079ミリモル)のトルエン (2 mL) およびジイソプロピルアミン (0.056 mL、0.39ミリモル) 中溶液に、ヨウ化銅 (I) (3.0 mg、0.016ミリモル) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (5.5 mg、7.9マイクロモル) を加え、得られた溶液をN<sub>2</sub>を用いて10分間にわたって脱気処理に付し、その後でプロパ-2-イン-1-オール (22 mg、0.39ミリモル) を添加した。反応混合物を85 で5時間にわたって加熱した。反応物を EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (2 x 20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性HPLC (方法2) に付して精製し、実施例42 (12 mg、0.019ミリモル、収率24%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.66 - 10.95 (m, 2H)、8.49 - 8.77 (m, 1H)、8.14 - 8.19 (m, 1H)、8.07 - 8.11 (m, 1H)、7.97 - 8.03 (m, 1H)、7.79 - 7.84 (m, 2H)、7.53 - 7.64 (m, 1H)、7.23 - 7.27 (m, 2H)、5.28 - 5.33 (m, 1H)、3.92 - 3.96 (s, 3H)、3.37 - 3.39 (m, 2H); LC-MS RT: 3.61分; MS (ESI) m/z 611.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

20

30

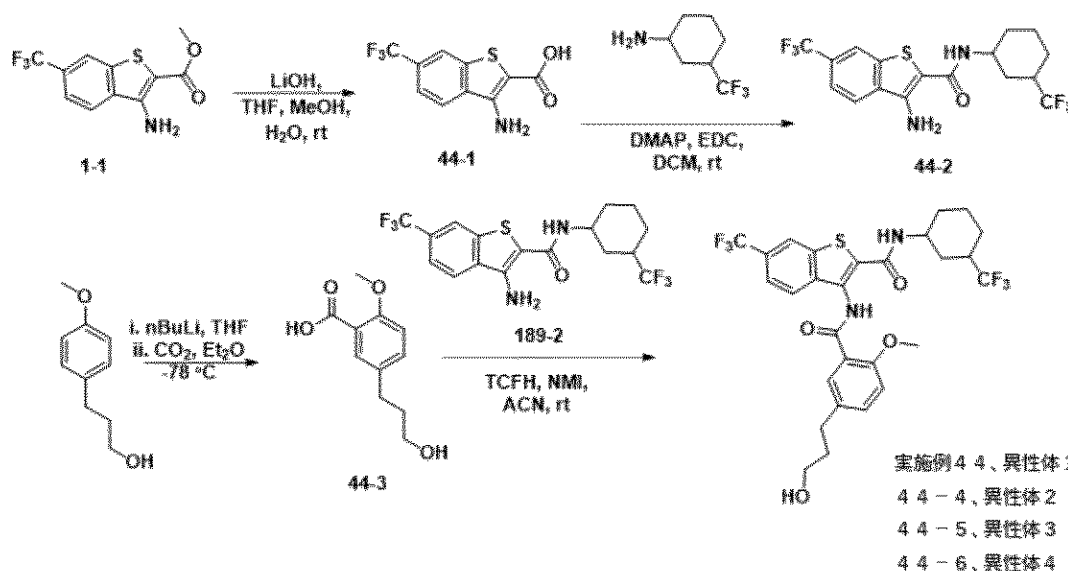
【0278】

実施例44

40

50

## 【化 6 1】



10

## 【 0 2 7 9】

中間体 4 4 - 1 : 3 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸

20

中間体 4 4 - 1 ( 1 8 4 m g、0.7 0 4 ミリモル、収率 6 5 % ) を実施例 2 について記載される一般的な操作によって中間体 1 - 1 ( 3 0 0 ) から製造した。LC - MS RT : 0.8 3 分 ; MS ( E S I ) m / z 2 6 0.2 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 E

## 【 0 2 8 0】

中間体 4 4 - 2 : 3 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) - N - ( 3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

中間体 4 4 - 2 ( 5 0 m g、0.1 1 ミリモル、収率 4 1 % ) を、中間体 2 9 - 3 と同様の方法にて、中間体 4 4 - 1 ( 7 0 m g、0.2 7 ミリモル) および 3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサン - 1 - アミン ( 9 0 m g、0.5 4 ミリモル) から製造した。

30

LC - MS RT : 1.3 4 分 ; MS ( E S I ) m / z 4 1 0.0 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 E

## 【 0 2 8 1】

中間体 4 4 - 3 : 5 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 - メトキシ安息香酸

3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロパン - 1 - オール ( 1.0 0 g、6.0 2 ミリモル) の - 7 8 での THF ( 2 0 m L ) 中溶液に、n - ブチルリチウム ( 8.2 7 m L、1 3.2 ミリモル) を加え、反応混合物を室温までの加温に供し、1 時間 にわたって攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、二酸化炭素 (ドライアイス) ( 6.6 2 g、1 5 0 ミリモル) の Et<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) 中懸濁液にゆっくりと添加し、反応混合物を 0 で 4 時間 にわたって攪拌した。反応混合物を水でクエンチさせ、減圧下で濃縮した。残渣を氷水 ( 2 0 m L ) で希釈し、エーテル ( 1 x ) で抽出した。有機層を廃棄した。次に水層を濃 HCl で pH 6 の酸性にし、1 0 分間にわたって攪拌した。得られた沈殿物をろ過で集め、石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて中間体 4 4 - 3 ( 7 0 0 m g、3.3 3 ミリモル、収率 5 5 % ) を得た。LC - MS RT : 0.3 4 分 ; MS ( E S I ) m / z 2 0 9.2 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 C

40

## 【 0 2 8 2】

実施例 4 4 : 3 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 2 - メトキシベンズアミド ) - 6 - (トリフルオロメチル) - N - ( 3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

実施例 4 4 を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 4 4 - 2 ( 1 8 0 m g、0.4 3 9 ミリモル) および中間体 4 4 - 3 ( 1 8 4 m g、0.8 7 7 ミリモル) から製造し、

50

沈殿物をろ過することで得た。個々の異性体を分取性SFC精製処理（カラム：キラルパック IG (250 x 30) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：65%；%共溶媒：35%のMeOH中0.2%NH<sub>3</sub>；全体のフロー：100.0 g/分；背圧：100バール；温度：35；UV：242 nm）に付し、実施例44（分取性SFC RT = 3.54分、100% ee）、中間体44-4（分取性SFC RT = 4.12分、99% ee）、中間体44-5（分取性SFC RT = 3.56分、100% ee）、中間体44-6（分取性SFC RT = 2.84分、100% ee）を得た。分析性SFC条件：（カラム：キラルパック IG (250 x 4.6) mm、5 μm；%CO<sub>2</sub>：55%；%共溶媒：45%のMeOH中0.2%NH<sub>3</sub>；全体のフロー：4.0 g/分；背圧：100バール；温度：35；UV：242 nm）

10

## 【0283】

実施例44：（7.0 mg、11マイクロモル、収率3%）；LC-MS RT：3.28分；MS (ESI) m/z 603.3 (M+H)<sup>+</sup>；方法C

中間体44-4：（6.0 mg、9.0マイクロモル、収率2%）；LC-MS RT：3.27分；MS (ESI) m/z 603.3 (M+H)<sup>+</sup>；方法C

中間体44-5：（34 mg、0.056ミリモル、収率13%）；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.54 (brs, 1H)、7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.74 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)、7.62 (brs, 1H)、7.36 (brs, 1H)、7.14 (brd, J = 7.0 Hz, 1H)、4.49 (brs, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.88 (brs, 2H)、2.66 - 2.58 (m, 2H)、2.05 (brd, J = 13.1 Hz, 1H)、1.93 - 1.67 (m, 7H)、1.49 - 1.33 (m, 2H)、1.30 - 1.06 (m, 4H)；LC-MS RT：3.33分；MS (ESI) m/z 603.2 (M+H)<sup>+</sup>；方法C

20

中間体44-6：（34 mg、0.056ミリモル、収率13%）；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.54 (brs, 1H)、7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.74 (brd, J = 8.0 Hz, 1H)、7.69 - 7.53 (m, 1H)、7.42 - 7.32 (m, 1H)、7.14 (brd, J = 8.5 Hz, 1H)、4.49 (brs, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.88 (brs, 2H)、2.65 - 2.57 (m, 2H)、2.56 - 2.52 (m, 2H)、2.46 - 2.34 (m, 1H)、2.05 (brd, J = 13.1 Hz, 1H)、1.93 - 1.67 (m, 7H)、1.45 - 1.34 (m, 2H)、1.30 - 1.07 (m, 4H)；LC-MS RT：3.33分；MS (ESI) m/z 603.2 (M+H)<sup>+</sup>；方法C

30

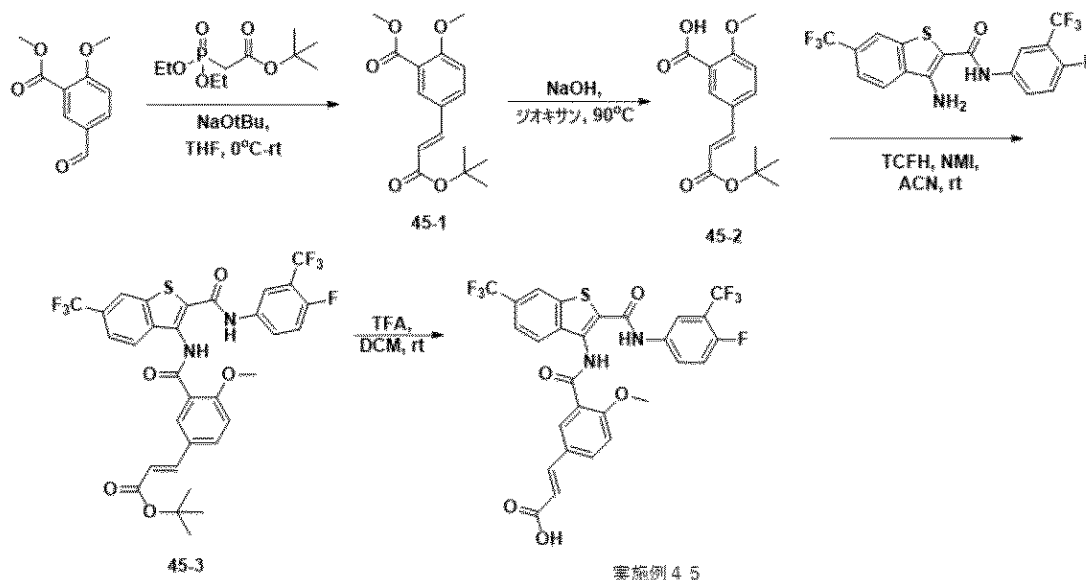
## 【0284】

実施例45

40

50

## 【化 6 2】



10

## 【 0 2 8 5】

中間体 45-1 : メチル (Z) - 5 - ( 3 - ( tert - ブトキシ ) - 3 - オキソプロパ - 20

1 - エン - 1 - イル ) - 2 - メトキシベンゾエート

tert - ブチル ジエチルホスホノアセテート ( 2.04 mL、8.65 ミリモル ) の THF ( 10 mL ) 中溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド ( 831 mg、8.65 ミリモル ) を 0 で添加し、反応混合物を 0 で 30 分間にわたって攪拌した。メチル 5 - ホルミル - 2 - メトキシベンゾエート ( 1.40 g、7.21 ミリモル ) / THF ( 10 mL ) を反応混合物に加え、攪拌を室温で 10 時間にわたって続けた。反応物を EtOAc ( 25 mL ) で希釈し、水 ( 2 x 20 mL ) およびブライン ( 10 mL ) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 45 - 1 ( 1.40 g、4.79 ミリモル、収率 70 % ) を得た。LC - MS RT : 2.96 分 ; MS ( ESI ) m / z 293.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C

30

## 【 0 2 8 6】

中間体 45 - 2 : メチル 5 - ( 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) シクロプロピル ) - 2 - メトキシベンゾエート

中間体 45 - 1 ( 500 mg、1.71 ミリモル ) のジオキサソラン ( 10 mL ) 中の冷却した ( 0 ) 溶液に、NaOH ( 68.4 mg、1.71 ミリモル ) を加え、反応物を 90 で 2 時間にわたって加熱した。反応物を濃縮し、1.5 N HCl で pH 4 の酸性にし、水層を DCM ( 15 mL ) で抽出し、次に水 ( 2 x 10 mL ) およびブライン ( 10 mL ) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 45 - 2 ( 150 mg、0.539 ミリモル、収率 32 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d ) ppm 7.97 ( m, 2 H )、7.65 ( d, J = 2.5 Hz, 1 H )、7.26 ( d, 8.40 Hz, 1 H )、6.34 ( d, J = 16.1 Hz, 1 H )、3.84 ( s, 3 H )、1.47 ( s, 9 H )

40

## 【 0 2 8 7】

中間体 45 - 3 : tert - ブチル ( Z ) - 3 - ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシフェニル ) アクリレート

中間体 45 - 3 ( 210 mg、0.308 ミリモル、収率 52 % ) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 ( 250 mg、0.592 ミリモル ) および中間体 45 -

50

2 (198 mg、0.710ミリモル) から製造した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>-d) ppm 10.81 (s, 1H)、9.41 (s, 1H)、8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.01 - 7.91 (m, 2H)、7.85 - 7.65 (m, 3H)、7.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.23 - 7.07 (m, 1H)、6.36 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、4.13 (s, 3H)、1.66 - 1.40 (m, 9H)

## 【0288】

実施例45：(Z)-3-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)アクリル酸

10

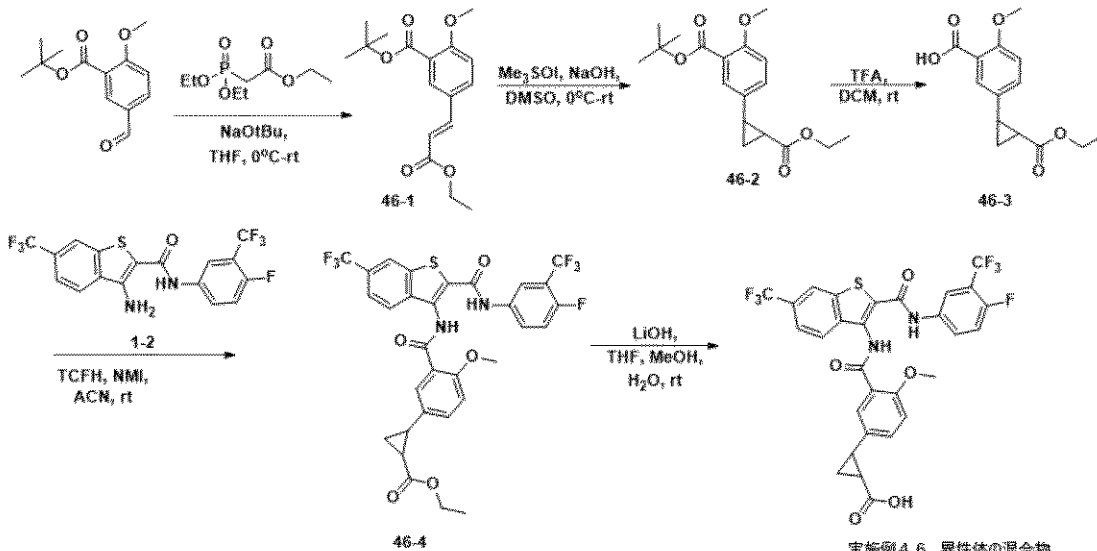
実施例45 (2.6 mg、4.0マイクロモル、収率13%)を、中間体4-2と同様の方法にて、中間体45-3 (20 mg、0.029ミリモル) から製造し、つづいて分取性LCMS (方法1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.93 - 10.72 (m, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.21 - 8.08 (m, 2H)、8.06 (brs, 1H)、8.04 - 7.96 (m, 1H)、7.88 (brd, J = 8.3 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.64 - 7.44 (m, 2H)、7.26 (brd, J = 9.0 Hz, 1H)、6.44 (brd, J = 15.9 Hz, 2H)、3.92 (s, 3H); LC-MS RT: 1.92分; MS (ESI) m/z 625.1 (M-H)<sup>-</sup>; 方法A

20

## 【0289】

実施例46、47および48

## 【化63】



30

実施例46、異性体の混合物

実施例47、異性体1

実施例48、異性体2

## 【0290】

40

中間体46-1: tert-ブチル (Z)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-2-メトキシベンゾエート

中間体46-1 (140 mg、0.457ミリモル、収率54%)を、中間体45-1と同様の方法にて、ホスホノ酢酸トリエチル (228 mg、1.02ミリモル) および tert-ブチル 5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート (200 mg、0.846ミリモル) から製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>-d) ppm 7.90 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、7.58 - 7.67 (m, 1H)、7.27 (s, 1H)、6.97 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、6.35 (d, J = 15.56 Hz, 1H)、4.27 (q, J = 7.36 Hz, 2H)、3.94 (s, 3H)、1.45 - 1.56 (m, 9H)、1.35 (t, J = 7.03 Hz, 3H)

50

## 【0291】

中間体46-2: tert-ブチル 5-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-2-メトキシベンゾエート

中間体46-1(100mg、0.326ミリモル)のDMSO(5mL)中溶液に、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム(144mg、0.653ミリモル)を、つづいてNaOH(19.6mg、0.490ミリモル)を0で添加した。得られた反応混合物を室温で3時間にわたって攪拌させた。反応物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(2x25mL)で、ついでブライン(25mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体46-2(75.0mg、0.234ミリモル、収率71%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>-d) ppm 7.48(d, J=2.4Hz, 1H)、7.29(s, 1H)、7.18(dd, J=2.4、8.6Hz, 1H)、6.89(d, J=8.6Hz, 1H)、4.19(q, J=7.1Hz, 2H)、3.89(s, 3H)、2.54-2.45(m, 2H)、1.86(ddd, J=4.3、5.2、8.4Hz, 1H)、1.62-1.56(m, 9H)、1.36-1.24(m, 3H)

10

## 【0292】

中間体46-3: 5-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-2-メトキシ安息香酸

中間体46-3(70.0mg、0.265ミリモル、収率85%)を、中間体4-2と同様の方法にて、中間体46-2(100mg、0.312ミリモル)から製造した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>-d) ppm 8.06(brs, 1H)、7.80(d, J=2.3Hz, 1H)、7.31(dd, J=2.5、8.5Hz, 1H)、6.93(d, J=8.7Hz, 1H)、4.11(q, J=7.2Hz, 2H)、4.00(s, 3H)、2.50-2.41(m, 1H)、1.85-1.77(m, 1H)、1.59-1.43(m, 1H)、1.30-1.14(m, 5H)

20

## 【0293】

中間体46-4: エチル 2-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

中間体46-4(50mg、0.074ミリモル、収率63%)を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体1-2(50mg、0.12ミリモル)および中間体46-3(47mg、0.18ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 1.64分; MS(ESI) m/z 667.2(M-H)<sup>-</sup>; 方法E

30

## 【0294】

実施例46、47および48: 2-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸

実施例46(3.0mg、4.7マイクロモル、収率6%)を、実施例2に記載の一般的な操作によって、中間体46-4(50mg、0.074ミリモル)から製造し、つづいて分取性LCMS条件(方法1)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.87-10.62(m, 2H)、8.65(s, 1H)、8.14(dd, J=2.3、6.5Hz, 1H)、8.08(d, J=8.6Hz, 1H)、8.03-7.93(m, 1H)、7.81(dd, J=1.5、8.6Hz, 1H)、7.63-7.46(m, 2H)、7.37(dd, J=2.3、8.4Hz, 1H)、7.14(d, J=8.6Hz, 1H)、3.90(s, 3H)、2.44-2.36(m, 1H)、1.74(td, J=4.8、7.7Hz, 1H)、1.40(td, J=4.8、9.0Hz, 1H)、1.32-1.24(m, 1H); LC-MS RT: 1.99分; MS(ESI) m/z 641.1(M+H)<sup>+</sup>; 方法A

40

50

## 【0295】

実施例46 (287 mg、0.449ミリモル)を分取性SFC (カラム:キラルパック IG (250×30) mm、5 μm; %CO<sub>2</sub>:50%; %共溶媒:50%のMeOH中0.2% NH<sub>3</sub>; 流速条件:140.0 g/分; 背圧:100バール; 温度:40; 検出装置の波長:220 nm) に付して精製し、実施例47 (ピーク1、分取性SFC RT=4.8分) および実施例48 (ピーク2、分取性SFC RT=8.3分) を得た。分析性SFC条件: (カラム:キラルパック IG (250×4.6) mm、5 μm; %CO<sub>2</sub>:50%; %共溶媒:50%のMeOH中0.2% NH<sub>3</sub>; 流速条件:4.0 g/分; 背圧:100バール; 温度:40; 検出装置の波長:220 nm)

## 【0296】

実施例47: (80.0 mg、0.125ミリモル、収率28%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.38 - 12.23 (m, 1H)、10.80 (brd, J = 4.2 Hz, 1H)、10.73 (brd, J = 1.2 Hz, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.15 (dd, J = 6.5、2.3 Hz, 1H)、8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.00 (dt, J = 5.0、3.6 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.62 - 7.50 (m, 2H)、7.38 (dd, J = 8.6、2.0 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.89 (s, 3H)、2.44 - 2.36 (m, 1H)、1.80 - 1.70 (m, 1H)、1.41 (dt, J = 9.0、4.7 Hz, 1H)、1.33 - 1.19 (m, 2H); LC-MS RT: 2.16分; MS (ESI) m/z 639.1 (M-H)<sup>-</sup>; 方法A

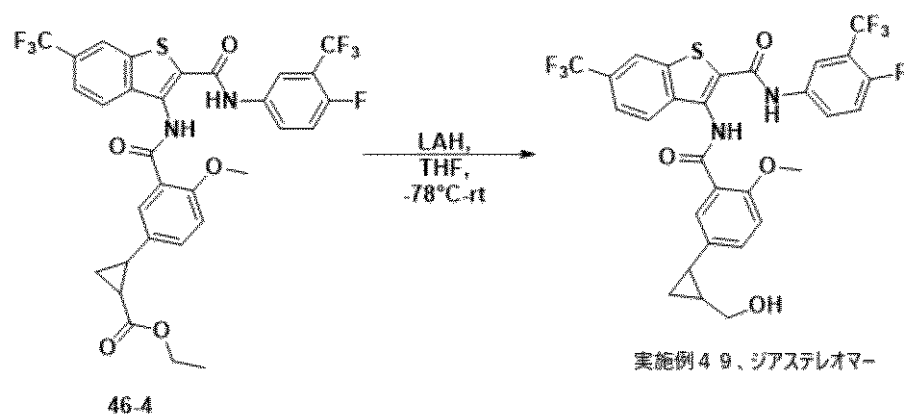
## 【0297】

実施例48: (80.0 mg、0.125ミリモル、収率28%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.80 (brd, J = 10.0 Hz, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.15 (dd, J = 6.6、2.4 Hz, 1H)、8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.03 - 7.94 (m, 1H)、7.83 - 7.75 (m, 1H)、7.60 - 7.46 (m, 2H)、7.42 - 7.31 (m, 1H)、7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.89 (s, 3H)、2.43 - 2.35 (m, 1H)、1.77 - 1.67 (m, 1H)、1.44 - 1.36 (m, 1H)、1.29 - 1.18 (m, 2H); LC-MS RT: 2.02分; MS (ESI) m/z 639.1 (M-H)<sup>-</sup>; 方法A

## 【0298】

実施例49: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

## 【化64】



## 【0299】

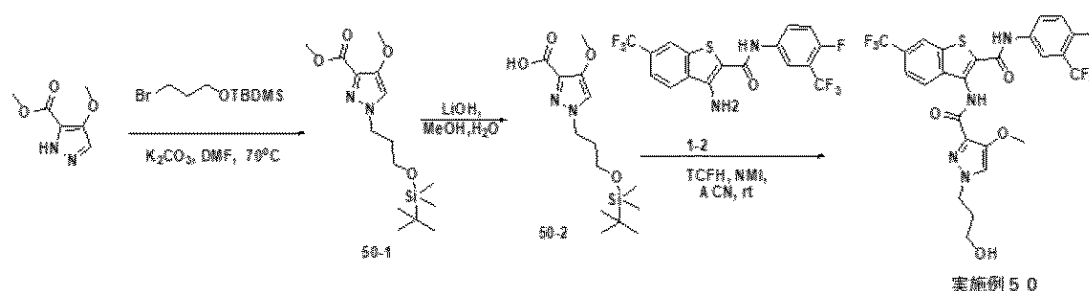
中間体46-4 (60 mg、0.090ミリモル)のTHF (2 mL)中溶液に、LAH (0.045 mL、0.090ミリモル)を-78で添加した。得られた反応混合物を室温までの加温に供し、30分間にわたって攪拌した。反応溶液をEtOAc (20 mL

)で希釈し、水(2×20 mL)で、ついでブライン(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性LCMS(方法1)に付して精製し、実施例49(13 mg、0.020ミリモル、収率23%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.85-10.75(m, 1H)、10.75-10.63(m, 1H)、8.66(s, 1H)、8.15(dd, J=2.2、6.4 Hz, 1H)、8.06(d, J=8.6 Hz, 1H)、8.02-7.94(m, 1H)、7.81(dd, J=1.1、8.7 Hz, 1H)、7.60-7.46(m, 2H)、7.27(dd, J=2.0、8.3 Hz, 1H)、7.12(d, J=8.3 Hz, 1H)、4.60(t, J=5.6 Hz, 1H)、3.91(s, 3H)、3.46(td, J=5.8、11.2 Hz, 1H)、1.86-1.77(m, 2H)、1.24-1.17(m, 1H)、0.88-0.81(m, 1H)、0.81-0.72(m, 1H); LC-MS RT: 2.39分; MS(ESI) m/z 627.2(M+H)<sup>+</sup>; 方法A

10

### 実施例50

#### 【化65】



20

#### 【0301】

中間体50-1:メチル 1-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

メチル 4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(320 mg、2.05ミリモル)のDMF(12 mL)中溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(850 mg、6.15ミリモル)を、つづいて(3-プロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(779 mg、3.07ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を70 で5時間にわたって攪拌した。反応物をセライトを介してろ過し、EtOAc(50 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、次に残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体50-1(180 mg、0.548ミリモル、収率27%)を得た。LC-MS RT: 2.07分; MS(ESI) m/z 329.2(M+H)<sup>+</sup>; 方法E

30

#### 【0302】

中間体50-2:1-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

中間体50-2(85 mg、0.27ミリモル、収率49%)を、実施例2と同様の方法にて、中間体50-1(180 mg、0.55ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 0.46分; MS(ESI) m/z 315.1(M+H)<sup>+</sup>; 方法E

40

#### 【0303】

実施例50:N-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

実施例50(10 mg、0.017ミリモル、収率12%)を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体1-2(30 mg、0.071ミリモル)および中間体50-2(45 mg、0.14ミリモル)から製造し、つづいて分取性LCMS(方法1)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.76(s, 1H)、10.11(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.14(dd, J=2.4、6.4

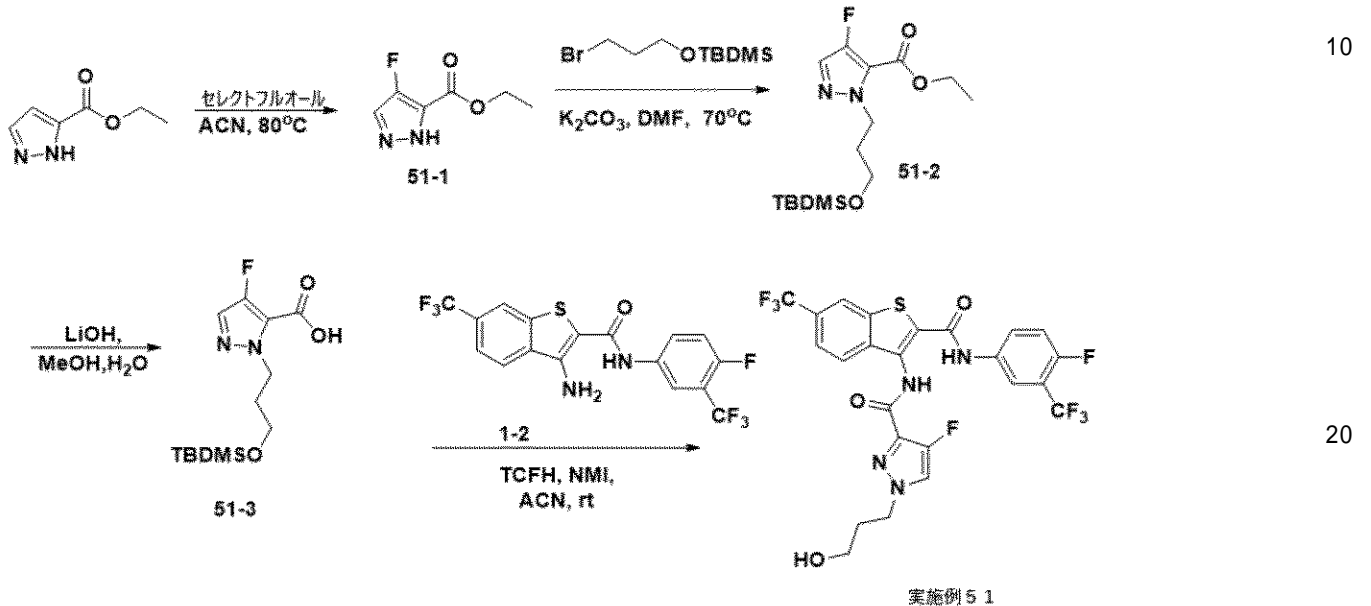
50

H z , 1 H )、 8.03 ( d , J = 8.6 H z , 1 H )、 8.01 - 7.92 ( m , 1 H )、  
7.81 ( d d , J = 1.3、 8.7 H z , 1 H )、 7.59 ( s , 1 H )、 7.54 ( t , J  
= 9.9 H z , 1 H )、 4.50 - 4.41 ( m , 3 H )、 3.95 ( s , 3 H )、 3.31 -  
3.28 ( m , 2 H )、 1.84 - 1.72 ( m , 2 H ) ; L C - M S R T : 2.21 分 ;  
M S ( E S I ) m / z 603.1 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 A

【 0304 】

実施例 51

【 化 66 】



【 0305 】

中間体 51-1 : エチル 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

エチル 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート ( 1.00 g、 7.14 ミリモル ) の  
A C N ( 10 m L ) 中溶液に、セレクトフルオール ( 2.78 g、 7.85 ミリモル ) を加  
え、反応混合物を 80 で 48 時間にわたって攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣  
をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 51-1 ( 910 m g、 2.24 ミ  
リモル、収率 32% ) を得た。L C - M S R T : 0.84 分 ; M S ( E S I ) m / z  
157.1 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 E

30

【 0306 】

中間体 51-2 : エチル 1 - ( 3 - ( ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) プロピル ) -  
4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

中間体 51-2 ( 500 m g、 1.51 ミリモル、収率 44% ) を、中間体 50-1 と  
同様の方法にて、中間体 51-1 ( 550 m g、 3.48 ミリモル ) から製造した。L C  
- M S R T : 1.54 分 ; M S ( E S I ) m / z 331.1 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

【 0307 】

中間体 51-3 : 1 - ( 3 - ( ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) プロピル ) -  
4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

中間体 51-3 ( 240 m g、 0.794 ミリモル、収率 53% ) を、実施例 2 と同様の  
方法にて、中間体 51-2 ( 500 m g、 1.51 ミリモル ) から製造した。L C - M  
S R T : 0.96 分 ; M S ( E S I ) m / z 303.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

40

【 0308 】

実施例 51 : 4 - フルオロ - N - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル )  
フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 -  
イル ) - 1 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシアミド

実施例 51 ( 17 m g、 0.029 ミリモル、収率 24% ) を、中間体 1-3 と同様の

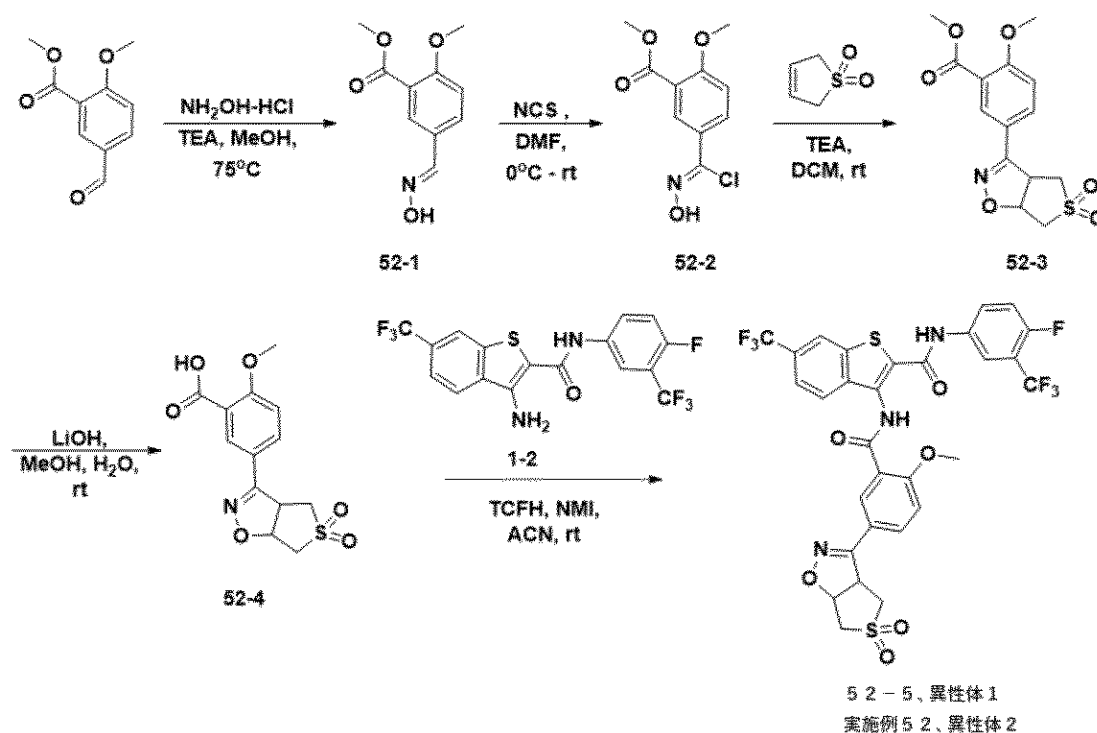
50

方法にて、中間体 5 1 - 3 ( 3 6 m g、0.1 2 ミリモル ) および中間体 1 - 2 ( 5 0 m g、0.1 2 ミリモル ) から製造し、つづいて分取性 H P L C ( 方法 5 ) に付して精製した。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> ) p p m 1 0.7 9 ( b r s、1 H)、1 0.6 6 ( s、1 H)、8.7 1 - 8.6 6 ( m、1 H)、8.1 8 - 8.0 8 ( m、1 H)、8.1 8 - 8.0 8 ( m、1 H)、8.0 2 - 7.9 4 ( m、1 H)、7.8 6 - 7.8 0 ( m、1 H)、7.7 3 - 7.6 8 ( m、1 H)、7.5 9 - 7.5 1 ( m、1 H)、4.5 9 - 4.4 9 ( m、1 H)、4.4 1 - 4.3 2 ( m、2 H)、4.3 7 ( b r t、J = 7.0 H z、2 H)、1.8 9 - 1.8 0 ( m、2 H) ; L C - M S R T : 2.7 1 分 ; M S ( E S I ) m / z 5 9 3.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C

10

### 実施例 5 2

#### 【化 6 7】



20

30

#### 【 0 3 1 0】

中間体 5 2 - 1 : メチル ( E ) - 5 - ( ( ヒドロキシイミノ ) メチル ) - 2 - メトキシベンゾエート

メチル 5 - ホルミル - 2 - メトキシベンゾエート ( 1.4 5 g、7.4 7 ミリモル ) の M e O H ( 3 0 m L ) 中溶液に、T E A ( 4.1 6 m L、2 9.9 ミリモル ) を、つづいてヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 0.7 7 8 g、1 1.2 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 7 5 で 2 時間 にわたって攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣を E t O A c ( 5 0 m L ) に溶かし、水 ( 2 x 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を分離し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して中間体 5 2 - 1 ( 1.4 1 g、6.7 4 ミリモル、収率 9 0 % ) を得た。L C - M S R T : 1.1 1 分 ; M S ( E S I ) m / z 2 1 0.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 E

40

#### 【 0 3 1 1】

中間体 5 2 - 2 : メチル ( Z ) - 5 - ( クロロ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ) - 2 - メトキシベンゾエート

中間体 5 2 - 1 ( 1 7 0 m g、0.8 1 3 ミリモル ) の 0 での D M F ( 6 m L ) 中溶液に、N C S ( 1 6 3 m g、1.2 2 ミリモル ) を添加した。反応溶液を室温で 1 時間 にわたって攪拌し、次に 1 0 m L の氷冷水を反応物に添加し、さらに 5 分間にわたって攪拌した。固形沈殿物をろ過し、真空下で乾燥させ、中間体 5 2 - 2 ( 1 2 0 m g、0.4 9

50

3ミリモル、収率61%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.29 - 12.33 (m, 1H)、8.05 - 8.08 (m, 1H)、7.92 - 7.97 (m, 1H)、7.24 - 7.29 (m, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)

【0312】

中間体52-3:メチル 5-(5,5-ジオキシド-3a,4,6,6a-テトラヒドロチエノ[3,4-d]イソキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンゾエート

中間体52-2(60.0mg、0.246ミリモル)および2,5-ジヒドロチオフェン1,1-ジオキシド(145mg、1.23ミリモル)のDCM(5mL)中溶液に、TEA(0.172mL、1.23ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を室温で8時間にわたって攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体52-3(60.0mg、0.184ミリモル、収率75%)を得た。LC-MS RT:1.15分;MS(ESI) m/z 326.2(M+H)<sup>+</sup>;方法E

【0313】

中間体52-4:5-(5,5-ジオキシド-3a,4,6,6a-テトラヒドロチエノ[3,4-d]イソキサゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸

中間体52-4(25mg、0.080ミリモル、収率87%)を、実施例2に記載の操作によって、中間体52-3(30mg、0.092ミリモル)から製造した。LC-MS RT:0.40分;MS(ESI) m/z 310.2(M-H)<sup>-</sup>;方法E

【0314】

実施例52:3-(5-(5,5-ジオキシド-3a,4,6,6a-テトラヒドロチエノ[3,4-d]イソキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

実施例52を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体1-2(25mg、0.059ミリモル)および中間体52-4(18mg、0.059ミリモル)から製造し、つづいて分取性HPLC(方法44)に、ついで分取性SFC(方法45)に付して精製し、実施例52(分取性SFC RT=6.0分)および中間体52-5(分取性SFC RT=8.1分)を得た。

【0315】

実施例52:(4.8mg、6.7マイクロモル、収率11%);<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.97 - 10.73 (m, 2H)、8.44 (d, J=0.7 Hz, 1H)、8.18 (d, J=8.6 Hz, 1H)、8.13 - 8.06 (m, 1H)、8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.80 - 7.72 (m, 1H)、7.72 - 7.61 (m, 2H)、7.43 (t, J=9.8 Hz, 1H)、7.22 (d, J=8.6 Hz, 1H)、5.42 (ddd, J=10.9、6.7、2.2 Hz, 1H)、4.76 (td, J=10.2、4.5 Hz, 1H)、3.85 (s, 3H)、3.74 - 3.66 (m, 2H)、3.52 (brs, 2H);LC-MS RT:2.29分;MS(ESI) m/z 714.0(M-H)<sup>-</sup>;方法A

【0316】

中間体52-5:(5.9mg、8.2マイクロモル、収率14%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.86 - 10.66 (m, 2H)、8.49 (s, 1H)、8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H)、8.14 - 8.08 (m, 1H)、8.02 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.85 - 7.76 (m, 1H)、7.75 - 7.64 (m, 2H)、7.45 (t, J=9.7 Hz, 1H)、7.24 (d, J=8.6 Hz, 1H)、5.45 - 5.37 (m, 1H)、4.76 (td, J=10.1、4.0 Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.74 - 3.66 (m, 2H)、3.52 (brs, 2H);LC-MS RT:2.29分;MS(ESI) m/z 714.1(M-H)<sup>-</sup>;方法A

【0317】

次の中間体(表2)は、中間体52-3に概説される一般的方法に従うが、適切なアル

ケンまたはアルキンと置換し、つづいて加水分解に付すことによって、製造された。

【表 1 6】

中間体 番号	構造	試薬	LCMS R T、 方法	MSデータ
52-4A			0.73 E	361.2 (M-H) <sup>-</sup>
52-4B			0.35 E	250.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4C			0.42 E	278.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4D			0.37 E	249.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4E			0.36 E	263.1 (M+H) <sup>+</sup>

10

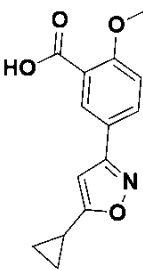
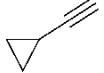
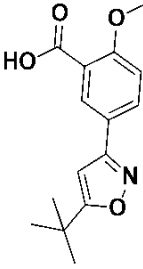
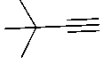
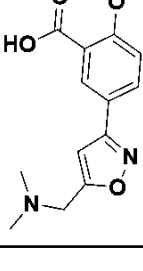
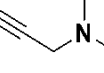
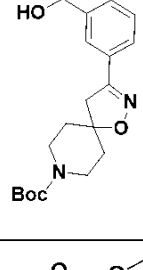
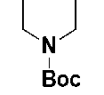
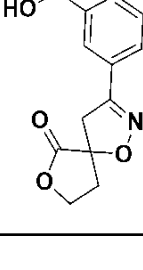
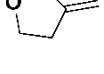
20

30

40

50

【表 17】

52-4F			0.60 E	260.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4G			0.81 E	276.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4H			0.42 E	277.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4I			0.90 E	391.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4J			0.34 E	292.3 (M+H) <sup>+</sup>

10

20

30

40

50

【表 1 8】

52-4K			0.37 E	266.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4L			0.74 E	363.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4M			0.34 E	252.2 (M+H) <sup>+</sup>
52-4N			0.77 E	375.2 (M-H) <sup>-</sup>
52-4O			0.875 C	264.2 (M+H) <sup>+</sup>

10

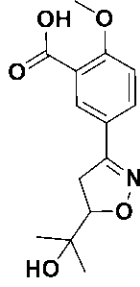
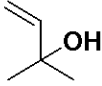
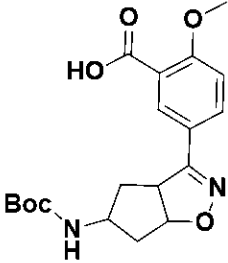
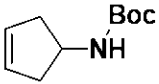
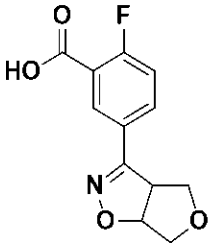

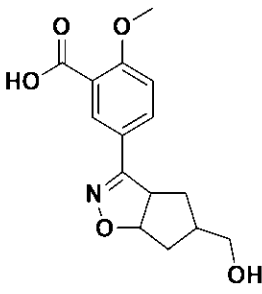
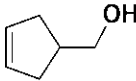
20

30

40

50

【表 19】

52-4P			0.37 E	280.3 $(M+H)^+$
52-4Q			0.70 E	321.1 $[M+H-tBu]^+$
52-4R			0.36 E	250.2 $(M-H)^-$
52-4S			0.83 F	292.3 $(M+H)^+$

10

20

30

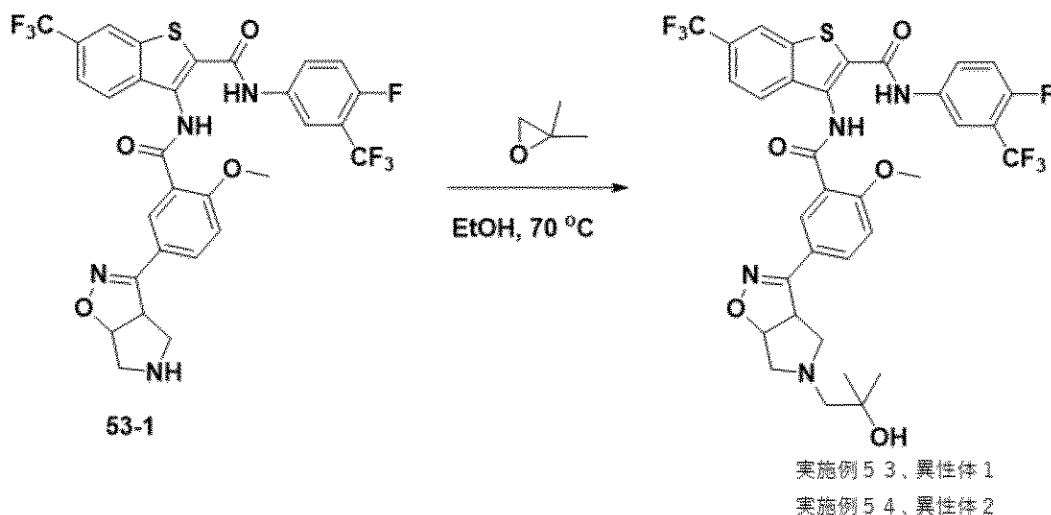
【0318】

実施例 53 および 54

40

50

## 【化 6 8】



10

## 【0319】

実施例 5 3 および 5 4 : N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 3 a , 5 , 6 , 6 a - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] イソキサゾール - 3 - イル ) - 2 - メトキシベンズアミド ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキシアミド

中間体 5 3 - 1 ( 1 0 0 m g , 0 . 1 5 ミリモル ) および 2 , 2 - ジメチルオキシラン ( 5 4 m g , 0 . 7 5 ミリモル ) の E t O H ( 5 m L ) 中溶液を 7 0 ° で 3 時間 にわたって加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、分取性 H P L C ( 方法 2 ) に、つづいて分取性 S F C 精製処理 ( カラム : キラルパック IC ( 2 5 0 × 2 1 . 2 ) m m , 5 μ m ; % C O 2 : 6 5 % ; % 共溶媒 : 3 5 % の A C N : I P A 中 0 . 2 % D E A ; 全体のフロー : 8 0 . 0 g / 分 ; 背圧 : 1 0 0 パール ; 温度 : 4 0 ° ; U V : 2 6 5 n m ) に付して精製し、実施例 5 3 ( 分取性 S F C R T = 1 . 7 分 ) および実施例 5 4 ( 分取性 S F C R T = 2 . 4 分 , 9 9 . 3 % e e ) を得た。分析性 S F C 条件 : ( カラム : キラルパック IC ( 2 5 0 × 4 . 6 ) m m , 5 μ m ; % C O 2 : 6 5 % ; % 共溶媒 : 3 5 % の A C N : I P A 中 0 . 2 % D E A ; 全体のフロー : 4 . 0 g / 分 ; 背圧 : 1 0 0 パール ; 温度 : 4 0 ° ; U V : 2 6 5 n m )

20

30

## 【0320】

実施例 5 3 : ( 1 6 m g , 0 . 0 2 1 ミリモル、収率 1 4 % ) <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 8 . 6 1 ( s , 1 H ) , 8 . 3 9 ( s , 2 H ) , 8 . 1 7 ( d , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 1 1 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 0 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 3 ( b r s , 1 H ) , 7 . 8 3 - 7 . 7 7 ( m , 2 H ) , 7 . 5 1 ( t , J = 9 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 5 . 1 1 ( d d , J = 4 . 3 , 9 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 2 6 ( b r t , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 9 4 ( s , 3 H ) , 3 . 0 7 ( b r d , J = 9 . 5 H z , 1 H ) , 2 . 9 0 - 2 . 6 6 ( m , 2 H ) , 2 . 4 7 - 2 . 3 9 ( m , 2 H ) , 2 . 3 9 - 2 . 1 3 ( m , 2 H ) , 1 . 2 4 ( s , 3 H ) , 1 . 0 9 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) ; L C - M S R T : 2 . 7 6 分 ; M S ( E S I ) m / z 7 3 9 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup> ; 方法 C

40

## 【0321】

実施例 5 4 : ( 2 2 m g , 0 . 0 2 9 ミリモル、収率 2 0 % ) <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 8 . 6 1 ( s , 1 H ) , 8 . 3 9 ( s , 2 H ) , 8 . 1 7 ( d , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 1 1 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 0 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 3 ( b r s , 1 H ) , 7 . 8 3 - 7 . 7 7 ( m , 2 H ) , 7 . 5 1 ( t , J = 9 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 5 . 1 1 ( d d , J = 4 . 3 , 9 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 2 6 ( b r t , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 9 4 ( s , 3 H ) ,

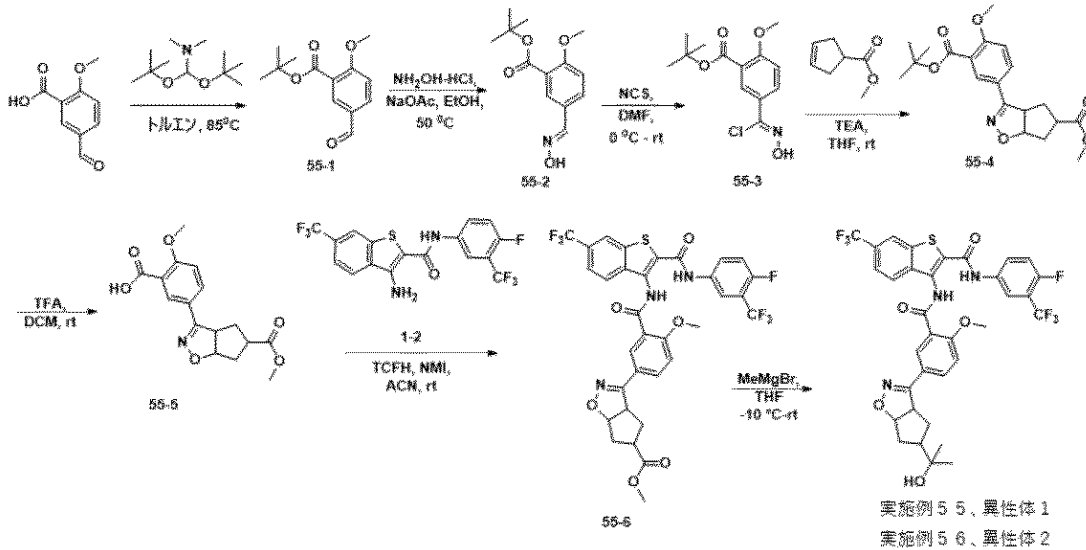
50

3.07 (brd,  $J = 9.5$  Hz, 1H)、2.90 - 2.66 (m, 2H)、2.47 - 2.39 (m, 2H)、2.39 - 2.13 (m, 2H)、1.24 (s, 3H)、1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); LC-MS RT: 2.76分; MS (ESI)  $m/z$  739.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

【0322】

実施例55および56

【化69】



10

20

【0323】

中間体55-1: tert-ブチル 5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート

中間体55-1 (4.20g、17.8ミリモル、収率64%)を、中間体27-2と同様の方法にて、5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸 (5.00g、27.8ミリモル) から製造した。LC-MS RT: 2.36分; MS (ESI)  $m/z$  181.1 (M-tBu+H)<sup>+</sup>; 方法C

【0324】

中間体55-2: tert-ブチル (E)-5-((ヒドロキシイミノ)メチル)-2-メトキシベンゾエート

中間体55-1 (5.00g、21.2ミリモル)、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (4.41g、63.5ミリモル)のEtOH (70mL)およびH<sub>2</sub>O (70mL)中溶液に、NaOAc (5.21g、63.5ミリモル)を添加した。反応溶液を50で3時間にわたって加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、得られた反応物を氷冷水 (150mL)で希釈し、EtOAc (2x100mL)で抽出した。有機層を合わせ、水で、つづいてラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して中間体55-2 (5.20g、20.7ミリモル、収率98%)を得た。LC-MS RT: 2.10分; MS (ESI)  $m/z$  250.0 (M-H)<sup>-</sup>; 方法C

40

【0325】

中間体55-3: tert-ブチル (Z)-5-(クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル)-2-メトキシベンゾエート

中間体55-3 (5.50g、19.2ミリモル、収率97%)を、中間体52-2と同様の方法にて、中間体55-2 (5.00g、19.9ミリモル)から製造した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.30 (s, 1H)、7.99 - 7.87 (m, 1H)、7.97 - 7.87 (m, 1H)、7.25 - 7.20 (m, 1H)、3.93 - 3.85 (m, 3H)、1.57 - 1.51 (m, 9H)

【0326】

中間体55-4: メチル 3-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシフェ

50

ニル) - 3 a, 5, 6, 6 a - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ d ] イソキサゾール - 5 - カルボキシレート

中間体 55 - 4 ( 1.40 g、3.73 ミリモル、収率 21% ) を、中間体 52 - 3 と同様の方法にて、中間体 55 - 3 ( 5.00 g、17.5 ミリモル ) およびメチル シクロペンタ - 3 - エン - 1 - カルボキシレート ( 11.0 g、87.0 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 2.67 分 ; MS ( ESI ) m / z 376.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C 【 0327 】

中間体 55 - 5 : 2 - メトキシ - 5 - ( 5 - ( メトキシカルボニル ) - 3 a, 5, 6, 6 a - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ d ] イソキサゾール - 3 - イル ) 安息香酸

中間体 55 - 5 ( 280 mg、0.877 ミリモル、収率 94% ) を、中間体 4 - 2 と同様の方法にて、中間体 55 - 4 ( 350 mg、0.932 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 1.90 分 ; MS ( ESI ) m / z 320.0 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C 【 0328 】

中間体 55 - 6 : メチル 3 - ( 3 - ( ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) カルバモイル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) カルバモイル ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 a, 5, 6, 6 a - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ d ] イソキサゾール - 5 - カルボキシレート

中間体 55 - 6 ( 160 mg、0.221 ミリモル、収率 42% ) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 55 - 4 ( 216 mg、0.677 ミリモル ) および中間体 1 - 2 ( 220 mg、0.521 ミリモル ) から製造した。LC - MS RT : 1.24 分 ; MS ( ESI ) m / z 722.3 ( M - H )<sup>-</sup> ; 方法 E 【 0329 】

実施例 55 および 56 : N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 3 a, 5, 6, 6 a - テトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [ d ] イソキサゾール - 3 - イル ) - 2 - メトキシベンズアミド ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボキサミド

実施例 55 および 56 を、実施例 3 と同様の方法にて、中間体 55 - 6 ( 100 mg、0.138 ミリモル ) から製造した。残渣を分取性 LCMS ( 方法 2 ) に、つづいて分取性 SFC 精製処理 ( カラム : ラクスセルロース ( Luxcellulose ) - 4 ( 250 x 30 ) mm、5 μm ; % CO<sub>2</sub> : 65% ; % 共溶媒 : 35% の 0.2% の MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 80.0 g / 分 ; 背圧 : 100 パール ; 温度 : 30 ; UV : 265 nm ) に付して精製し、実施例 55 ( 分取性 SFC RT = 4.2 分、100% ee ) および実施例 56 ( 分取性 SFC RT = 5.7 分、99.5% ee ) を得た。分析性 SFC 条件 : ( カラム名 : ラクスセルロース - 4 ( 250 x 4.6 ) mm、5 μm ; % CO<sub>2</sub> : 65% ; % 共溶媒 : 35% の 0.2% の MeOH 中 4 M NH<sub>3</sub> ; 全体のフロー : 4.0 g / 分 ; 背圧 : 100 パール ; 温度 : 30 ; UV : 265 nm ) を得た。

【 0330 】

実施例 55 : ( 17.0 mg、23.5 マイクロモル、収率 17% ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 10.97 - 10.73 ( m, 1 H )、8.69 - 8.61 ( m, 1 H )、8.19 - 8.06 ( m, 3 H )、8.01 - 7.93 ( m, 1 H )、7.86 - 7.78 ( m, 2 H )、7.57 - 7.48 ( m, 1 H )、7.34 - 7.27 ( m, 1 H )、5.14 - 5.08 ( m, 1 H )、4.21 - 4.13 ( m, 2 H )、4.01 - 3.93 ( m, 3 H )、2.10 - 1.58 ( m, 6 H )、1.03 ( d, J = 13.6 Hz, 7 H ) ; LC - MS RT : 0.76 分 ; MS ( ESI ) m / z 724.2 ( M + H )<sup>+</sup> ; 方法 C

【 0331 】

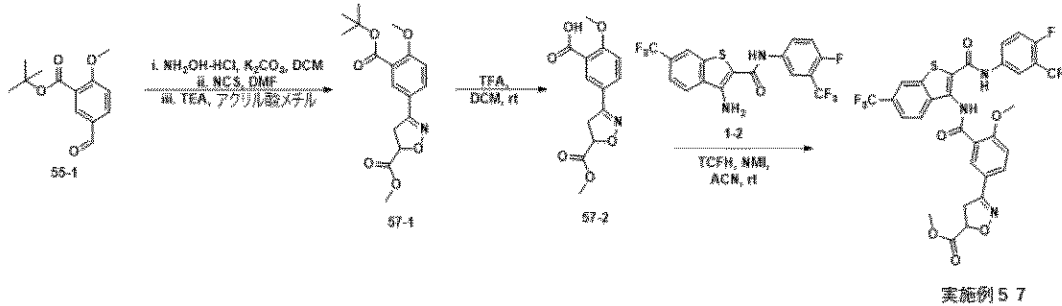
実施例 56 : ( 16.0 mg、22.1 マイクロモル、収率 16% ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 10.97 - 10.75 ( m, 1 H )、8.69 - 8.62 ( m, 1 H )、8.19 - 8.06 ( m, 3 H )、8.01 - 7.93 ( m, 1 H )、7.86 - 7.76 ( m, 2 H )、7.58 - 7.49 ( m, 1 H )、7.35 - 7.28 (

m, 1 H)、5.14 - 5.07 (m, 1 H)、4.22 - 4.13 (m, 2 H)、4.01 - 3.92 (m, 3 H)、1.97 - 1.62 (m, 6 H)、1.03 (d, J = 13.1 Hz, 7 H); LC-MS RT: 0.73分; MS (ESI) m/z 724.3 (M+H)<sup>+</sup>; 方法C

【0332】

実施例57

【化70】



10

【0333】

中間体57-1: メチル 3-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボキシレート

中間体55-1 (500 mg、2.12ミリモル)のDCM (10 mL)中の攪拌した溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (221 mg、3.17ミリモル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 mg、1.59ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で18時間にわたって攪拌し、次にDMF (0.2 mL)およびNCS (424 mg、3.17ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で3時間にわたって攪拌し、ついでEt<sub>3</sub>N (0.442 mL、3.17ミリモル)およびアクリル酸メチル (182 mg、2.12ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、次に反応物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチさせた。反応溶液をDCM (2x)で抽出し、有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ついで減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体57-1 (400 mg、1.19ミリモル、収率56%)を得た。LC-MS RT: 1.52分; MS (ESI) m/z 336.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

20

30

【0334】

中間体57-2: 2-メトキシ-5-(5-(メトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)安息香酸

中間体57-2 (280 mg、1.00ミリモル、収率96%)を、中間体4-2と同様の方法にて、中間体57-1 (350 mg、1.04ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 0.45分; MS (ESI) m/z 280.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

【0335】

実施例57: メチル 3-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボキシレート

40

実施例57 (1.0 mg、1.5マイクロモル、収率0.4%)を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体57-2 (100 mg、0.36ミリモル)および中間体1-2 (91 mg、0.22ミリモル)から製造し、つづいて分取性LCMS (方法1)に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.04 - 10.67 (m, 1 H)、8.65 (br s, 1 H)、8.16 (br d, J = 4.0 Hz, 1 H)、8.13 - 8.04 (m, 2 H)、7.97 (br d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.86 (br d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.81 (br d, J = 9.0 Hz, 1 H)、7.53 (t, J = 9.8 Hz, 1 H)、7.32 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H)、5.29 (d, J = 11.5、6.5 Hz, 1 H)、3.96 (s, 3 H)、3.82 - 3.70 (m, 4

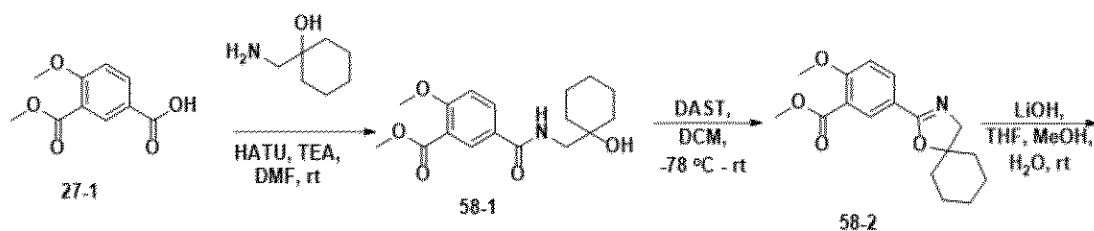
50

H)、3.67 - 3.61 (m, 1H)、1.23 (s, 2H); LC-MS RT: 2.57分; MS (ESI) m/z 682.1 (M-H)<sup>-</sup>; 方法A

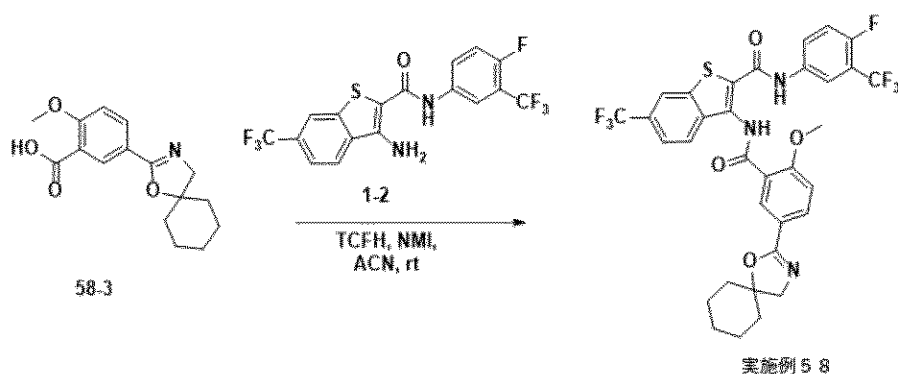
【0336】

実施例58

【化71】



10



20

実施例58

【0337】

中間体58-1: メチル 5-(1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)カルバモイル)-2-メトキシベンゾエート

中間体58-1 (220 mg、0.685ミリモル、収率72%)を、実施例7および8と同様の方法にて、中間体27-1 (200 mg、0.952ミリモル)および1-(アミノメチル)シクロヘキサン-1-オール (148 mg、1.14ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 1.00分; MS (ESI) m/z 322.3 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

30

【0338】

中間体58-2: メチル 2-メトキシ-5-(1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-2-イル)ベンゾエート

中間体58-1 (300 mg、0.933ミリモル)のDCM (10 mL)中の-78に冷却した攪拌した溶液に、DAST (0.493 mL、3.73ミリモル)を滴下して加えた。反応溶液を徐々に室温までの加温に供し、室温で2時間にわたって攪拌した。反応物を水で希釈し、DCM (2x)で抽出した。有機層を合わせ、NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体58-2 (220 mg、0.725ミリモル、収率78%)を得た。LC-MS RT: 1.62分; MS (ESI) m/z 304.3 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

40

【0339】

中間体58-3: 2-メトキシ-5-(1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-2-イル)安息香酸

中間体58-3 (180 mg、0.622ミリモル、収率70%)を、実施例2に記載の操作によって、中間体58-2 (270 mg、0.890ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 0.74分; MS (ESI) m/z 290.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

【0340】

実施例58: N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-メトキシ-5-(1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカ-2-エン-2-イル)ベ

50

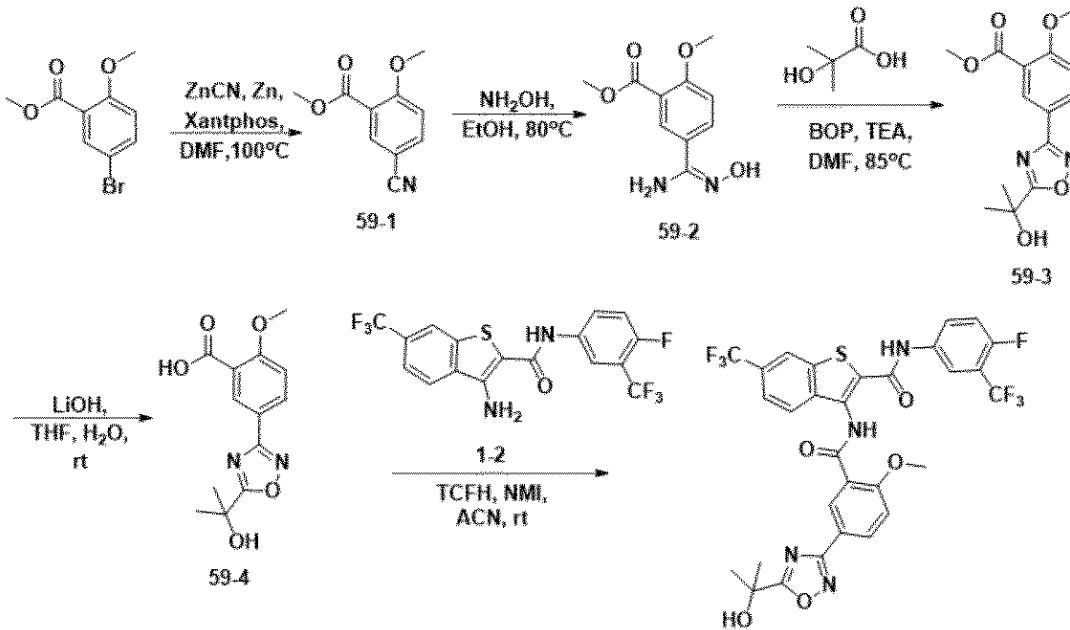
ンズアミド) - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - カルボキシアミド

実施例 58 (8.6 mg、12 マイクロモル、収率 7%) を、中間体 1 - 3 と同様の方法にて、中間体 1 - 2 (44 mg、0.10 ミリモル) および中間体 58 - 3 (50 mg、0.17 ミリモル) から製造し、つづいて分取性 LCMS (方法 1) に付して精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 10.86 (br dd, *J* = 4.5、2.8 Hz, 1H)、10.76 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H)、8.73 - 8.66 (m, 1H)、8.66 - 8.54 (m, 1H)、8.39 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H)、8.22 - 8.14 (m, 1H)、8.14 - 8.04 (m, 2H)、8.04 - 7.92 (m, 1H)、7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H)、7.54 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H)、7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)、5.51 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、3.81 - 3.73 (m, 1H)、3.53 - 3.41 (m, 1H)、2.01 - 1.88 (m, 2H)、1.76 - 1.63 (m, 1H)、1.61 - 1.40 (m, 6H)、1.31 - 1.19 (m, 1H); LC-MS RT: 2.73 分; MS (ESI) *m/z* 694.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 A

【0341】

実施例 59

【化72】



実施例 59

【0342】

中間体 59 - 1 : メチル 5 - シアノ - 2 - メトキシベンゾエート

メチル 5 - プロモ - 2 - メトキシベンゾエート (1.00 g、4.08 ミリモル) の、10 分間にわたって N<sub>2</sub> で脱気処理に付した DMF (3 mL) 中溶液に、シアン化亜鉛 (963 mg、8.16 ミリモル)、ジクロロ (9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン) パラジウム (II) (308 mg、0.408 ミリモル)、および亜鉛 (400 mg、6.12 ミリモル) を添加した。得られた溶液をさらに 5 分間にわたって脱気処理に付し、次に 100 で 3 時間にわたって加熱した。反応物をセライト床を介してろ過し、ろ液を EtOAc (100 mL) で希釈し、次に水 (2 x 150 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、中間体 59 - 1 (650 mg、3.40 ミリモル、収率 83%) を得た。LC-MS RT: 1.08 分; MS (ESI) *m/z* 192.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法 E

## 【0343】

中間体59-2：メチル (E)-5-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)-2-メトキシベンゾエート

中間体59-1 (50 mg、0.26ミリモル)のEtOH (10 mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン溶液 (43 mg、0.65ミリモル)を添加し、反応溶液を80 °Cで1時間にわたって加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、中間体59-2 (40 mg、0.18ミリモル、収率68%)を得た。LC-MS RT: 0.92分; MS (ESI) m/z 225.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

## 【0344】

中間体59-3：メチル 5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシベンゾエート

中間体59-2 (50 mg、0.22ミリモル)のDMF (2 mL)中溶液に、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (28 mg、0.27ミリモル)、BOP (200 mg、0.45ミリモル)およびEt<sub>3</sub>N (0.093 mL、0.67ミリモル)を添加した。得られた混合物を85 °Cで24時間にわたって加熱した。反応物をEtOAc (50 mL)で希釈し、水 (2 x 50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して中間体59-3 (40 mg、0.14ミリモル、収率61%)を得た。LC-MS RT: 1.13分; MS (ESI) m/z 293.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

## 【0345】

中間体59-4：5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸

中間体59-4 (40 mg、0.14ミリモル、収率84%)を、実施例2に記載の操作によって、中間体59-3 (50 mg、0.171ミリモル)から製造した。LC-MS RT: 0.42分; MS (ESI) m/z 279.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法E

## 【0346】

実施例59：N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド

実施例59 (25 mg、0.036ミリモル、収率20%)を、中間体1-3と同様の方法にて、中間体1-2 (49 mg、0.11ミリモル)および中間体59-4 (50 mg、0.18ミリモル)から製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.90 (brs, 1H)、10.80-10.69 (m, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.24-8.13 (m, 2H)、8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.04-7.96 (m, 1H)、7.83 (dd, J = 1.6、8.9 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 10.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.07 (s, 1H)、4.04 (s, 3H)、1.61 (s, 6H); LC-MS RT: 2.47分; MS (ESI) m/z 683.2 (M+H)<sup>+</sup>; 方法A

## 【0347】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

Ex. No.	構造	名称	MS (ESI) (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR	LC RT(分) および分離する際のキラル条件
60		N-(4-フルオロ -8-(トリフル オロメチル)フ エニル)-8-(2- メトキシシ (8-(オキシセ ン-3-イルアミ ノ)シクロヘキ シル)ペンジア ミド)-6-(トリ フルオロメチ ル)ベンゾ[b] チオフェン-2- カルボキシア ミド	710.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.68 - 10.86 (m, 2 H) 8.63 - 8.69 (m, 1 H) 8.10 - 8.19 (m, 1 H) 8.05 - 8.11 (m, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 4.54 - 4.67 (m, 1 H) 4.23 - 4.33 (m, 1 H) 3.90 - 3.96 (m, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.37 - 3.64 (m, 2 H) 1.64 - 1.85 (m, 2 H) 1.30 - 1.40 (m, 2 H) 1.18 - 1.26 (m, 2 H) 1.09 - 1.18 (m, 2 H) 0.93 - 1.06 (m, 1 H)	2.86 C 分析性 SFC (方法 1a) RT = 9.18 分, 100% ee HPLC (方法 11) によ て 2 つのジアステレオ マー (ピーク 1, RT = 14.582 分; ピーク 2, RT = 15.724 分) を得 た。各ジアステレオマ ーを分取性 SFC (方法 12) に付してさらに精 製した。
61		N-(4-フルオロ -8-(トリフル オロメチル)フ エニル)-8-(2- メトキシシ (8-(オキシセ ン-3-イルアミ ノ)シクロヘキ シル)ペンジア ミド)-6-(トリ フルオロメチ ル)ベンゾ[b] チオフェン-2- カルボキシア ミド	710.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.52 - 11.00 (m, 2 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H) 8.06 - 8.13 (m, 1 H) 7.99 - 8.06 (m, 1 H) 7.84 - 7.96 (m, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 1 H) 4.54 - 4.63 (m, 1 H) 4.30 - 4.37 (m, 1 H) 3.86 - 3.91 (m, 3 H) 3.23 - 3.38 (m, 2 H) 2.80 - 2.86 (m, 2 H) 2.46 (dt, J = 3.76, 1.63 Hz, 2 H) 2.40 - 2.43 (m, 1 H) 2.38 - 2.42 (m, 1 H) 1.61 - 1.72 (m, 2 H) 1.55 - 1.61 (m, 1 H) 1.44 - 1.53 (m, 1 H) 1.29 - 1.45 (m, 1 H) 1.18 - 1.21 (m, 1 H)	2.86 C 分析性 SFC (方法 1a) RT = 7.68 分, 98% ee HPLC (方法 11) によ て 2 つのジアステレオ マー (ピーク 1, RT = 14.582 分; ピーク 2, RT = 15.724 分) を得 た。各ジアステレオマ ーを分取性 SFC (方法 12) に付してさらに精 製した。

10

20

30

40

50

【表 2 1】

<p>62</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(8-(オキシセタイン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>710.0</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.44 - 11.09 (m, 2H) 8.43 - 8.71 (m, 1H) 8.06 - 8.21 (m, 1H) 7.85 - 8.01 (m, 1H) 7.68 - 7.84 (m, 1H) 7.56 - 7.68 (m, 1H) 7.33 - 7.58 (m, 2H) 7.35 - 7.22 (m, 1H) 7.01 - 7.18 (m, 1H) 5.65 (s, 1H) 4.61 (s, 2H) 4.28 (d, J=7.53 Hz, 2H) 3.90 (br s, 3H) 3.41 (br d, J=17.57 Hz, 3H) 2.67 - 2.69 (m, 2H) 2.53 - 2.60 (m, 2H) 1.59 - 1.72 (m, 2H) 1.18 - 1.32 (m, 1H)</p>	<p>2.85 C 分析性 SFC (方法 18) RT = 5.12 分, 100% ee HPLC (方法 11) によって 2 つのジアステレオマー (ピーク 1, RT = 14.562 分; ピーク 2, RT = 15.724 分) を得た。各ジアステレオマーを分取性 SFC (方法 12) に付してさらに精製した。</p>
<p>63</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(8-(オキシセタイン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>710.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.66 - 10.87 (m, 2H) 8.60 - 8.72 (m, 1H) 8.10 - 8.20 (m, 1H) 8.05 - 8.11 (m, 1H) 7.94 - 8.02 (m, 1H) 7.77 - 7.88 (m, 1H) 7.59 - 7.66 (m, 1H) 7.51 - 7.59 (m, 1H) 7.36 - 7.46 (m, 1H) 7.12 - 7.19 (m, 1H) 5.82 (s, 1H) 4.58 - 4.68 (m, 2H) 4.33 - 4.44 (m, 2H) 3.87 - 3.98 (m, 3H) 3.34 - 3.42 (m, 2H) 3.32 (s, 2H) 2.51 (dt, J=3.76, 1.63 Hz, 4H) 1.65 - 1.80 (m, 1H) 1.27 - 1.65 (m, 1H)</p>	<p>2.88 C 分析性 SFC (方法 18) RT = 4.7 分, 98% ee HPLC (方法 11) によって 2 つのジアステレオマー (ピーク 1, RT = 14.562 分; ピーク 2, RT = 15.724 分) を得た。各ジアステレオマーを分取性 SFC (方法 12) に付してさらに精製した。</p>

10

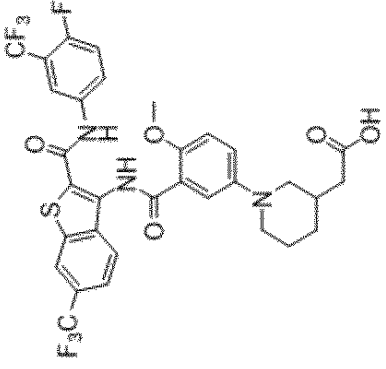
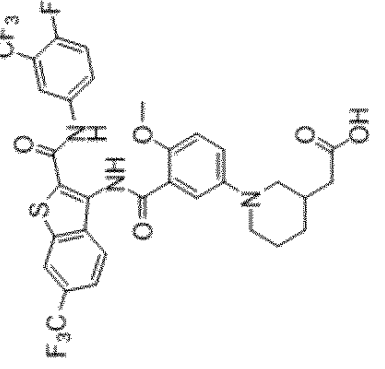
20

30

40

50

【表 2 2】

64		2-(1-(3-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロペンゾ[b]チオフェン-8-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)アセテートの異性体 2 から由来; 異性体 1 をキラル分取性 HPLC (方法 14) に付して分離し、異性体 1 (キラル分取性 HPLC RT = 5.849 分) および異性体 2 (キラル分取性 HPLC RT = 7.242 分) を生成した。 *BBRC: See が不可欠	698.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.96 - 10.70 (m, 2H), 8.66 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.6, 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (ddd, J = 2.8, 4.2, 8.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.8, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.46 (m, 1H), 1.16 - 1.02 (m, 1H)	2.11 A メチル 2-(1-(3-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロペンゾ[b]チオフェン-8-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)アセテートの異性体 1 から由来; 異性体 2 をキラル分取性 HPLC (方法 14) に付して分離し、異性体 1 (キラル分取性 HPLC RT = 5.849 分) および異性体 2 (キラル分取性 HPLC RT = 7.242 分) を生成した。 *BBRC: See が不可欠
65		2-(1-(3-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロペンゾ[b]チオフェン-8-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)アセテートの異性体 1 から由来; 異性体 2 をキラル分取性 HPLC (方法 14) に付して分離し、異性体 1 (キラル分取性 HPLC RT = 5.849 分) および異性体 2 (キラル分取性 HPLC RT = 7.242 分) を生成した。 *BBRC: See が不可欠	698.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.91 - 10.75 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 3H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 1H)	2.11 A メチル 2-(1-(3-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロペンゾ[b]チオフェン-8-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)アセテートの異性体 1 から由来; 異性体 2 をキラル分取性 HPLC (方法 14) に付して分離し、異性体 1 (キラル分取性 HPLC RT = 5.849 分) および異性体 2 (キラル分取性 HPLC RT = 7.242 分) を生成した。 *BBRC: See が不可欠

10

20

30

40

50





【表 2 5】

72		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキシアミド</p>	698.3	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.04 - 10.64 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 8.9 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.53 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H) 3.91 (br s, 3H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 4H), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.80 - 1.52 (m, 6H)</p>	<p>2.15 A 実施例を 中間体 39-7から 製造した</p>
73		<p>3-(5-(1-(2-アミノプロピル)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキシアミド</p>	711.3	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.89 - 10.64 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.02 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.81 (br dd, J = 1.3, 2.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 4H), 1.83 - 1.57 (m, 6H)</p>	<p>2.40 A 実施例を 中間体 39-7から 製造した</p>
74		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(5-(1-(2-(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキシアミド</p>	760.2	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.82 - 10.63 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.26 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 5H), 1.85 - 1.56 (m, 6H)</p>	<p>2.50 A 実施例を 実施例 39 から製造 した</p>

10

20

30

40

50

【表 2 6】

<p>75</p>		<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(6-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メトキシベンズアミド)-8-(トリフルオロロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>653.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.57 - 11.09 (m, 2H) 8.42 - 8.78 (m, 1H) 7.99 - 8.23 (m, 2H) 7.71 - 7.97 (m, 1H) 7.55 - 7.68 (m, 1H) 7.34 - 7.50 (m, 2H) 7.01 - 7.26 (m, 1H) 7.05 - 7.10 (m, 1H) 4.27 - 4.58 (m, 2H) 3.89 (br s, 3H) 3.41 (br d, J=19.58 Hz, 1H) 2.52 - 2.61 (m, 1H) 1.83 - 1.95 (m, 1H) 1.69 - 1.82 (m, 2H) 1.67 - 2.00 (m, 2H) 1.43 - 1.60 (m, 1H) 1.09 - 1.16 (m, 1H)</p>	<p>3.93 C ジステレオマーを分取性HPLC (方法3) に付して分離し、実施例 75 (2番目に溶出, RT = 18.94分) を得た。 98% ee</p>
<p>76</p>		<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(6-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メトキシベンズアミド)-8-(トリフルオロロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>653.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.51 - 11.04 (m, 2H) 8.67 (s, 1H) 8.13 (dd, J=6.02, 2.51 Hz, 1H) 8.08 (d, J=8.53 Hz, 1H) 7.83 (d, J=8.84 Hz, 1H) 7.52 - 7.62 (m, 2H) 7.42 (br d, J=8.78 Hz, 2H) 7.15 (d, J=6.53 Hz, 1H) 4.57 (d, J=4.02 Hz, 2H) 3.93 (s, 3H) 2.53 - 2.53 (m, 1H) 1.90 (br d, J=9.04 Hz, 2H) 1.73 (br d, J=11.55 Hz, 2H) 1.40 (br d, J=13.05 Hz, 2H) 1.28 (br d, J=11.55 Hz, 2H)</p>	<p>3.74 C ジステレオマーを分取性HPLC (方法3) に付して分離し、実施例 76 (最初に溶出, RT = 16.88分) を得た。 96% ee</p>
<p>77</p>		<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(6-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メトキシベンズアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>640.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              8.68 - 8.63 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H).</p>	<p>2.11 A 異性を分取性SFC (方法43) に付して分離し、異性体 1、中間体 77-1 (分取性SFC RT = 14.2分, 97.2% ee) および異性体 2、実施例 77 (分取性SFC RT = 18.0分) を得た。 100% ee 分析性 SFC (方法43)</p>

10

20

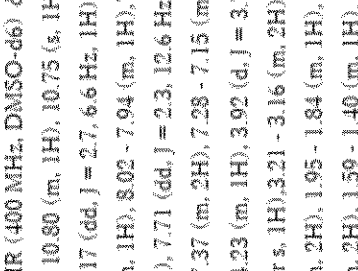
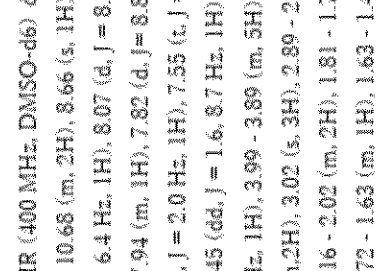
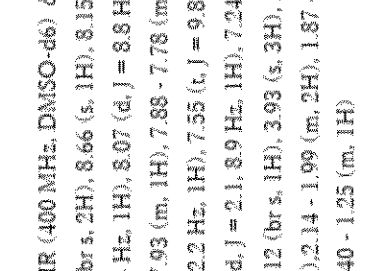
30

40

50



【表 2 8】

<p>81</p> 	<p>2-(3-(2-((4-フル オロ-3-(トリフルオロ メチル)フェニル)カル バモイル)-8-(トリフル オロメチル)ベンジ[b] チオフェン-3-イル)カ ルバモイル)-4-メトキ シフェニル)ピペリジン -1-イル)-2-オキソ酢酸</p>	<p>711.2</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.89 - 10.80 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 2.3, 12.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.92 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.57 (br s, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 1H).</p>	<p>1.88 A 実施例を 実施例 80 から製造 した。</p>
<p>82</p> 	<p>3-(5-(1-(2-(ジメチル アミノ)-2-オキソエチ ル)ピペリジン-3-イ ル)-2-メトキシベンズ アミド)-N-(4-フルオロ -8-(トリフルオロメチ ル)フェニル)-6-(トリ フルオロメチル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カル ボキシアミド</p>	<p>725.4</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.89 - 10.68 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.7, 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 5H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.89 - 2.68 (m, 5H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H).</p>	<p>2.42 A 実施例を 実施例 77 から製造 した。</p>
<p>83</p> 	<p>3-(5-(1-(2-アミノ-3- オキソエチル)ピペリジ ン-3-イル)-2-メトキシ ベンズアミド)-N-(4-フ ロロ-8-(トリフルオ ロメチル)フェニル)-6- (トリフルオロメチル) ベンゾ[b]チオフェン- 2-カルボキシアミド</p>	<p>697.2</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.80 (br s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.94 - 2.75 (m, 5H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.53 (m, 3H), 1.40 - 1.25 (m, 1H).</p>	<p>2.87 A 実施例を 実施例 77 から製造 した。</p>

10

20

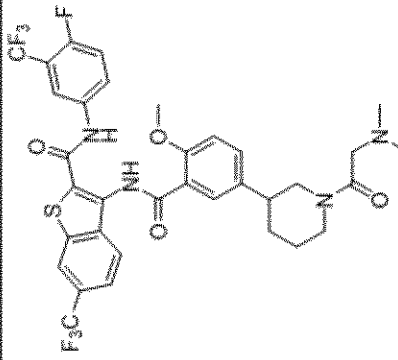
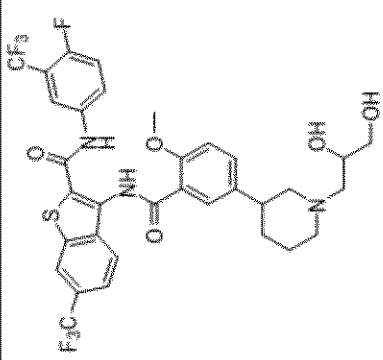
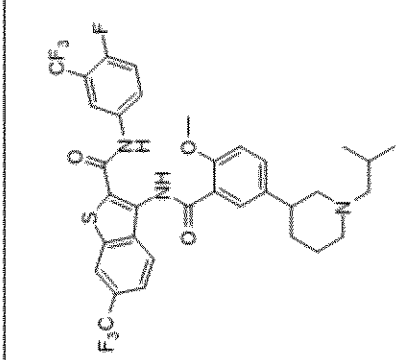
30

40

50



【表 3 0】

87		8-(5-(1-(ジメチルアミノ)ピペリジン-8-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-N-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-2-カルボキサミド	725.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10.88 - 10.66 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.20 (br t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 1H), 3.94 (br d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.25 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.71 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (br d, J = 17.1 Hz, 6H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 2H)	3.30 A 実施例77から製造した。
88		8-(5-(1-(2,8-ジヒドロキシプロピル)ピペリジン-8-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-N-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-2-カルボキサミド	714.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10.81 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.74 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (c, J = 9.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.67-4.37 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.10 - 2.72 (m, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.81 - 1.57 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)	2.18 A 実施例77から製造した。
89		N-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-8-(1-イソプロピルピペリジン-8-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-2-カルボキサミド	696.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10.79 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.65 (br d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (c, J = 9.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.01 - 2.69 (m, 4H), 2.18 - 1.51 (m, 7H), 1.44 - 1.25 (m, 1H), 0.85 (br d, J = 5.9 Hz, 6H)	2.77 A 実施例77から製造した。

10

20

30

40

50

【表 3 1】

90		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(1-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[<i>h</i>]チオフェン-2-カルボキサミド</p>	698.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 10.88 - 10.63 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 3H), 1.45 - 1.26 (m, 1H)</p>	<p>2.20 A 実施例 77 から製造した。</p>
91		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-イル)-2-メトキシベンゾアミド]-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド</p>	698.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 10.83 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.33 (m, 1H)</p>	<p>2.52 A 実施例 77 から製造した。</p>
92		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-イル)-2-メトキシベンゾアミド]-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド</p>	726.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 10.91 - 10.62 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.04 - 2.83 (m, 1H), 2.67 (br dd, <i>J</i> = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.17 (m, 7H)</p>	<p>2.68 A 実施例 77 から製造した。</p>

10

20

30

40

50

【表 3 2】

<p>93</p>		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-[5-[1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピロパノイル)ピペリジン-9-イル]-2-メトキシベンゾアミド]-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾアミノ-2-カルボキシアミド</p>	<p>740.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.90 (s, 1H), 10.72 (br d, J=0.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (t, J=10.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.16 (d, J=2.2 Hz, 6H).</p>	<p>2.68 A 実施例を案 施例 77か ら製造し た。</p>
<p>94</p>		<p>メチル 2-(3-(3-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾアミノ)-9-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-2-カルボキシアミド</p>	<p>724.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.80 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (br dd, J = 1.1, 13.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 1H)</p>	<p>2.51 A 実施例を中 間体 77-1 から製造し た。</p>
<p>95</p>		<p>8-(5-(1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾアミノ-2-カルボキシアミド</p>	<p>725.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.95 - 10.57 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.48 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.95 (br d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.08 - 2.82 (m, 3H), 2.72 (br s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.18 (d, J = 17.1 Hz, 6H)</p>	<p>2.81 A 実施例を中 間体 77-1 から製造し た。</p>

10

20

30

40

50

【表 3 3】

96		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(1-(トリフルオロメチル)-2-ピペリジン-3-イル)-2-ピペリジン-3-イル)-2-ピペリジン-3-イル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	697.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.90 - 10.63 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 4.3, 7.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.8, 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.04 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.93 - 2.72 (m, 5H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 1H)</p>	<p>2.37 A 実施例 77-1 から製造した。</p>
97		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシフェニル)-1-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	696.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.86 - 10.64 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.42 - 1.27 (m, 1H)</p>	<p>2.51 A 実施例 77-1 から製造した。</p>
98		<p>8-(5-(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-3-イル)-2-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	722.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.74 (br d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dt, J = 2.8, 6.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.67 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 2.6, 8.7, 11.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.0, 8.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.75 - 3.56 (m, 1H), 2.95 (br t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.25 - 2.00 (m, 4H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.53 (m, 3H), 1.47 - 1.31 (m, 1H)</p>	<p>2.88 A 実施例 77-1 から製造した。</p>

10

20

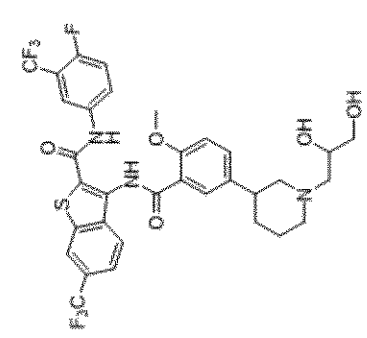
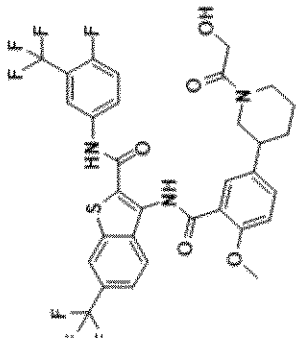
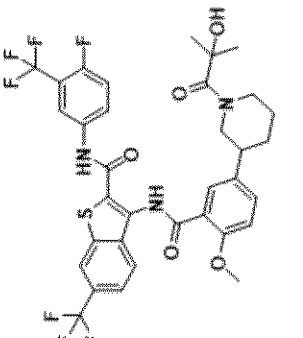
30

40

50



【表 3 5】

102		3-(5-(1-(2,3-ジヒドロキノリン-2-イル)-2-メトキシペンゾアミド)-4-フルオロメチル)-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾ[6]チオピペリン-2-カルボキシアミド	714.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.87 - 10.70 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.5-8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.65 - 5.36 (m, 1H), 4.58 - 4.29 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.32 - 3.32 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.52 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 1H)	3.14 A 実施例を中 固体 77-1 から製造し た。
103		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)-8-(5-[1-(2-ヒドロキシセチル)-2-メトキシペンゾアミド]-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオピペリン)-2-カルボキシアミド]	698.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 1H)	2.58 A 実施例を中 固体 77-1 から製造し た。
104		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)-8-(5-[1-(2-ヒドロキシセチル)-2-メチルピペリン-8-イル]-2-メトキシペンゾアミド)-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオピペリン)-2-カルボキシアミド]	726.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.07 - 2.64 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 7H)	2.26 A 実施例を中 固体 77-1 から製造し た。

10

20

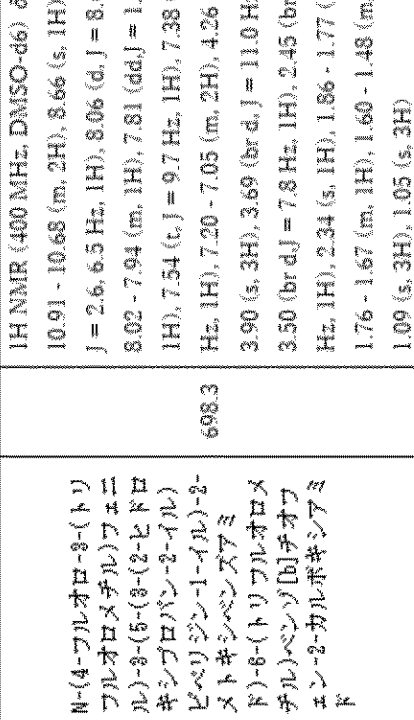
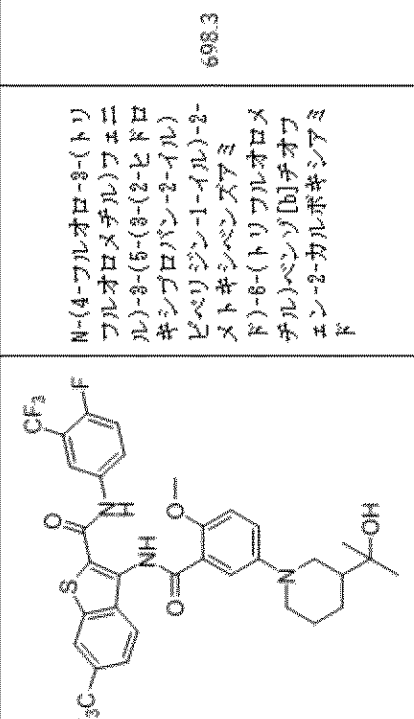
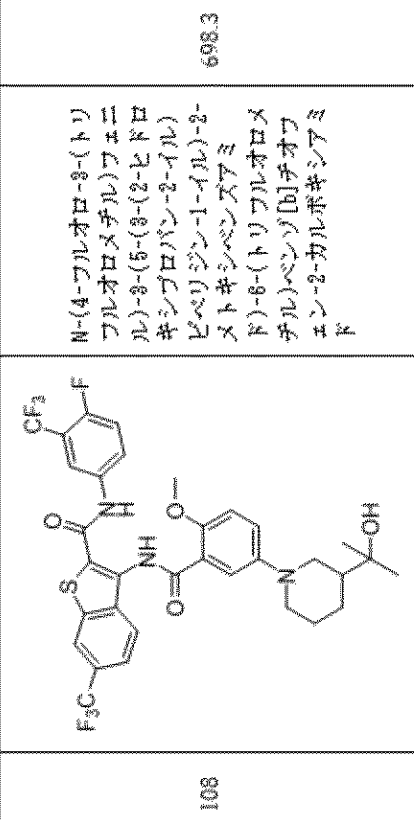
30

40

50



【表 3 7】

<p>108</p> 	<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)2-ピペリジン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>698.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.91 - 10.68 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.45 (br d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)</p>	<p>2.81 A 異性をキラル分離性 HPLC (方法 15) に付して分離した。実施例 108 (キラル分離性 HPLC RT = 11.057 分) 98% ee</p>
<p>109</p> 	<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>752.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.92 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 4H), 1.16 (d, J = 5.9 Hz, 6H)</p>	<p>2.48 B</p>
<p>110</p> 	<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>629.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.75 (br d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.4, 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.32 (br d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)</p>	<p>2.99 A</p>

10

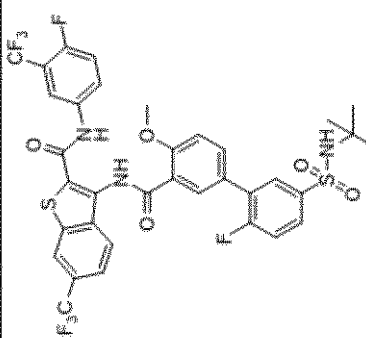
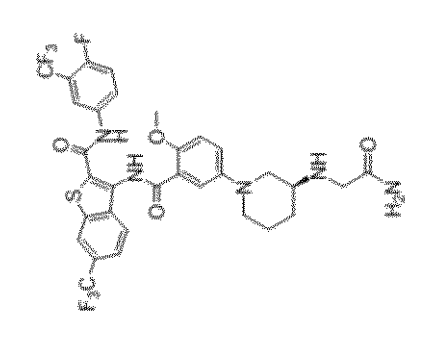
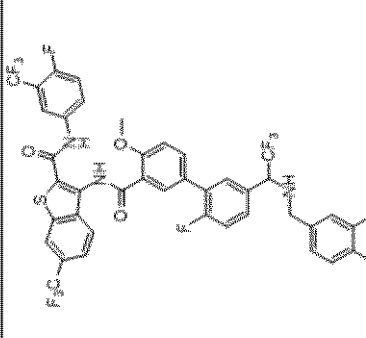
20

30

40

50

【表 3 8】

<p>111</p>		<p>3-(5'-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)フルオロメチルペンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>786.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.88 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.91 - 7.76 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (ddd, J = 2.3, 8.7, 10.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.10 (s, 9H)</p>	<p>2.71 B</p>
<p>112</p>		<p>(R)-3-(5-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)フルオロメチルペンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>712.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.48 (s, 1H), 9.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (dt, J = 4.9, 10.0 Hz, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.29 (m, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 2H), 0.34 (dd, J = 2.1, 4.8 Hz, 2H)</p>	<p>2.26 A</p>
<p>114</p>		<p>3-(5'-(1-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)フルオロメチルペンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>898.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.59 - 11.17 (m, 2 H), 8.50 - 8.73 (m, 1 H), 8.15 (br d, J=8.53 Hz, 2 H), 8.09 (br s, 2 H), 7.94 (br s, 2 H), 7.62 - 7.85 (m, 2 H), 7.50 (br s, 2 H), 7.26 - 7.44 (m, 2 H), 6.82 - 6.90 (m, 2 H), 6.76 (d, J=7.77 Hz, 1 H), 5.80 (s, 1H), 4.33 (br d, J=8.53 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.87 (s, 6 H)</p>	<p>9.53 D              異性体を分離し、SFC (方法 16) に付して分離し、実施例 114 を得た。分析性 SFC (方法 17) RT = 6.19 分、100% ee</p>

10

20

30

40

50

【表 3 9】

<p>115</p>		<p>3-(5'-(1-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2'-フルオロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド-N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>898.1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.88 (s, 1H) 10.75 (s, 1H) 8.68 (s, 1H)          8.08 - 8.17 (m, 2H) 7.96 - 8.03 (m, 2H)          7.74 - 7.85 (m, 1H) 7.65 (br d, J=6.53 Hz, 1H) 7.51 (br t, J=9.54 Hz, 2H) 7.30 - 7.41 (m, 2H) 6.89 (s, 2H) 6.85 (d, J=8.31 Hz, 2H) 6.77 (d, J=8.37 Hz, 1H) 5.69 (s, 1H) 4.34 (br d, J=9.04 Hz, 2H) 4.01 (s, 3H) 3.68 (d, J=5.02 Hz, 6H)</p>	<p>2.24 D 異性を分 取性SFC (方法 16) に付して分 離し、実施 例 115 を得 た。分析性 SFC (方法 17) RT = 3.04 分 100% ee</p>
<p>116</p>		<p>3-(5-(5-(エチルホルボニアミド)ピリジン-3-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>741.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.91 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 3H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.53 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H)</p>	<p>2.33 A</p>
<p>117</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-メトキシ-5-(5-(エチルホルボニアミド)ピリジン-3-イル)ベンゾアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>727.1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.91 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 3H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.11 (s, 3H)</p>	<p>2.28 A</p>

【 0 3 5 1 】

10

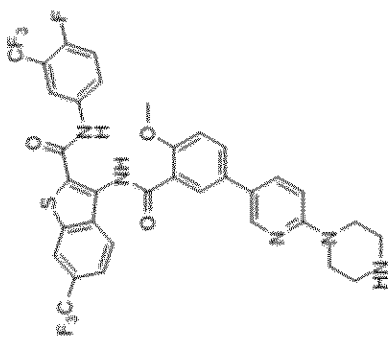
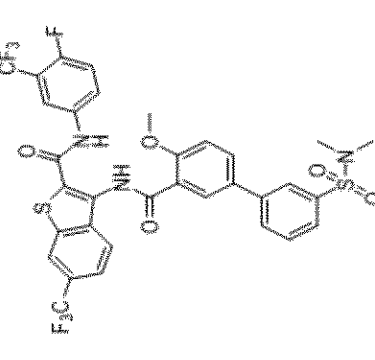
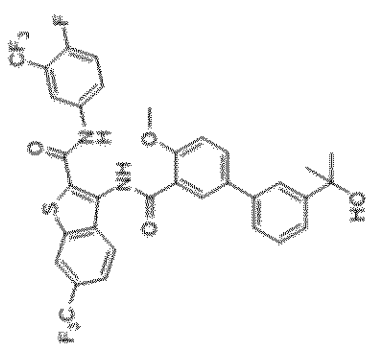
20

30

40

50

【表 4 0】

<p>118</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(8-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ペンザミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>718.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.74 - 10.94 (m, 2H) 8.63 - 8.73 (m, 1H)              8.36 - 8.46 (m, 2H) 8.08 - 8.20 (m, 1H)              7.96 - 8.05 (m, 2H) 7.75 - 7.87 (m, 1H)              7.49 - 7.59 (m, 1H) 7.23 - 7.33 (m, 2H)              6.86 - 6.96 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 3.48 - 3.58 (m, 2H) 3.31 (s, 2H) 2.86 - 2.95 (m, 2H) 2.50 (dt, J=3.64, 1.95 Hz, 2H)</p>	<p>3.50 A</p>
<p>119</p>		<p>3-(3'-(N,N-ジメチルピロリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>740.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.91 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10-8.22 (m, 3H), 7.94-8.05 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.15 Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.52 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.65 ppm (s, 6H)</p>	<p>2.62 B</p>
<p>120</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(3'-(2-ヒドロキシピロリジン-2-イル)-4-メトキシ-1,1'-ピペラジン)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>689.1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.85-10.94 (m, 1H), 10.67-10.81 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (br dd, J=3.5, 2.8 Hz, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 2H), 6.35 (m, 1H) 3.94-4.02 (m, 3H), 1.47 ppm (s, 6H).</p>	<p>2.83 A</p>

10

20

30

40

50

【表 4 1】

121		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[5,1-b]チエン-3-イルメチルソルホニアミド</p>	<p>738.1 (M-H)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.96 - 10.88 (m, 1H), 10.81 - 10.68 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (br dd, J = 2.1, 4.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 4.89 (m, 1H) 4.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)</p>	<p>2.48 A</p>
122		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[5,1-b]チエン-3-イルメチルソルホニアミド</p>	<p>780.1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.91 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11-8.20 (m, 3H), 7.93-8.08 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.67-7.80 (m, 2H), 7.52 (t, J=9.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 4H), 2.80-2.98 ppm (m, 4H)</p>	<p>2.80 A</p>
123		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[5,1-b]チエン-3-イルメチルソルホニアミド</p>	<p>724.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.91 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (dd, J=6.7, 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.95-8.05 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 2H), 7.54 (br s, J=9.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.36 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.16-7.26 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.02 ppm (s, 3H)</p>	<p>2.48 A</p>
124		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾ[5,1-b]チエン-3-イルメチルソルホニアミド</p>	<p>639.0</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.83 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.16 (dd, J=6.02, 2.51 Hz, 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 2 H) 7.82 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.45 (s, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 1.46 (s, 6 H)</p>	<p>8.80 C</p>

10

20

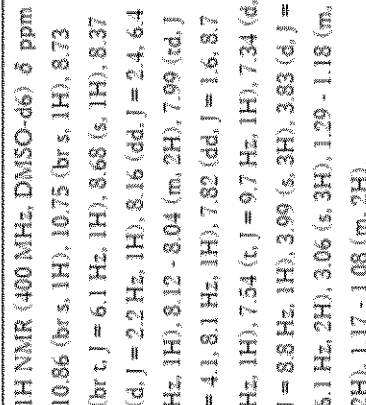
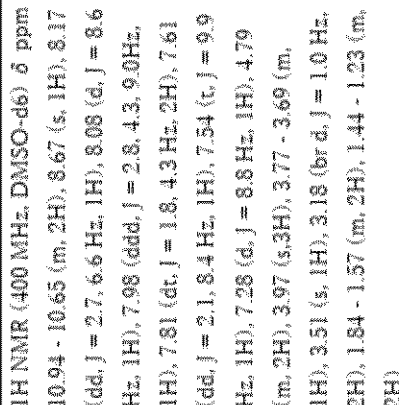
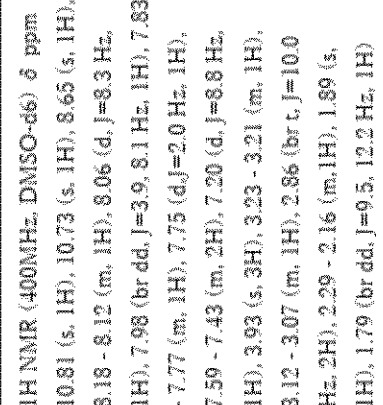
30

40

50



【表 4 3】

<p>131</p>		<p>N-(2-((4-フルオロロ-8-(トリフルロメチル)フェニル)カルバモイル)オロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-3-イル)-4-メトキシ-NI-((1-メチルスルホニル)シクロプロピル)メチル)イソフタラミド</p>	<p>730.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.86 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.73 (br t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.99 (td, J = 4.1, 8.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.17 - 1.08 (m, 2H).</p>	<p>2.24 C</p>
<p>132</p>		<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルロメチル)フェニル)-8-(5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>684.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.94 - 10.65 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 2.8, 4.3, 9.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 1.8, 4.3 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.18 (br d, J = 1.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.57 (m, 2H), 1.44 - 1.23 (m, 2H).</p>	<p>2.13 C</p>
<p>133</p>		<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(ピロリジン-3-イル)ベンズアミド)-6-(トリフルロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>626.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.81 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98 (br dd, J=3.9, 8.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.23 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.86 (br t, J=10.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.79 (br dd, J=9.5, 12.2 Hz, 1H)</p>	<p>2.08 A              異性体を分取性 SFC (方法 20) に付して分離し、異性体 1, 中間体 133-1 (分取性 SFC RT = 3.8 分, 100% ee) および異性体 2, 実施例 133 (分取性 SFC RT = 5.8 分, 98% ee) を得た。分析性 SFC (方法 21)</p>

10

20

30

40

50



【表 4 5】

<p>137</p>		<p>N-(4-フルオロフェニル)-8-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-(1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>698.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.51 - 11.19 (m, 2 H) 8.64 (s, 1 H) 8.14 (br s, 1 H) 8.08 (br d, J=9.05 Hz, 2 H) 7.81 (br d, J=8.07 Hz, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 3.92 (br s, 3 H) 3.57 - 3.79 (m, 4 H) 3.51 (br s, 2 H) 3.17 (br s, 2 H) 2.35 - 2.47 (m, 2 H) 2.07 (s, 2 H)</p>	<p>2.24 A 実施例は実施例138より製造された。</p>
<p>138</p>		<p>N-(4-フルオロフェニル)-8-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-(1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>710.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.73 - 10.85 (m, 2 H) 8.62 - 8.68 (m, 1 H) 8.12 - 8.18 (m, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 1 H) 7.99 - 8.01 (m, 1 H) 7.94 - 7.96 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 6.07 - 6.18 (m, 1 H) 4.23 - 4.31 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.90 - 3.97 (m, 2 H) 3.72 - 3.83 (m, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 1.82 - 1.99 (m, 4 H)</p>	<p>2.34 A 実施例は実施例138より製造された。</p>
<p>139</p>		<p>N-(4-フルオロフェニル)-8-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-(1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>726.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.91 - 10.70 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (dd, J=2.6, 6.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (td, J=3.5, 8.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.51 - 3.38 (m, 4H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 6H)</p>	<p>2.38 A 実施例は実施例138より製造された。</p>

10

20

30

40

50

【表 4 6】

140		N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド	712.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.94 - 10.61 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.1, 6.5 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.1, 8.9 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.29 - 5.14 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.93 (brs, 3H), 3.85 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 6H)	2.85 A 実施例は実施例183より製造された。
141		N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド	684.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.90 - 10.68 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (dd, J=4.4, 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 2H), 7.21 (dd, J=5.5, 8.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.93 (d, J=3.9 Hz, 3H), 3.91 - 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 2.01 - 1.79 (m, 1H)	2.24 A 実施例は実施例183より製造された。
142		N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド	682.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (dd, J=2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.82 (dd, J=1.3, 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 4.47 (q, J=6.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 2.85 - 2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.36 (br s, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H)	2.40 A 実施例は実施例183より製造された。

10

20

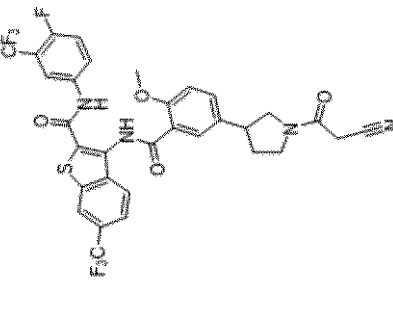
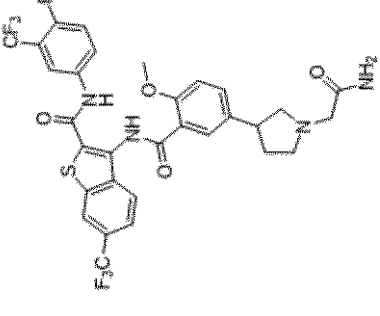
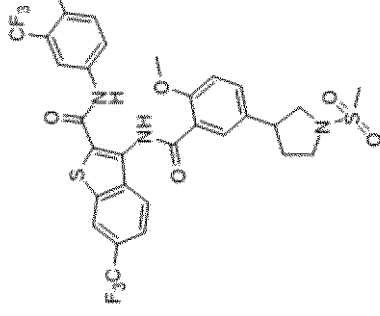
30

40

50



【表 4 8】

146		8-(5-(1-(2-シアノアセチル)ピロリジン-8-イル)-2-メトキシベンゾイル)-N-(4-フルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド	693.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ</p> <p>ppm 10.53 - 10.79 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.08 (d, J=8.57 Hz, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 7.82 (br d, J=7.09 Hz, 2 H), 7.50 - 7.64 (m, 2 H), 7.28 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 4.81 (s, 1H), 3.97 (s, 3 H), 3.24 (br s, 2 H), 3.17 (br s, 4 H), 1.23 (s, 2 H)</p>	2.87 B 実施例は実施例138より製造された。
147		8-(5-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピロリジン-8-イル)-2-メトキシベンゾイル)-N-(4-フルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド	683.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ</p> <p>ppm 10.93 - 10.67 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, J=2.2, 6.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.24 - 7.00 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.11 - 2.95 (m, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H)</p>	2.27 A 実施例は実施例138より製造された。
148		N-(4-フルオロメチル)-8-(トリフルオロメチル)ピロリジン-5-(1-(メチル)スルホニル)ピロリジン-8-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド	702.1 (M-H) <sup>-</sup>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ</p> <p>ppm 10.92 - 10.60 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (dd, J=7.9, 9.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 3.33 (br s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.12 (c, J=9.8 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.96 (quin, J=10.3 Hz, 1H)</p>	2.40 A 実施例は実施例138より製造された。

10

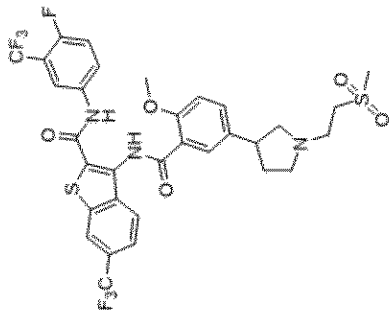
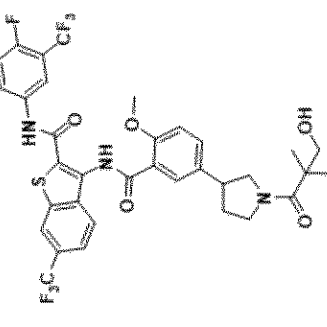
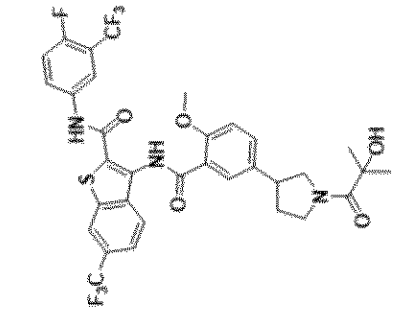
20

30

40

50

【表 4 9】

149		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)ピロロ[2,1-f]チオピラン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f]チオピラン-2-カルボキシアミド</p>	<p>732.0</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 10.74 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J=3.9, 7.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H)</p>	<p>2.38 A 実施例は実施例 199 より製造された。</p>
150		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)ピロロ[2,1-f]チオピラン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f]チオピラン-2-カルボキシアミド</p>	<p>726.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.83 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J=3.6, 8.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.6 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 6H)</p>	<p>2.39 A 実施例は中間体 199-1 より製造された。</p>
151		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)ピロロ[2,1-f]チオピラン-2-イル)ピロリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f]チオピラン-2-カルボキシアミド</p>	<p>712.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.84 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (dd, J=2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.3, 8.7 Hz, 1H), 7.75 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 5.18 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.03 (m, 1H), 3.94 (d, J=2.7 Hz, 3H), 3.83 - 3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 6H)</p>	<p>2.38 A 実施例は中間体 199-1 より製造された。</p>

【 0 3 5 3 】

10

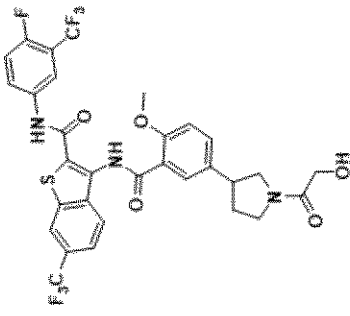
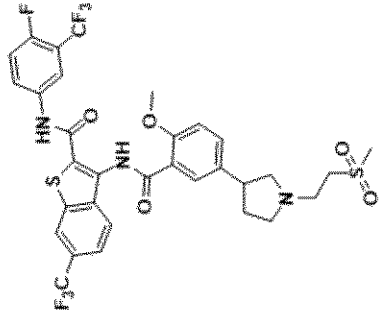
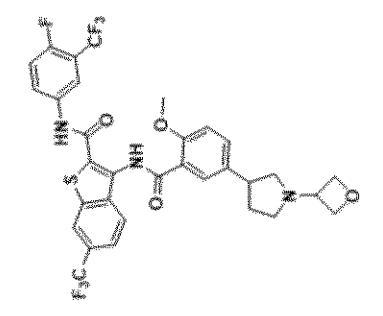
20

30

40

50

【表 5 0】

<p>152</p>		<p>N-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-8-(2-((1S)-1-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)-2-メトキシベンゾイル)ピロリジン-8-イル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾイル]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>684.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.82 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (dd, J=2.3, 3.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.77 (m, 1H)</p>	<p>2.24 A 実施例は中間体193-1より製造された。</p>
<p>153</p>		<p>N-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-8-(2-メトキシ-5-(1-(2-(メチルスルホニル)ピロリジン-8-イル)ペンゾイル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾイル]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>732.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.83 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.7, 6.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.82 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.26 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.80 - 2.79 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H)</p>	<p>2.38 A 実施例は中間体193-1より製造された。</p>
<p>154</p>		<p>N-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-8-(2-メトキシ-5-(1-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-8-イル)ペンゾイル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾイル]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>682.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.57 (dt, J=1.8, 6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.62 (brd, J=2.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.23 (s, 1H)</p>	<p>1.97 B 実施例は中間体193-1より製造された。</p>

10

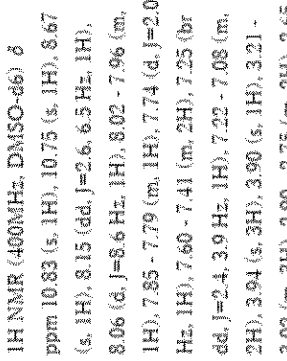
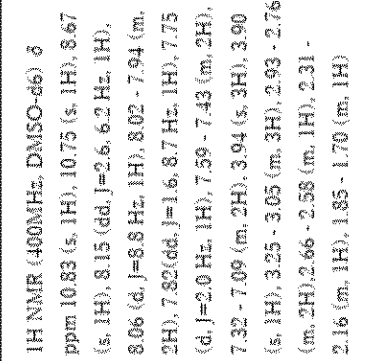
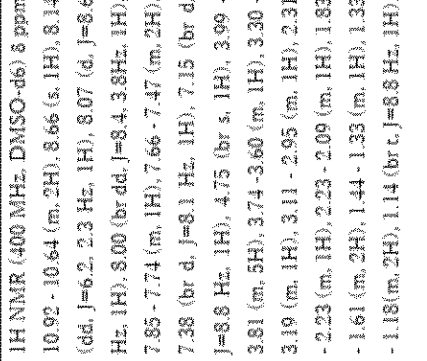
20

30

40

50

【表 5 1】

155		3-(5-[1-(カルボモイルメチル)ピロリジン-8-イル]-2-メトキシベンズアミド)-N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン]-2-カルボキシアミド	683.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.83 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 2H), 7.25 (br dd, J=2.4, 3.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.21 - 3.02 (m, 3H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H).	2.27 A 実施例は中間体 155-1 より製造された。
156		3-(5-(1-(2-アミノ-2-オキシエチル)ピロリジン-8-イル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン)-2-カルボキシアミド	683.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.83 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.6, 6.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.82 (dd, J=1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 3H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 1H)	2.27 A 実施例は中間体 156-1 より製造された。
157		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)ピロリジン-8-イル]-2-メトキシベンズアミド)-N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン]-2-カルボキシアミド	724.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.92 - 10.64 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, J=6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.00 (br dd, J=8.4, 3.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.15 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 5H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.14 (br t, J=8.8 Hz, 1H).	2.80 B 実施例は中間体 47 より製造された。

10

20

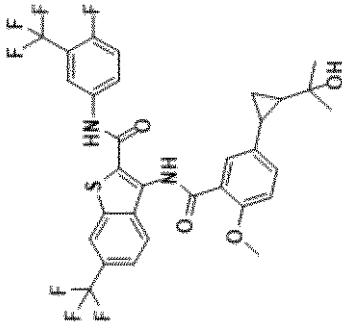
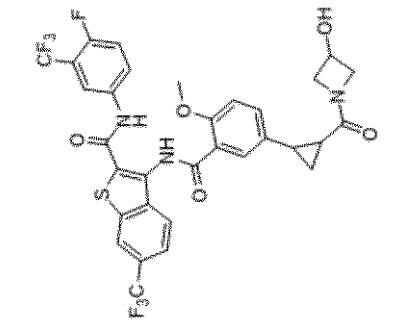
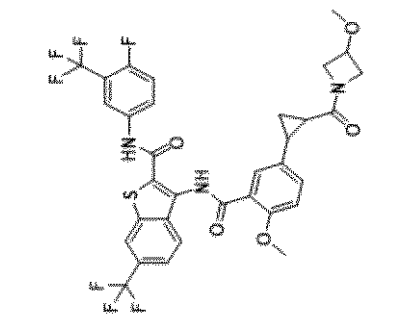
30

40

50



【表 5 3】

<p>161</p>		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロピル]-2-メトキシベンズアミド]-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオアフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>653.1 (M-H)<sup>-</sup></p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=2.3, 7.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.35 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.51 (t, J=6.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).</p>	<p>2.89 A 実施例 158 は分取性 SFC (方法 22) によって精製され、実施例 161 (ピーク 2, 分取性 SFC RT = 18.95 分) を得た。98% ee (分析法 SFC (方法 23))</p>
<p>162</p>		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-(2-(3-ヒドロキシフェニル)シクロプロピル)-2-メトキシベンズアミド]</p>	<p>696.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.81 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 5.72 (br d, J=2.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 3H), 3.59 (br dd, J=3.5, 10.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 1H)</p>	<p>2.20 B 実施例は実施例 46 より製造された。</p>
<p>163</p>		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロプロピル]-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオアフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>710.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (dd, J=6.5, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.19 (d, J=5.6 Hz, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.39 - 1.14 (m, 3H).</p>	<p>2.42 A 実施例は実施例 47 より製造された。</p>

10

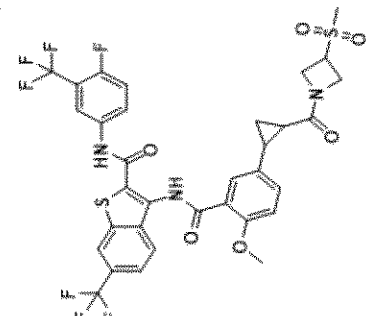
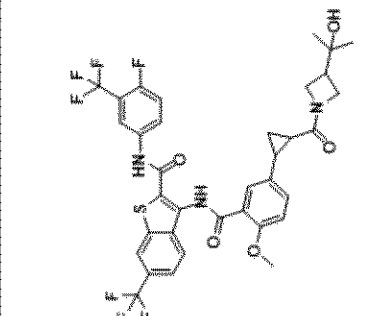
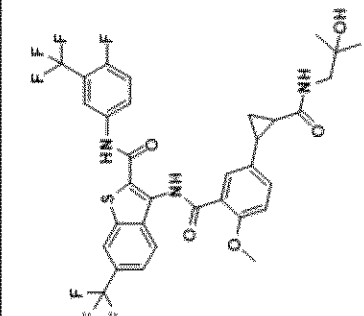
20

30

40

50

【表 5 4】

164		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-(5-[2-(8-メチル-2-メチル-2-オキシ-1-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル]-2-オキシ-1-フェニルプロパノイル)-1-フェニルピペリジン-2-イル]-2-カルボキシアミド	758.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.82 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dt, J=3.9, 2.2 Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.81 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.66-7.48 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.60-4.24 (m, 3H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.91 (d, J=5.1 Hz, 4H), 3.02 (d, J=3.7 Hz, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.23 (br s, 2H).	2.28 B 実施例は実施例47より製造された。
165		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-(5-[2-(8-メチル-2-メチル-2-オキシ-1-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル]-2-オキシ-1-フェニルプロパノイル)-1-フェニルピペリジン-2-イル]-2-カルボキシアミド	738.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=15.9 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 1H), 1.17 (br dd, J=5.6, 2.4 Hz, 1H), 1.05-0.88 (m, 6H).	2.87 A 実施例は実施例47より製造された。
166		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-(5-[2-(8-メチル-2-メチル-2-オキシ-1-フェニルピペリジン-1-イル)アセチル]-2-オキシ-1-フェニルプロパノイル)-1-フェニルピペリジン-2-イル]-2-カルボキシアミド	712.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.90-10.62 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=6.4, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.32 (dt, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.04 (d, J=3.7 Hz, 6H).	2.88 A 実施例は実施例47より製造された。

【 0 3 5 4】

10

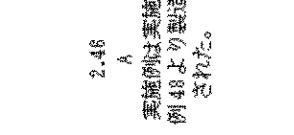

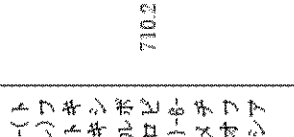
20

30

40

50

【表 5 5】

<p>167</p> 	<p>710.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10.91 - 10.64 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, J=6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 4H), 3.65 (br dd, J=10.5, 3.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 2H).</p>	<p>2.46 A 実施例は実施例 48 より製造された。</p>
<p>168</p> 	<p>758.1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10.89 - 10.62 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 3.8 Hz, 1H), 7.99 (br dd, J=5.4, 3.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.41 (m, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.90 (d, J=4.6 Hz, 3H), 3.02 (d, J=3.9 Hz, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 2H).</p>	<p>2.34 A 実施例は実施例 48 より製造された。</p>
<p>169</p> 	<p>738.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10.90 - 10.61 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.14 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.86 (br s, 3H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.54 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H), 1.05 - 0.93 (m, 6H).</p>	<p>2.42 B 実施例は実施例 48 より製造された。</p>

10

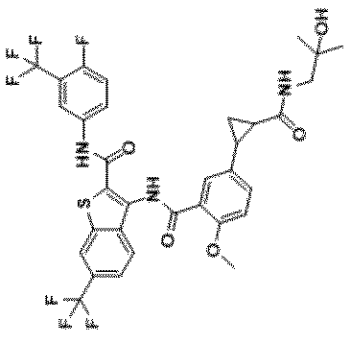
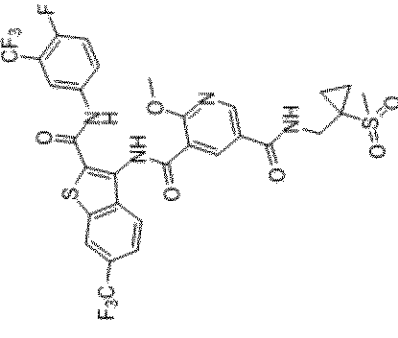
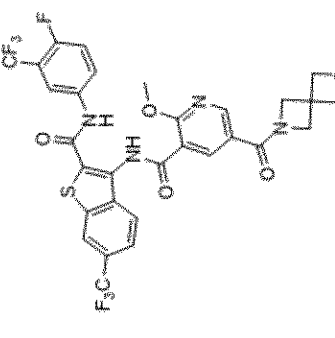
20

30

40

50

【表 5 6】

170		<p>N-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]プロパンアミド</p>	<p>712.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        10.89 - 10.62 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 3.8 Hz, 1H), 7.99 (br dd, J=5.4, 3.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.41 (m, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.90 (d, J=4.6 Hz, 3H), 3.02 (d, J=3.9 Hz, 3H), 2.57 - 2.26 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 2H).</p>	<p>2.32 A 実施例は実施例 48 より製造された。</p>
171		<p>N-[2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-5-イル]プロパンアミド</p>	<p>733.1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        10.97 - 10.73 (m, 2H), 8.95 - 8.86 (m, 1H), 8.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.84 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 2H)</p>	<p>2.28 B</p>
172		<p>N-[2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-5-イル]プロパンアミド</p>	<p>683.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        10.92 - 10.66 (m, 2H), 8.64 - 8.64 (m, 1H), 8.73 - 8.53 (m, 1H), 8.37 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.12 - 8.12 (m, 1H), 8.04 - 8.04 (m, 1H), 8.23 - 7.90 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.7 Hz, 1H), 4.67 (br d, J=5.6 Hz, 4H), 4.52 (br s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 4.04 (s, 3H)</p>	<p>2.22 B</p>

10

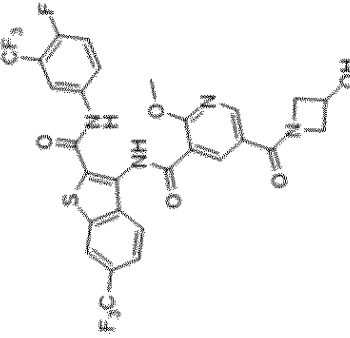
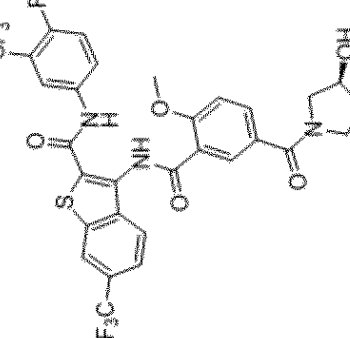
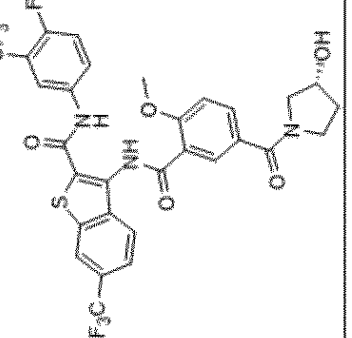
20

30

40

50

【表 5 7】

173		N-(2-((4-フルオロ-β-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボキサミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-3-イル)-5-(β-ヒドロキシプロピル)-2-メトキシニコチンアミド	657.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.92 - 10.70 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.7 Hz, 1H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H)	2.13 A
174		(S)-N-(4-フルオロ-β-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(β-ヒドロキシプロピル)ジメチルベンゾニル)-2-メトキシプロピルアミド	670.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.02 - 10.64 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.09 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.6 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.13 - 4.90 (m, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 1H), 3.97 (br s, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 3H), 2.01 - 1.71 (m, 2H)	2.12 B
175		(R)-N-(4-フルオロ-β-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(β-ヒドロキシプロピル)ジメチルベンゾニル)-2-メトキシプロピルアミド	670.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.02 - 10.61 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.5 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 5.13 - 4.86 (m, 1H), 4.39 - 4.15 (m, 1H), 3.97 (br s, 3H), 3.58 (br s, 3H), 2.04 - 1.68 (m, 2H)	2.12 B

10

20

30

40

50

【表 5 8】

176		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリ フルオロメチル)フェニ ル)-8-(5-(4-(トリ シメチル)ピペリジン-1- カルボニル)-2-メトキシ ベンゾアミド)-8-(トリ フルオロメチル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボ キシアミド</p>	698.3	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.06 - 10.68 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 3.96 (br s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 3H), 1.79 - 1.54 (m, 3H), 1.16 - 0.96 (m, 2H).</p>	2.19 B
177		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリ フルオロメチル)フェニ ル)-8-(5-(3-(トリ シメチル)アゼチジン-1- カルボニル)-2-メトキシ ベンゾアミド)-8-(トリ フルオロメチル)ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボ キシアミド</p>	670.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.90 - 10.79 (m, 1H), 10.79 - 10.67 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 5H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.53 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H)</p>	2.12 A
178		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリ フルオロメチル)フェニ ル)-8-(2-メトキシ-5- (3-メチルスルホニル) アゼチジン-1-カルボニ ル)ベンゾアミド)-8-(ト リフルオロメチル)ベン ゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カル ボキシアミド</p>	708.4	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.95 - 10.66 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 7.97 (br dd, J=5.0, 4.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 1H), 7.53 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)</p>	2.17 B

10

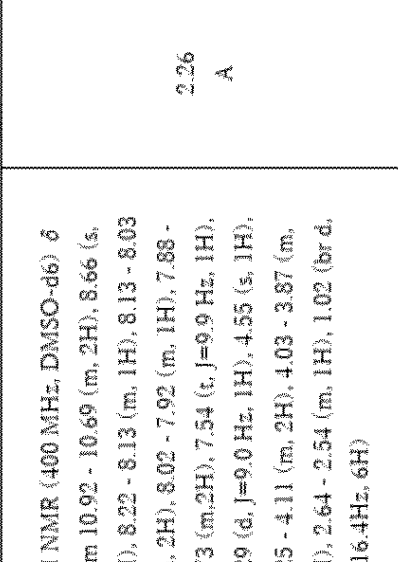
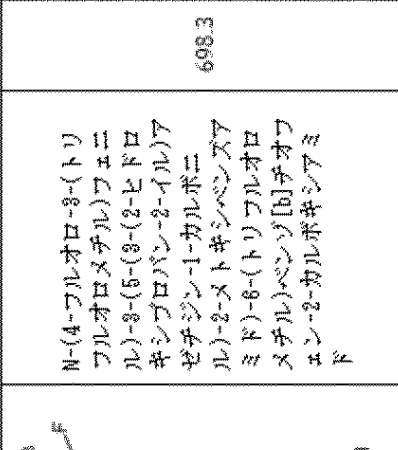
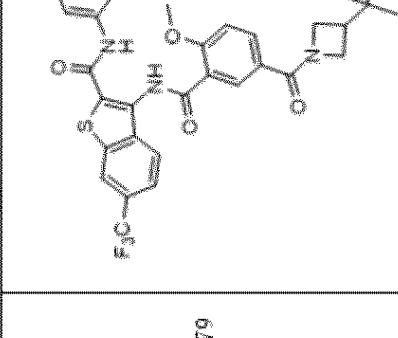
20

30

40

50

【表 5 9】

<p>179</p> 	<p>698.3</p> <p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-ヒドロキシフェニル)-2-メチルイミダゾール)-2-ベンゾアミド</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>ppm 10.92 - 10.69 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 5H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.02 (br d, J=16.4 Hz, 6H)</p>	<p>2.26</p> <p>A</p>
<p>180</p> 	<p>670.2</p> <p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-メチルフェニル)-2-メチルイミダゾール)-2-ベンゾアミド</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>ppm 10.89 - 10.65 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.53 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (br d, J=2.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H)</p>	<p>2.18</p> <p>A</p>
<p>181</p> 	<p>682.2</p> <p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(2-メチルフェニル)プロパノイル)-2-メチルイミダゾール)-2-ベンゾアミド</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>ppm 10.89 - 10.67 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J=6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - 7.90 (m, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.54 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.67 (br s, 4H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.21 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H)</p>	<p>2.20</p> <p>A</p>

10

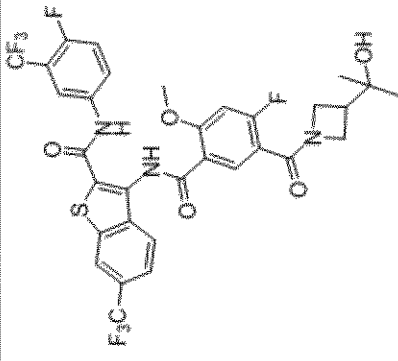
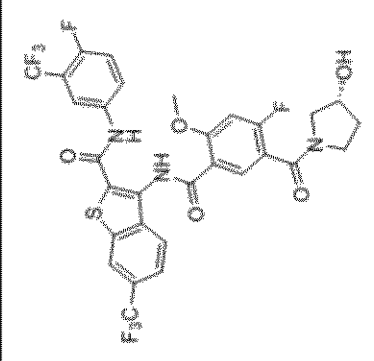
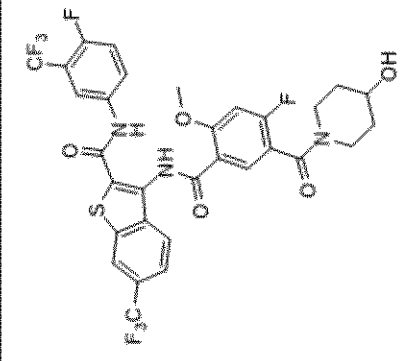
20

30

40

【 0 3 5 5 】

【表 6 0】

182		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(4-フルオロ-5-(3-(2-エチル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	716.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.76 (br s, 2H), 8.95 - 8.81 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 - 8.30 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (br t, J=6.1 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)</p>	2.28 A
183		<p>(R)-N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(4-フルオロ-5-(3-(2-エチル)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	688.3	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.83 - 10.69 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (dd, J=1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.04 (m, 1H)</p>	2.15 A
184		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(4-フルオロ-5-(4-(2-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	702.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.78 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 2H)</p>	2.18 A

10

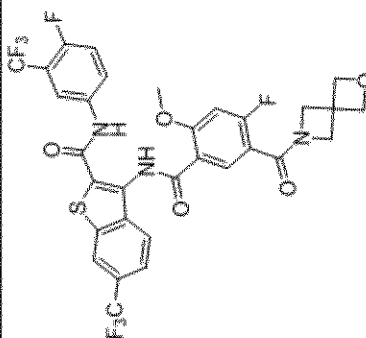
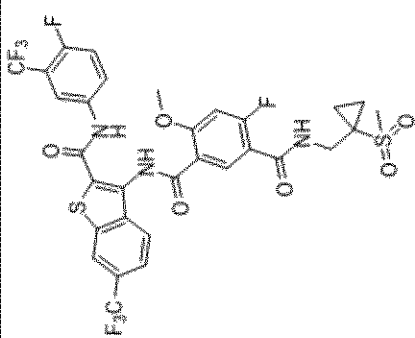
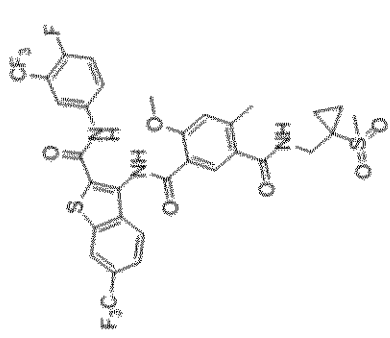
20

30

40

50

【表 6 1】

185		700.1	<p>8-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-(3-オキシサロタンサスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ペンジアミド)-N-(4-フルオロ-8-(トリフルロメチル)フェニル)-8-(トリフルロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.76 (br s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.3, 6.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 2H), 7.81 (dd, J=1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.66 (q, J=6.6 Hz, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 4H)</p>	2.22 A
186		750.2	<p>4-フルオロ-N1-(2-((4-フルオロ-8-(トリフルロメチル)フェニル)カルボイル)-8-(トリフルロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-8-メトキシ-N3-((1-(メチルスルホニル)シクロプロピル)メチル)イソフタラミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.84 - 10.72 (m, 2H), 8.67 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.43 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 2H)</p>	2.25 A
187		744.3 (M-H) <sup>-</sup>	<p>N1-(2-((4-フルオロ-8-(トリフルロメチル)フェニル)カルボイル)-8-(トリフルロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-8-メトキシ-N3-((1-(メチルスルホニル)シクロプロピル)メチル)イソフタラミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.86 - 10.80 (m, 1H), 10.79 (br d, J=0.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (t, J=6.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=2.7, 6.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.98 (br dd, J=3.5, 9.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 2H)</p>	2.27 A

10

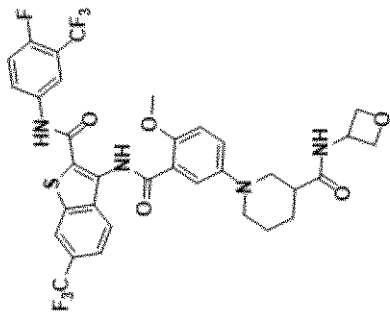
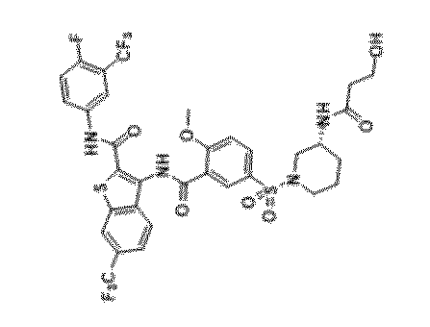
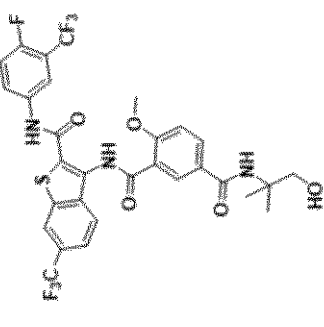
20

30

40

50

【表 6 2】

188		1-(8-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-(4-メチルピペリジン-2-イル)ベンゾチアゾール-2-カルボキシアミド	739.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.85 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.70 (dt, J=3.9, 6.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.50 (td, J=1.8, 3.7 Hz, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 2H)	2.98 B 異性体は分離性 SFC (方法 8) によって分離された: SFC RT = 4.18 分
189		(R)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(8-ヒドロキシプロパン-2-イル)スルホニル)-2-メトキシベンゾアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	791.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 10.10 - 10.02 (m, 1H), 9.99 - 9.92 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.95 - 0.76 (m, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 1H), 0.49 - 0.23 (m, 1H)	2.17 A
190		N8-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-3-イル)-N1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-4-メチルピペリジン-2-イル)アミド	672.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.89 - 10.80 (m, 1H), 10.80 - 10.66 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.08 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H)	2.28 A

10

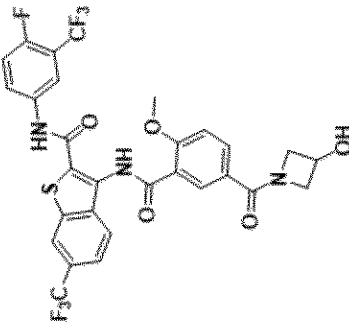
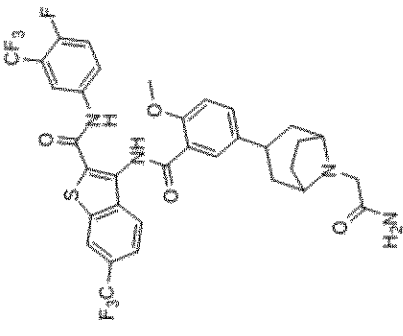
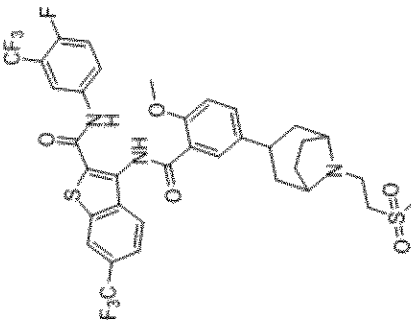
20

30

40

50

【表 6 3】

191		<p>N-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)アミノ-8-(5-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンゾイル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	656.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        10.82 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (dd, J=6.1, 2.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.82 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.07-3.91 (m, 4H), 3.85 - 3.71 (m, 1H)</p>	2.12 A
192		<p>8-(5-(8-(2-アミノ-2-オキソチオピラン-8-チオピリジン-2-イル)エチル)-8-(2-メトキシベンゾイル)-2-メトキシベンゾイル)-4-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	723.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        10.91 - 10.81 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.73 (br s, 2H), 7.55 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 5H), 3.78 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.19 (br s, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.91 (br s, 2H), 1.84 (br d, J=11.7 Hz, 1H), 1.56 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H)</p>	2.44 A
193		<p>N-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)アミノ-8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-8-アゼチジン-2-メトキシベンゾイル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	772.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        10.91 - 10.81 (m, 1H), 10.84 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 7.13 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (br s, 3H), 3.23 (br t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H).</p>	2.50 A

10

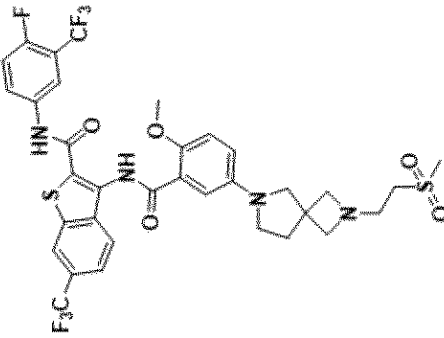
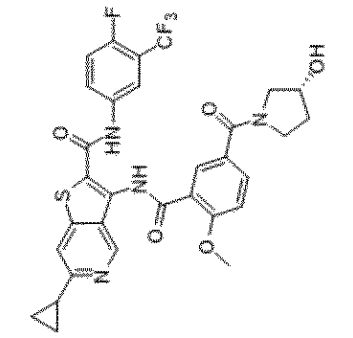
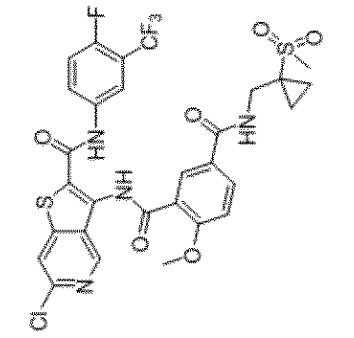
20

30

40

50

【表 6 4】

194		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2,6-ジアスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ペンツアミド)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	771.2 (M+)	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10.92 - 10.85 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.22 - 10.13 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.32 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 - 6.95 (m, 1H), 4.40 - 4.12 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.69 - 3.46 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.59 (br d, J = 1.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H)</p>	2.00 B
195		<p>(E)-6-シクロプロピル-N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(8-ヒドロキシシロリジン-1-カルボニル)-2-メトキシペンツアミド)チエノ[<i>b</i>,2-c]ピリジン-2-カルボキシアミド</p>	643.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  11.09 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.19 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 3H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.54 (t, J=9.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 1.98 - 1.54 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 1H), 1.07 - 0.93 (m, 1H)</p>	1.98 A
196		<p>N8-(6-クロロ-2-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボイル)チエノ[<i>b</i>,2-c]ピリジン-8-イル)-4-メトキシニル)-((1-(メチルスルホニル)シクロプロピル)メチル)イソプロピルアミド</p>	700.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  11.14 (td, J = 1.1, 2.5 Hz, 1H), 10.76 (br dd, J = 0.9, 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.73 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.29 - 1.07 (m, 4H)</p>	1.98 A

【 0 3 5 6 】

10

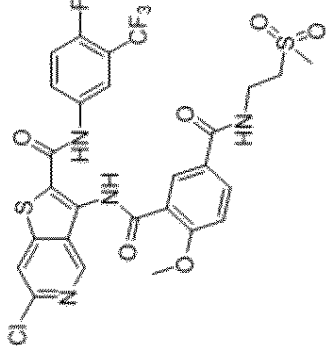
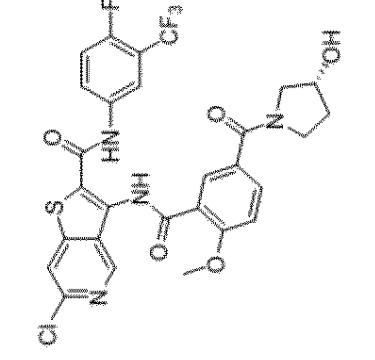
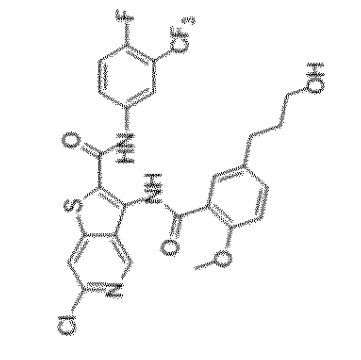
20

30

40

50

【表 6 5】

197		N8-(6-クロロ-2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)チエノ[3,2-c]ピリジン-8-イル)-4-メトキシ-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)イソキサゾール	674.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.19 - 11.07 (m, 1H), 10.84 - 10.71 (m, 1H), 9.01 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.86 - 8.72 (m, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.3, 6.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.68 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.03 (s, 3H)	1.87 Å
199		(R)-6-クロロ-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(8-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)チエノ[8,2-c]ピリジン-2-カルボキシアミド	638.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.17 - 11.04 (m, 1H), 10.81 (dt, J = 2.7, 4.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (br dd, J = 3.8, 8.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.95 - 4.90 (m, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 - 3.37 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 2H)	1.88 Å
200		6-クロロ-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(8-ヒドロキシピロリジン)-2-メトキシベンズアミド)チエノ[8,2-c]ピリジン-2-カルボキシアミド	582.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.11 (br dd, J = 2.0, 4.2 Hz, 1H), 10.86 - 10.70 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.41 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.61 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H)	2.11 Å

10

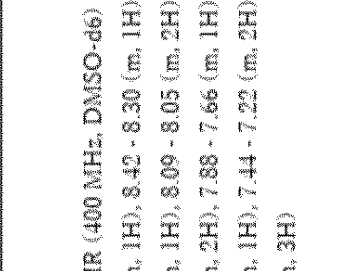
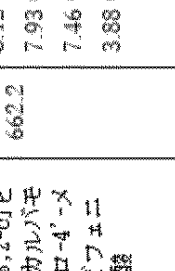
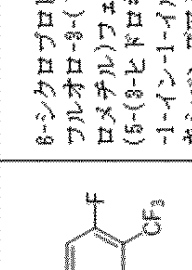
20

30

40

50

【表 6 6】

201		662.2	<p>8'-((6-クロロ-2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-6-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 - 8.98 (m, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.88 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.22 (m, 2H), 4.01 - 3.88 (m, 3H)</p>	2.70 C
202		584.3	<p>6-シクロプロピル-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.91 - 10.71 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.21 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 3.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)</p>	2.21 A
203		752.1	<p>N3-(2-([4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N1-(3-メチルスルホニル-2-メチルプロピル)-4-メトキシベンゼン-1,3-ジカルボキサミド</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.91 - 10.71 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.21 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 3.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)</p>	2.27 A

10

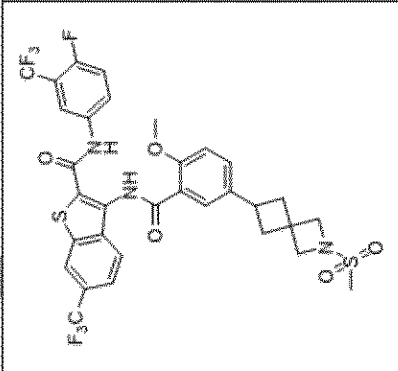
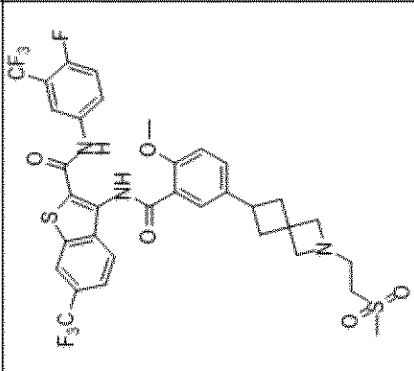
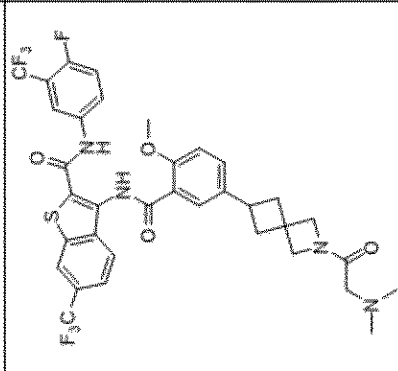
20

30

40

50

【表 6 7】

<p>204</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(2-メチルスルホニル)-2-アザスピロ[8.8]ヘプタン-6-イル)ベンゾジアゾ-8-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>728.10</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.82 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H)</p>	<p>2.49 A</p>
<p>205</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-アザスピロ[8.8]ヘプタン-8-イル)ベンゾジアゾ)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>758.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.80 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 6.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.85 - 2.70 (m, 3H), 2.43 (dt, J = 2.4, 8.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 2H)</p>	<p>2.08 B</p>
<p>206</p>		<p>8-(5-(2-(ジメチルグリニル)-2-アザスピロ[8.8]ヘプタン-8-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>737.30</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.88 - 10.67 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.52 (br s, 2H), 2.19 (d, J = 7.6 Hz, 7H)</p>	<p>2.12 B</p>

10

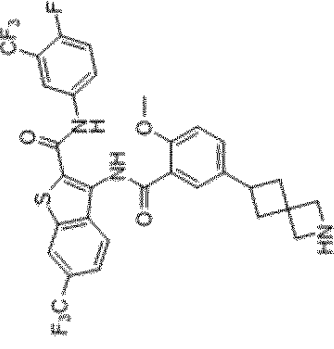
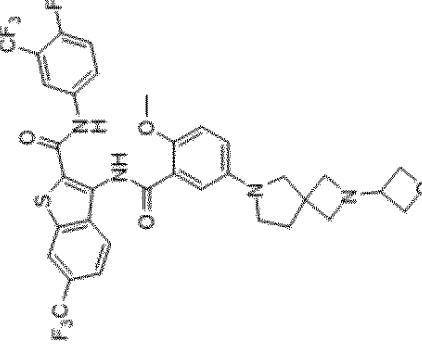
20

30

40

50

【表 6 8】

207		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリ フルオロメチル)フェニ ル)-3-(2-メトキシ-5- (2-アザスビロ[3.3]ヘ プタン-8-イル)ペンゾ アミド)-6-(トリフルオ ロメチル)ベンゾ[N]チ オフェン-2-カルボキシ アミド</p>	652.20	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.67 (m, 2H), 8.62 - 8.51 (m, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 4H), 1.86 (s, 1H), 1.23 (s, 2H)</p>	2.08 B
208		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリ フルオロメチル)フェニ ル)-3-(2-メトキシ-5- (2-(オキセタン-3-イ ル)-2,6-ジアザスピロ [3.4]オクタタン-8-イル) ペンゾアミド)-6-(トリ フルオロメチル)ベンゾ [h]チオフェン-2-カル ボキシアミド</p>	723.20	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.67 (m, 2H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 4.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 5.4, 6.4 Hz, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.23 (s, 2H)</p>	2.44 A

10

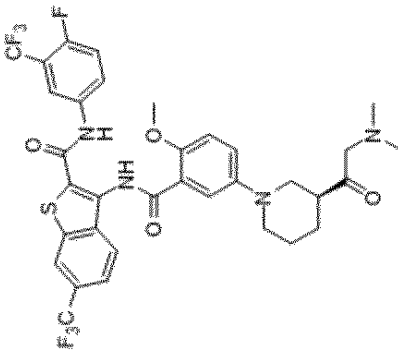
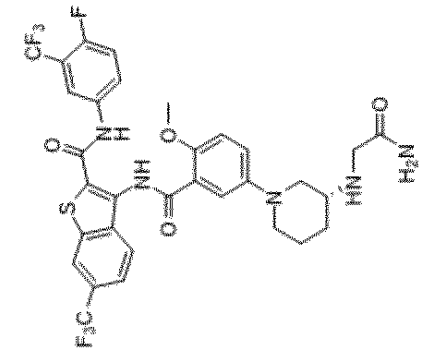
20

30

40

50

【表 6 9】

209		(R)-3-(5-(3-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)ピペリジン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	740.30	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>10.91 - 10.67 (m, 2H), 8.66 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 4H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.81 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 1H)</p>	2.46 A
210		(S)-3-(5-(3-(2-(7-アミノ-2-オキソエチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	712.20	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>10.93 - 10.72 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.3, 6.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 3H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 1.2, 4.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 3H), 1.20 - 1.05 (m, 1H)</p>	2.37 A

10

20

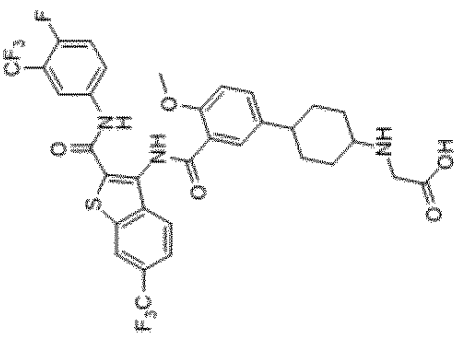
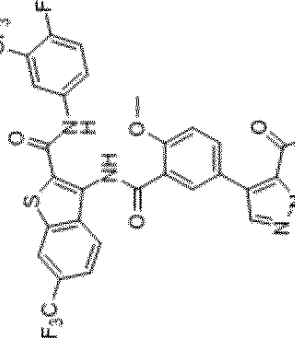
30

40

【 0 3 5 7 】

50

【表 7 0】

<p>211</p>		<p>(4-(3-((2-((4-フルオロ-8-(トリフルルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)シクロロヘキシル)グリシン</p>	<p>712.20</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  <math>\delta</math> ppm 10.77 - 10.86 (m, 2 H)              8.64 - 8.69 (m, 1 H) 8.13 - 8.17 (m, 1 H) 8.04 - 8.08 (m, 1 H) 7.96 - 8.03 (m, 1 H) 7.79 - 7.84 (m, 1 H) 7.63 - 7.67 (m, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 4.33 (m, 1 H)              3.93 (s, 3 H) 3.27 - 3.55 (m, 2 H) 3.18 (br d, J=7.58 Hz, 2 H) 2.50 (dt, J=3.67, 1.83 Hz, 2 H) 2.06 - 2.12 (m, 2 H) 1.77 - 1.85 (m, 2 H) 1.44 (br d, J=9.05 Hz, 2 H)</p>	<p>2.04 A 異性体は分取性SFC (方法 24) によって分離され、最終に溶出する異性体(分取性SFC RT = 4.96分, 100% de) および実施例 211 (分取性SFC RT = 7.11分)を得た。91% de 分析性 SFC (方法 25)</p>
<p>212</p>		<p>4-(3-((2-((4-フルオロ-8-(トリフルルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸</p>	<p>679.20</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  <math>\delta</math> ppm 12.5-11.9 (m, 1H), 10.87 (br s, 1 H) 10.75 (br s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.16 - 8.20 (m, 1 H) 8.01 - 8.11 (m, 1 H) 7.93 (s, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.22 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H)</p>	<p>2.48 C</p>

10

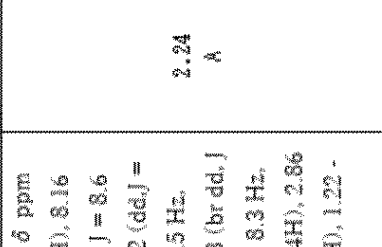
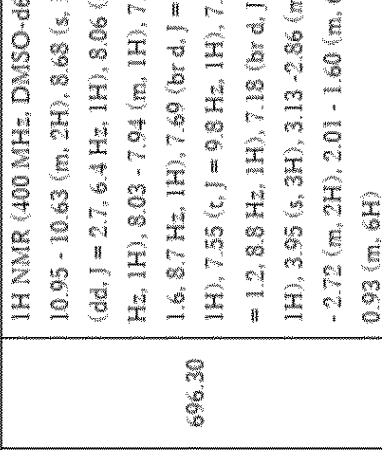
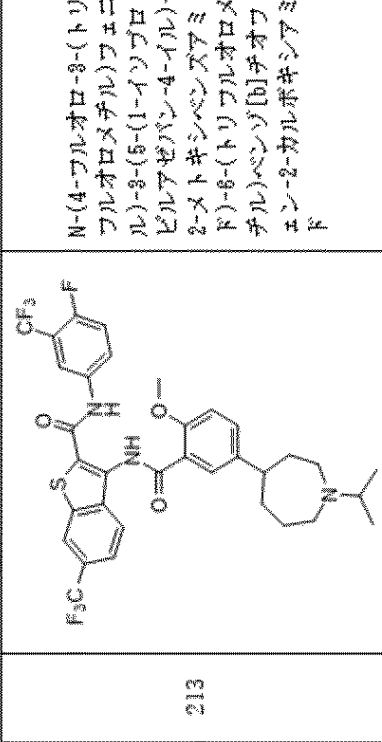
20

30

40

50

【表 7 1】

<p>213</p> 	<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(1-イソプロピルアゼパン-4-イル)-2-メトキシベンゾアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>696.30</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              10.95 - 10.63 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 2.7, 6.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.69 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (br dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.18 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.13 - 2.86 (m, 4H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.01 - 1.60 (m, 6H), 1.22 - 0.93 (m, 6H)</p>	<p>2.24 λ</p>
<p>214</p> 	<p>6-フルオロ-3'-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルボモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸</p>	<p>695.00</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              12.2-11.7(m,1H), 10.75 - 11.01 (m, 2 H)              8.34 - 8.43 (m, 1H) 8.30 - 8.40 (m, 1 H)              8.13 - 8.20 (m, 1 H) 8.02 - 8.10 (m, 1 H)              8.06 (s, 2 H) 7.76 - 8.00 (m, 3 H) 7.75 - 7.91 (m, 1 H) 7.36 (d, J=9.07 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H)</p>	<p>3.10 C</p>
<p>215</p> 	<p>6-フルオロ-3'-((2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイル)-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルボモイル)-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸</p>	<p>641.00</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm              12.2-11.3 (m, 1H), 10.83 - 10.87 (m, 1 H)              10.56 - 10.60 (m, 1 H) 8.37 - 8.44 (m, 1 H)              8.12 - 8.19 (m, 1 H) 8.07 - 8.12 (m, 1 H)              7.98 - 8.05 (m, 1 H) 7.88 - 7.94 (m, 2 H)              7.79 - 7.87 (m, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H)              7.49 - 7.59 (m, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H)              7.35 - 7.42 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.53 (dt, J=3.64, 1.95 Hz, 3 H)</p>	<p>3.08 C</p>

10

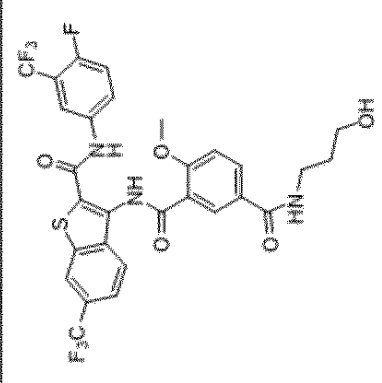
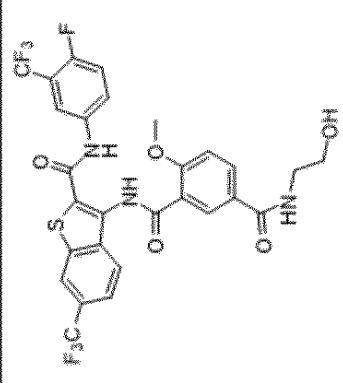
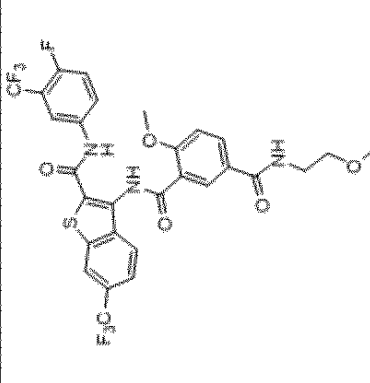
20

30

40

50

【表 7 2】

216		N8-(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]ピリジン-3-イル)- <i>N</i> 1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシピリジン-2-イル)ピリジン-2-アミン	658.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10.92 - 10.68 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.47 (br t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.45 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 1.67 (quin, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H).	2.12 C
217		N8-(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]ピリジン-3-イル)- <i>N</i> 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピリジン-2-イル)ピリジン-2-アミン	644.20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10.91 - 10.83 (m, 2H), 10.81 - 10.72 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 2.6, 6.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (td, <i>J</i> = 2.0, 4.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H) 4.73 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 2H).	2.09 C
218		N8-(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]ピリジン-3-イル)- <i>N</i> 1-(2-メトキシエチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-アミン	658.2	NMRは不詳	2.27 A

10

20

30

40

50

【表 7 3】

219		(R)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(8-ヒドロキシペリジンを1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-2-カルボキシアミド	684.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.53 - 10.79 (m, 2 H) 8.66 (s, 1 H) 8.16 (br s, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 1 H) 7.96 - 7.99 (m, 1 H) 7.82 (br d, <i>J</i> =7.09 Hz, 2 H) 7.50 - 7.64 (m, 2 H) 7.28 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 4.81 (s, 1H), (3.97 (s, 3 H) 3.24 (br s, 2 H) 3.17 (br s, 4 H) 1.23 (s, 2 H)	2.20 A
220		N <sub>3</sub> -(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-3-イル)-4-メトキシ-N <sub>1</sub> ,N <sub>1</sub> -ジメチルインフララミド	628.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.70 - 10.84 (m, 2 H) 8.64 - 8.68 (m, 1 H) 8.11 - 8.17 (m, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 2 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 7.78 - 7.84 (m, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.50 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H)	2.29 A
221		N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-メトキシモルホリン-4-カルボニル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-2-カルボキシアミド	670.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.87 (s, 1H), 10.77 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1 H) 7.95 - 8.17 (m, 3 H) 7.74 - 7.85 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.54 (t, <i>J</i> =9.49 Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.58 (br s, 2 H) 3.49 (br d, <i>J</i> =9.78 Hz, 2 H) 3.23 (s, 2 H) 1.23 (s, 2 H)	2.28 A

10

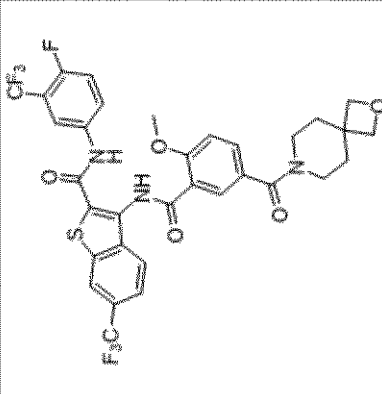
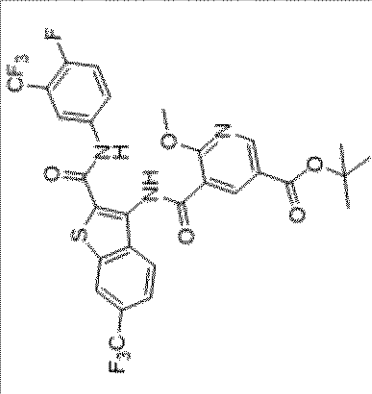
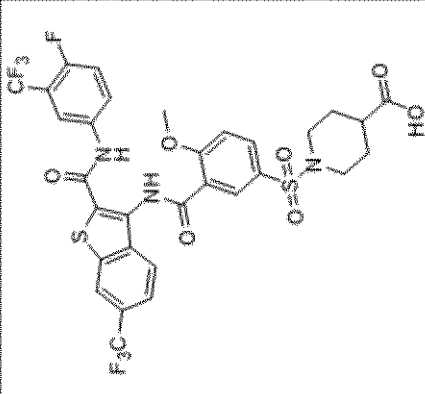
20

30

40

50

【表 7 4】

222		<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(2-オキサ-7-アザスピロ[5.5]ノナン-7-カルボニル)ペンゾアミド)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	710.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.93 - 10.59 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i>=6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.54 (t, <i>J</i>=9.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 1.76 (br dd, <i>J</i>=2.9, 2.0 Hz, 4H)</p>	2.27 A
223		<p>tert-ブチル 5-((2-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボメチル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-8-イル)カルボメチル)-8-メトキシニコチン酸エステル</p>	658.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.87 (br s, 1H), 10.77 (br d, <i>J</i>=1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i>=2.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i>=9.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)</p>	2.83 A
224		<p>1-((8-((2-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボメチル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-8-イル)カルボメチル)-4-メトキシフェニル)スルホンイル)ピペリジン-4-カルボン酸</p>	746.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm          10.84 (s, 1H), 10.80 - 10.70 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.10 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i>=1.3, 8.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H).</p>	1.81 B

10

20

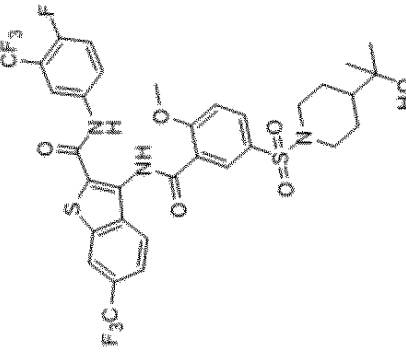
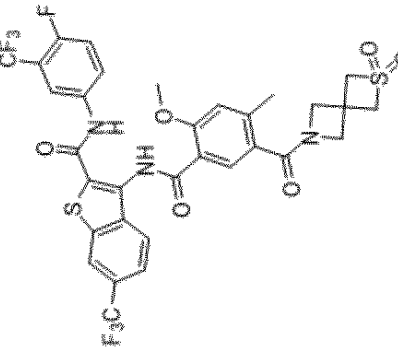
30

40

【 0 3 5 8 】

50

【表 7 5】

225		<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリ フルオロメチル)フェニ ル)-8-(5-(4-(2-ヒド ロキシプロパン-2-イ ル)ピペリジン-1-イル) スルホニル)-2-メトキ シベンズアミド)-6-(ト リフルオロメチル)ベン ゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カ ルボキシアミド</p>	762.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.88 (br s, 1H), 10.83 - 10.72 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (t, <i>J</i>=9.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.32 - 1.14 (m, 2H), 1.07 - 0.86 (m, 7H).</p>	2.38 B
226		<p>8-(5-(2,2-ジオキシシド- 2-チア-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6-カル ボニル)-2-メトキシ-4- メチルベンズアミド)- N-(4-フルオロ-8-(トリ フルオロメチル)フェニ ル)-8-(トリフルオロメ チル)ベンゾ[<i>b</i>]チオフ ェン-2-カルボキシアミ ド</p>	744.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.82 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (dd, <i>J</i>=2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.55 (t, <i>J</i>=9.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 4H), 4.26 (br s, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)</p>	2.20 B

10

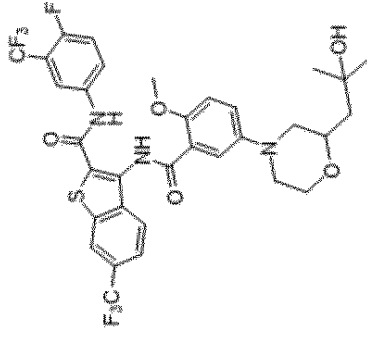
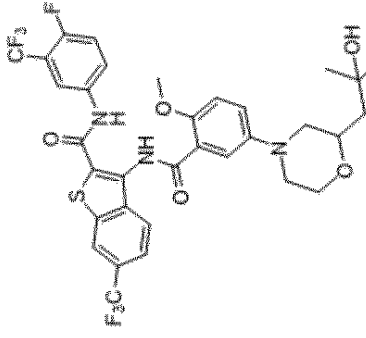
20

30

40

50

【表 7 6】

<p>227</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)モルホリノ)-2-メトキシベンゾ[b]チアゾール)-2-カルボキシアミド</p>	<p>714.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.88 - 10.83 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.15 (dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.7, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)</p>	<p>2.51 A. 異性体を分取性 SFC (方法 26) に付して分離し、実純例 277 (分取性 SFC RT = 7.71 分) を得た。98% ee 分析性 SFC (方法 27)</p>
<p>228</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)モルホリノ)-2-メトキシベンゾ[b]チアゾール)-2-カルボキシアミド</p>	<p>714.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.88 - 10.83 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.6, 6.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.7, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)</p>	<p>2.51 A. 異性体を分取性 SFC (方法 26) に付して分離し、実純例 228 (分取性 SFC RT = 5.18 分) を得た。98% ee 分析性 SFC (方法 27)</p>

10

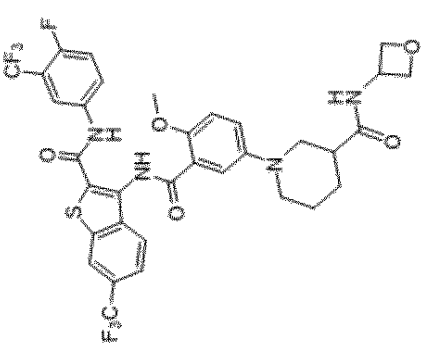
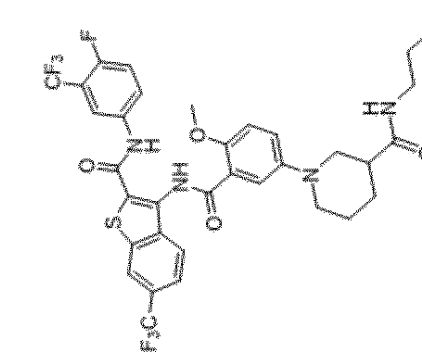
20

30

40

50

【表 7 7】

<p>229</p> 	<p>739.2</p>	<p>1-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルオロメチル)ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-8-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-<i>N</i>-(オキシタン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキシアミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ</p> <p>ppm 10.86 - 10.82 (m, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.54 (t, <i>J</i>=9.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i>=2.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.41 (dt, <i>J</i>=4.3, 6.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 2.50 (td, <i>J</i>=1.8, 3.7 Hz, 6H), 2.53 - 2.42 (m, 1H)</p>	<p>2.88 B 異性体を分取性 SFC (方法 8) に付して分離した; 分取性 SFC RT = 7.79 分; 98% ee</p>
<p>230</p> 	<p>727.2</p>	<p>1-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルオロメチル)ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-8-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-<i>N</i>-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシアミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ</p> <p>ppm 10.86 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i>=2.6, 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 7.98 (td, <i>J</i>=3.5, 9.0 Hz, 1H), 7.90 (t, <i>J</i>=5.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i>=1.5, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i>=9.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i>=3.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 4.64 (t, <i>J</i>=5.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.38 (m, 2H)</p>	<p>2.24 B 異性体を分取性 SFC (方法 8) に付して分離した; 分取性 SFC RT = 4.88 分</p>

10

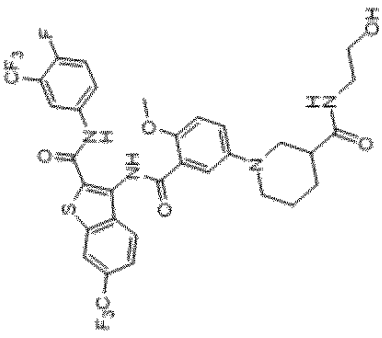
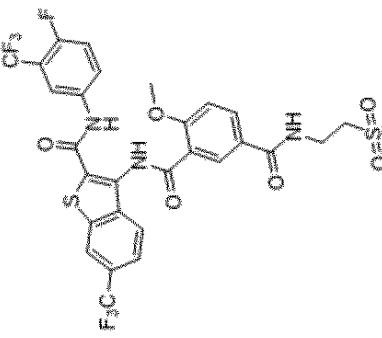
20

30

40

50

【表 7 8】

231		1-(3-((2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイル)-8-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-8-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシアミド	727.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.85 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.3, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.63 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.50 (td, J=1.8, 3.7 Hz, 4H)	2.24 B 異性体を分取性SFC (方法 8) に付して分離した; RT = 8.88 分
232		N3-(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイル)-8-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-8-イル)-4-メトキシ-N1-(2-(メチルスルホニル)エチル)インフラキサミド	714.2 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.85 (br s, 1H), 10.79 - 10.71 (m, 1H), 8.77 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.3, 6.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.02 (s, 3H)	2.18 A

10

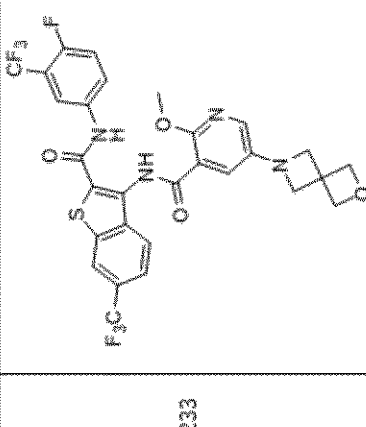
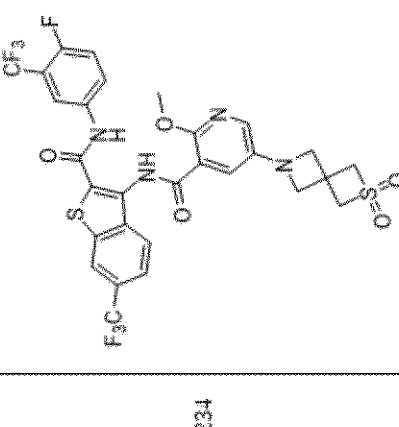
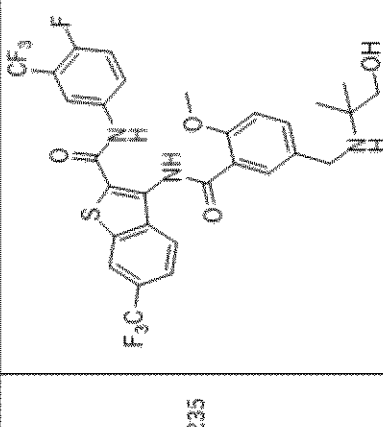
20

30

40

50

【表 7 9】

<p>233</p>		<p>N-(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2-メトキシ-5-(2-オキサ-6-アザスピロ[8.8]ヘプタン-6-イル)ニコチンアミド</p>	<p>653.1</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.91 - 10.72 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.80 (dd, J=1.0, 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J=10.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H), 3.98 (s, 4H), 3.93 (s, 3H)</p>	<p>2.48 A</p>
<p>234</p>		<p>5-(2,2-ジオキシンド-2-チア-6-アサスピロ[8.8]ヘプタン-6-イル)-N-(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2-メトキシニコチンアミド</p>	<p>701.2 (M-H)<sup>-</sup></p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, H<sub>2</sub>O-D<sub>2</sub>O) δ ppm 10.95 - 10.71 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.80 (dd, J=1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.06 (s, 4H), 3.94 (s, 3H)</p>	<p>2.86 A</p>
<p>235</p>		<p>N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)メチル)-2-メトキシベンゾアミド)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>658.3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.02 - 10.75 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.96 (td, J=2.3, 5.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 1H), 4.71 - 4.52 (m, 1H), 3.93 (br s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.90 (s, 1H), 0.99 (s, 6H)</p>	<p>2.12 A</p>

10

20

30

40

【 0 3 5 9 】

50

【表 8 0】

236		N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)メチル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]ピリジン-2-カルボキシアミド	658.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.90 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.77 - 8.51 (m, 2H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 8.11 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J=9.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 1.15 (s, 6H)	2.34 A
237		N3-(2-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]ピリジン-2-イル)-N1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メトキシイソキサゾミド	672.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.85 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 2.7, 6.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)	2.18 A
238		6-(3-(4-(トリフルオロメチル)-5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ベンズアミド)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキシアミド	655.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.09 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 7.30 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.23 - 6.89 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.47 (br s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H)	2.02 A

10

20

30

40

50

【表 8 1】

239		(R)-6-クロロ-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(2-ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド [8,2-o]ピリジン-2-カルボキシアミド	668.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.18 - 11.07 (m, 1H), 10.87 - 10.73 (m, 1H), 9.00 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.3, 6.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.91 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (br s, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 3H), 2.98 (br s, 2H)	1.83 A
240		6-クロロ-8-(6-(8,8-ジメチルアゼチジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)チエノ[8,2-o]ピリジン-2-カルボキシアミド	636.1	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.15 - 10.74 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (dd, J=2.4, 6.4 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.96 (br s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)	2.24 A
241		6-クロロ-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(4-ヒドロキシペリジン-1-カルボニル)-2-メトキシベンズアミド)チエノ[8,2-o]ピリジン-2-カルボキシアミド	652.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.10 (br dd, J=4.8, 8.3 Hz, 1H), 10.79 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.29 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.36 (br d, J=2.5 Hz, 2H), 1.24 (s, 2H)	1.85 A

10

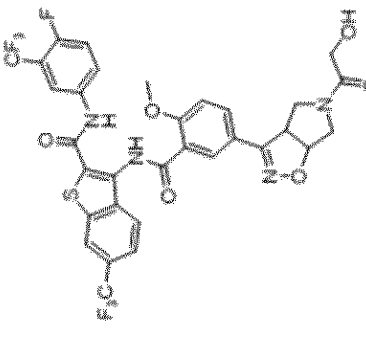
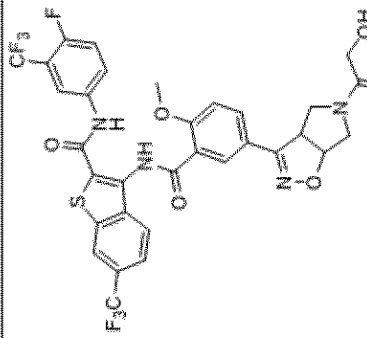
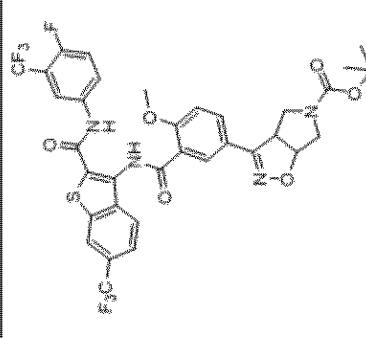
20

30

40

50

【表 8 2】

242		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(2-(4-トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパン酸)オキサゾール-5-イル)-8a,8,8a-トリアザ-4-ジヒドロ-1H-ベンゾチアゾール-3-カルボキシアミド</p>	725.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.17 - 10.58 (m, 2H), 8.66 - 8.57 (m, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 5.42 - 5.27 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.71 - 3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.50 (td, J=1.9, 3.6 Hz, 2H)</p>	<p>2.52 C 異性体を分取性 SFC (方法 18) に付して分離し、実施例 242 (分取性 SFC RT = 6.2 分) を得た。100% ee 分取性 SFC (方法 19)</p>
243		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(2-(4-トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチルプロパン酸)オキサゾール-5-イル)-8a,8,8a-トリアザ-4-ジヒドロ-1H-ベンゾチアゾール-3-カルボキシアミド</p>	725.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.14 - 10.65 (m, 2H), 8.62 (br s, 2H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.79 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.32 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 5.56 - 5.18 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (m, 3H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.42 (s, 2H)</p>	<p>2.52 C 異性体を分取性 SFC (方法 18) に付して分離し、実施例 243 (分取性 SFC RT = 3.0 分) を得た。98.5% ee 分取性 SFC (方法 19)</p>
244		<p>tert-ブチル 3-(8-(2-((4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾチアゾール)-4-メトキシフェニル)-4-メトキシフェニル)-8a,4,8,8a-トリアザ-5H-ピロロ[3,4-d]イソキサゾール-5-カルボキシレート</p>	765 (M-H)	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.94 - 10.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 (br d, J=1.5 Hz, 2H), 7.76 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.9, 1H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.46 (m, 2H), 1.44 - 1.28 (m, 9H)</p>	<p>3.54 C 異性体を分取性 SFC (方法 28) に付して分離し、実施例 244 (Prep SFC RT = 10.3 分) を得た。100% ee 分取性 SFC (方法 28)。</p>

10

20

30

40

50

【表 8 3】

245		tert-ブチル 3-(3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)フェニル)プロパノイル (M-H) <sup>-</sup>	765.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.94 - 10.67 (m, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.69 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.33 (br s, 9H)	8.54 C 異性を分取性 SFC (方法 28) に付して分離し、実施例 245 (分取性 SFC RT = 6.7 分) を得た。99.8% ee 分取性 SFC (方法 28)
246		N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)プロパノイル (8a, 5, 6, 8a-チロトロロ-4H-ピロロ [3,4-d] イソキサゾール-3-イル)ベンズアミド-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド	667.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.40 - 10.56 (m, 2H), 8.63 - 8.58 (m, 1H), 8.12 (br s, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.79 (br s, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H)	1.75 C 異性を分取性 SFC (方法 18) に付して分離し、実施例 246 (分取性 SFC RT = 6.2 分) を得た。99.8% ee 分取性 SFC (方法 19)
247		N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)プロパノイル (8a, 5, 6, 8a-チロトロロ-4H-ピロロ [3,4-d] イソキサゾール-3-イル)ベンズアミド-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド	667.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.92 - 10.73 (m, 2H), 8.68 - 8.55 (m, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 2H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H)	1.75 C 異性を分取性 SFC (方法 18) に付して分離し、実施例 247 (分取性 SFC RT = 4.6 分) を得た。98.1% ee 分取性 SFC (方法 19)

10

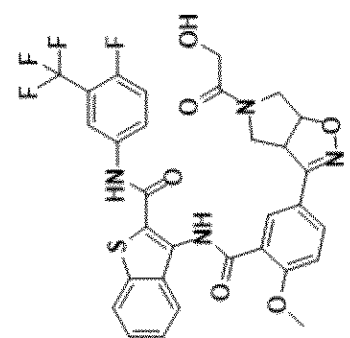
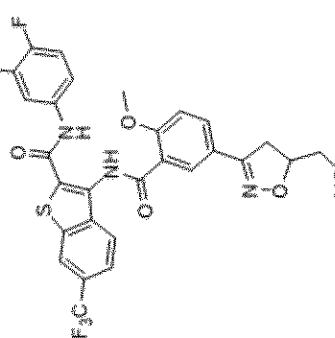
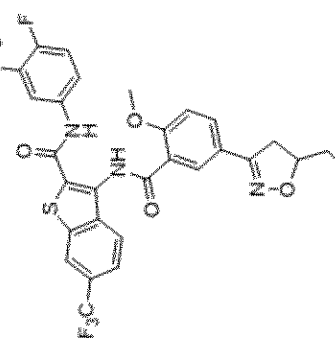
20

30

40

50

【表 8 4】

<p>2.86 C</p> <p>異性体を分取性 SFC (方法 30) に付して分離し、異性体 1 (分取性 SFC RT = 7.52 分, 100% ee) および異性体 2、実施例 248 (分取性 RT = 10.28 分) を得た。98.3% ee 分 析性 SFC (方法 31)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>8.14 - 7.67 (m, 6H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.41 - 5.26 (m, 1H), 4.61 - 4.41 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.74 (m, 6H), 3.70 - 3.54 (m, 2H).</p>	<p>655.1 (M-H)<sup>-</sup></p>	<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-[5-(2-ヒドロキシアセチル)-2H,4H,6H,8H-ピロロ[8,4-d][1,2]オキサゾール-8-イル)スミアミド]-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>		<p>248</p>
<p>2.25 A</p> <p>異性体を分取性 SFC (方法 32) に付して分離し、実施例 249 (Prep SFC RT = 10.4 分) を得た。分析性 SFC (方法 33)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 2H).</p>	<p>654.0</p>	<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-8-イル)-2-メトキシベンズアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>		<p>249</p>
<p>2.88 B</p> <p>異性体を分取性 SFC (方法 32) に付して分離し、実施例 250 (Prep SFC RT = 8.7 分) を得た。分析性 SFC (方法 33)</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 3H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H).</p>	<p>656.2</p>	<p>N-(4-フルオロロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-[5-(2-ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-8-イル)-2-メトキシベンズアミド]-8-(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>		<p>250</p>

【 0 3 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

251		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メチル-5-(6-オキソ-1,7-ジオキサ-2-アサピロ[4.4]ノン-2-エン-8-イル)ペンゼンジアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミアイド</p>	695.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.88 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 10.79 - 10.69 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (dt, J=5.9, 1.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.63 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 3H), 3.85 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H)</p>	2.80 A
253		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(5-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-8-イル)-2-メトキシペンゼンジアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミアイド</p>	670.0	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.13 - 10.78 (m, 2H), 8.61 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.51 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 3.94 (br s, 3H), 3.41 (br d, J=9.8 Hz, 3H), 3.00 (br d, J=16.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H)</p>	2.29 A 異性体を分取性 SFC (方法 94) に付して分離し、実施例 253 (分取性 SFC RT = 10.9 分) を得た。分析性 SFC (方法 95)
254		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(5-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-8-イル)-2-メトキシペンゼンジアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミアイド</p>	668.2 (M-H) <sup>-</sup>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.83 (dt, J=5.3, 3.9 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.53 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.41 (br d, J=10.5 Hz, 2H), 3.00 (br d, J=16.6 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)</p>	2.94 A 異性体を分取性 SFC (方法 94) に付して分離し、実施例 254 (分取性 SFC RT = 9.9 分) を得た。分析性 SFC (方法 95)

10

20

30

40

50

【表 8 6】

<p>255</p>		<p>3-(5- {3aH,4H,6H,6aH}- プロロ[3,4-d][1,2] オキサゾール-3- yl)-2-メトキシベン ズアミド)-N- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメ チル)フェニル]- 6-(トリフルオロ メチル)-1-ベンゾ チオフェン-2-カ ルボキシアミド</p>	<p>668.3</p>	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.55 (br s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 2H), 5.44 - 5.32 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 1H)</p>	<p>2.42 B 実施例は中間体メチル 2-メトキシベン-5- ロプロ[3,4-d]イソキサ ゾール-3-イル)-ベンゾ エートの異性体2より 製造された。[分取性 SFC (方法 36) に付し て精製されて異性体1 (分取性 SFC RT = 1.89 分, &gt;99% ee) および異 性体2 (分取性 SFC RT = 3.83 分, &gt; 98% ee) を得た。分取性 SFC (方法 37)]</p>
<p>256</p>		<p>3-(5- {3aH,4H,6H,6aH}- プロロ[3,4-d][1,2] オキサゾール-3- yl)-2-フルオロベン ズアミド)-N- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメ チル)フェニル]- 6-(トリフルオロ メチル)-1-ベンゾ チオフェン-2-カ ルボキシアミド</p>	<p>654.0 (M-H)-</p>	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.55 (br s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 2H), 5.44 - 5.32 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 1H)</p>	<p>3.59 C 異性体は分取性SFC (方法 38) に付して分 離され、実施例 258 (分取性 SFC RT = 12.8 分) を得た。 100% ee 分取性 SFC (方法 39)</p>
<p>257</p>		<p>N-[4-フルオロ-3- (トリフルオロメ チル)フェニル]- 3-(5-[5-(2-ヒド ロキシプロパン- 2-イル)-4,5-ジヒ ドロ-1,2-オキサ ゾール-3-イル]- 2-メトキシベンズ アミド)-6-(トリ フルオロメチル)- 1-ベンゾチオフェ ン-2-カルボキシ アミド</p>	<p>682.3</p>	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.87 (s, 2H) 8.64 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.98 (dddd, J=1.2, 2.7, 5.9, 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 2.87 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H)</p>	<p>3.05 A 異性体は分取性SFC (方法 40) に付して分 離され、実施例 257 (分取性 SFC RT = 8.9 分) を得た。100% ee 分取性 SFC (方法 41)</p>

10

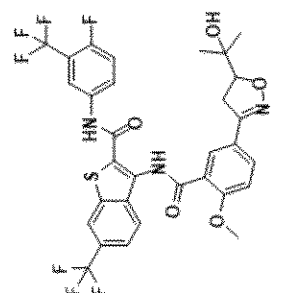
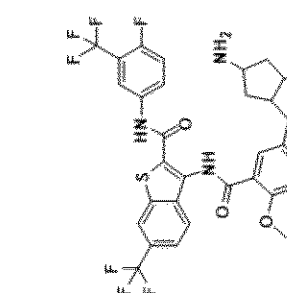
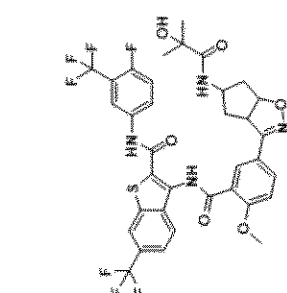
20

30

40

50

【表 8 7】

258		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[5-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-2-メトキシベンズアミド]-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオアフェン-2-カルボキシアミド	682.3	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.87 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.2, 2.7, 5.9, 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (br s, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 2.87 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H)	3.01 A 異性体は分取性 SFC (方法 40) に付して分離され、実施例 258 (分取性 SFC RT = 9.0 分) を得た。95.4% ee 分析性 SFC (方法 41)
259		3-(5-[5-アミノ-3H,4H,6H,6aH]-シチロペンタ[d][1,2]オキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド]-4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオアフェン-2-カルボキシアミド	681.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.53 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H)	2.12 A 実施例は中間体の tert-ブチル 3-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]チオフェン-9-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-3a,5,6,8a-テトラヒドロ-4 <i>H</i> -シチロペンタ[ <i>d</i> ]イソキサゾール-5-イル)カルバモレートから由来の異性体 3 より製造され、それを SFC に付して精製した(方法 46 を参照のこと)。
260		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[5-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4,5,6H,6aH,6bH]-シチロペンタ[d][1,2]オキサゾール-3-イル]-2-メトキシベンズアミド]-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオアフェン-2-カルボキシアミド	765.2 (M-H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.90 - 10.82 (m, 1H), 10.77 - 10.69 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 3.1, 5.3 Hz, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.0, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)	2.82 A 実施例は実施例 259 から製造された。

10

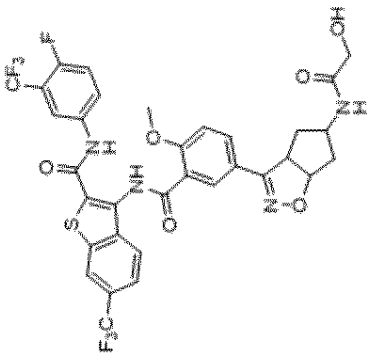
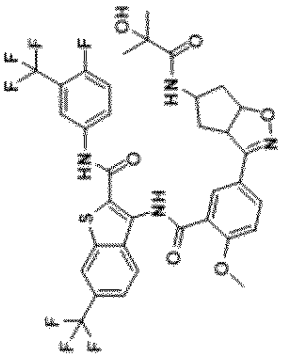
20

30

40

50

【表 8 8】

261		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[5-[5-(2-ヒドロキシプロピル)オキサゾール-3-イル]-2-メトキシベンゾアミド]-6-(トリフルオロメチル)-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	737.1 (M-H) <sup>-</sup>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.87 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 3H), 7.53 (t, J=9.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.43 (t, J=5.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=4.8, 9.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H).</p>	<p>2.21 A 実施例は実施例 258 から製造された。</p>
262		<p>N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[5-[5-(2-ヒドロキシプロパンアミド)-2-メトキシベンゾアミド]-8-(トリフルオロメチル)-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド</p>	767.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.84 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.54 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).</p>	<p>2.33 A 実施例は中間体の tert-ブチル (3-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ペンゾ[<i>g</i>]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-8,5,6,8a-チトラヒドロ-4<i>H</i>-シクロペンタ[d]イソキサゾール-5-イル)カルバモートから由来の異性体 1 より製造され、それを SFC に付して精製した(方法 46 を参照のこと)。</p>

10

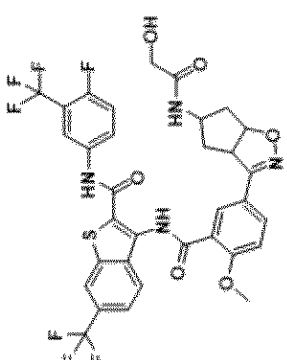
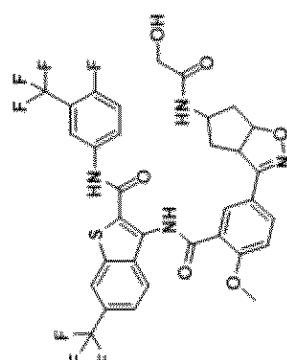
20

30

40

50

【表 89】

263		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[5-(2-ヒドロキシセトアミド)-シクロペンタ[1,2]オキサゾール-3-イル]-2-メチルフェニル]-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	737.2	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.86 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (dd, J=1.7, 6.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.45 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.18 (ddd, J=3.8, 6.2, 9.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H).</p>	<p>2.24 A 実施例は中間体の tert-ブチル (3-(3-((2-((4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[1,2]オキサゾール)-4-メトキシフェニル)-3a,5,6,8a-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d]イソキサゾール-5-イル)カルバメートから由来の異性体 1 より製造され、それを SFC に付して精製した(方法 46 を参照のこと)。</p>
264		N-[4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[5-(2-ヒドロキシセトアミド)-シクロペンタ[1,2]オキサゾール-3-イル]-2-メチルフェニル]-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	739.2	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.86 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (ddd, J = 2.0, 8.7, 13.1 Hz, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.18 (ddd, J = 3.4, 6.1, 9.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.14 (ddd, J = 4.5, 9.6, 14.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 5.6, 7.8 Hz, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.23 (s, 1H)</p>	<p>2.23 A 実施例は中間体の tert-ブチル (3-(3-((2-((4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[1,2]オキサゾール)-4-メトキシフェニル)-3a,5,6,8a-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d]イソキサゾール-5-イル)カルバメートから由来の異性体 2 より製造され、それを SFC に付して精製した(方法 46 を参照のこと)。</p>

10

20

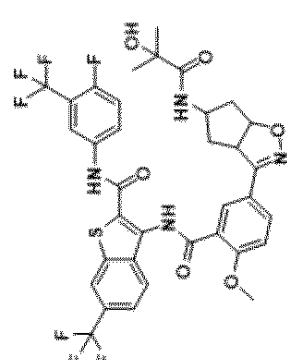
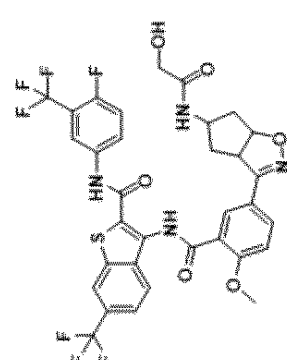
30

40

【 0 3 6 1 】

50

【表 9 0】

265		N-[4-(2,3,5-トリフルオロピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-アミン	767.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.84 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.21 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).</p>	<p>2.32 A 実施例は中間体の tert-ブチル (8-(8-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-8a,5,8,8a-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d]インキサゾール-5-イル)カルバマモートから由来の異性体 2 より製造され、それを SFG に付して精製した(方法 46 を参照のこと)。</p>
266		N-[4-(2,3,5-トリフルオロピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-アミン	737.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.87 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.6, 6.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 7.53 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 2.2, 5.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 3H).</p>	<p>2.33 A 実施例は中間体の tert-ブチル (8-(8-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバマモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-8a,5,8,8a-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d]インキサゾール-5-イル)カルバマモートから由来の異性体 4 より製造され、それを SFG に付して精製した(方法 46 を参照のこと)。</p>

10

20

30

40

50

【表 9 1】

267		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[5-[5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド)-3aH,4H,5H,6H,6aH]-シクロペンタ[d][1,2]オキサゾール-3-イル]-2-メトキシベンズアミド}-8-(トリフルオロメチル)-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	765.2 (M-H)	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.87 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 2.1, 6.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.97 (ddd, J = 2.9, 5.3, 6.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 1.6, 9.0, 15.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.13 (br dd, J = 4.2, 9.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 2.14 - 1.82 (m, 4H), 1.27 - 1.08 (m, 6H).</p>	<p>2.38 A 実施例は中間体のtert-ブチル 3-(3-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-8-(トリフルオロメチル)ペンゾ[b]チオフェン-3-イル)カルバモイル)-4-メトキシフェニル)-3a,5,6,6a-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d]イソキサゾール-5-イル)カルバモートから由来の異性体 4 より製造され、それを SFC に付して精製した(方法 46 を参照のこと)。</p>
268		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[5-[5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド)-3aH,4H,5H,6H,6aH]-シクロペンタ[d][1,2]オキサゾール-3-イル]-2-メトキシベンズアミド}-8-(トリフルオロメチル)-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	696.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.85 - 10.74 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.17 - 8.16 (d, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (d, 1H), 5.14 - 5.12 (t, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 2H)</p>	<p>2.39 A 実施例は中間体のメチル 5-(5-(ヒドロキシメチル)-3a,5,6,6a-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d]イソキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンゾエートから由来の異性体 3 より製造され、それを分取性 SFC 精製に付して精製した(方法 47 を参照のこと)。</p>

10

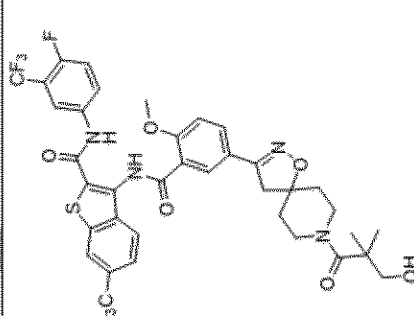
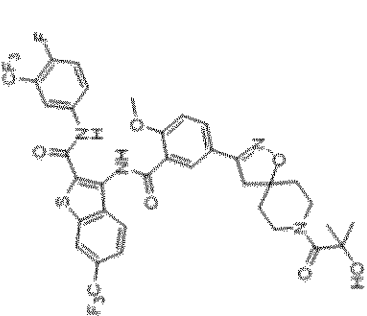
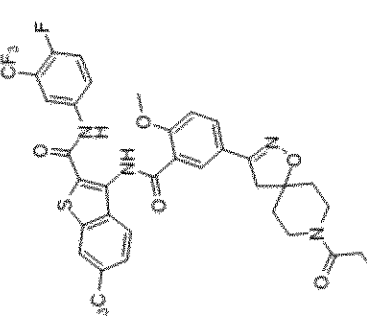
20

30

40

50

【表 9 2】

<p>269</p>		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(8-(2-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-8-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>795.4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.94 - 10.67 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.83 (br t, J=10.5 Hz, 2H), 7.54 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.43 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 3.23 (br s, 2H), 1.74 (br s, 4H), 1.17 (s, 6H)</p>	<p>2.38 A</p>
<p>270</p>		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(8-(2-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-8-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>781.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.92 - 10.68 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 1.84 - 1.64 (m, 5H), 1.33 (s, 6H)</p>	<p>2.36 A</p>
<p>271</p>		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(8-(2-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-8-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	<p>753.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.90 - 10.65 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 3.24 (s, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 4H)</p>	<p>2.28 A</p>

10

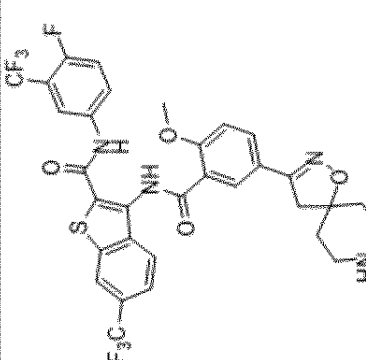
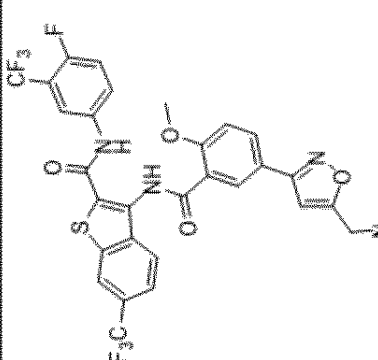
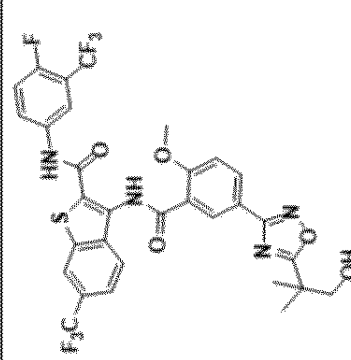
20

30

40

50

【表 9 3】

272		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(2-メトキシ-5-(1-オキサ-2,8-ジアザスビロ[4.5]デカ-2-エン-8-イル)ベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	695.0	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.87 - 10.62 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.97 (td, J=1.7, 8.3 Hz, 2H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (t, J=10.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.95 (br s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.70 (br t, J=5.0 Hz, 3H)</p>	2.18 A
273		<p>8-(5-(5-((ジメチルアミノ)メチル)イソキサゾール-8-イル)-2-メトキシベンズアミド)-N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	681.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.89 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.3, 6.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.93 (br dd, J=6.7, 12.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (t, J=7.3 Hz, 1H)</p>	2.46 A
274		<p>N-(4-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-(5-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-8-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	695.2 (M-H)	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.91 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.83 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.13 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 1.38 (s, 6H)</p>	2.49 A

10

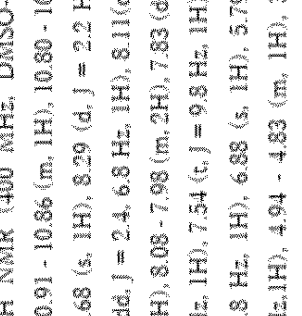
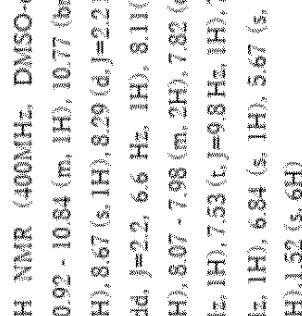
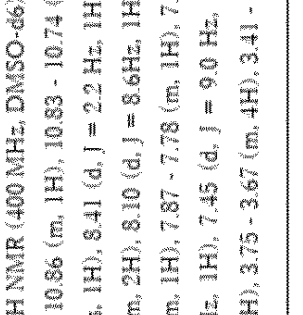
20

30

40

50

【表 9 4】

<p>275</p>		<p>(R)-N-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)フェニル-2-メチルプロパン-5-イル)-2-メトキシベンゾアミド</p>	<p>669.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.91 - 10.86 (m, 1H), 10.80 - 10.72 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H)</p>	<p>2.38 B</p>
<p>276</p>		<p>N-(4-フルオロフェニル)-8-(トリフルオロメチル)フェニル-2-メチルプロパン-5-イル)-2-メトキシベンゾアミド</p>	<p>682.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.92 - 10.84 (m, 1H), 10.77 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=2.2, 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.82 (dd, J=1.1, 8.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)</p>	<p>2.44 A</p>
<p>277</p>		<p>N-[4-フルオロフェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5-[3-(モルホリン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ベンゾアミド</p>	<p>710.2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.95 - 10.86 (m, 1H), 10.83 - 10.74 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 4H)</p>	<p>2.68 A</p>

10

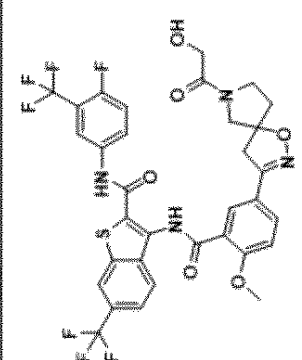
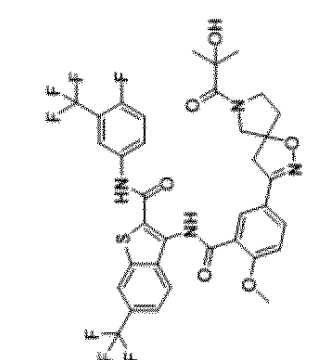
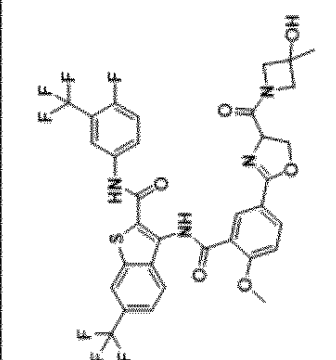
20

30

40

【 0 3 6 2 】

【表 9 5】

278		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[7-(2-ヒドロキシベンゾイル)-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル]-2-メトキシベンゾイル]-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	739.3	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.99 - 10.66 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.83 (ddd, J = 1.8, 8.6, 13.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.05 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 4H), 3.73 - 3.41 (m, 7H), 2.28 - 2.05 (m, 2H)</p>	2.27 A
279		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[7-(2-ヒドロキシベンゾイル)-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル]-2-メトキシベンゾイル]-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	767.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.56 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.28 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.12 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.92 (br s, 3H), 3.81 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.41 (m, 5H), 2.21 - 1.97 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 7H)</p>	2.28 A
280		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-[5-[4-(3-ヒドロキシベンゾイル)-1-カルボニル]-4,5-ジヒドロ-1,8-オキサゾール-2-イル]-2-メトキシベンゾイル]-1-ペンゾチオフェン-2-カルボキシアミド	739.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.88 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.89 (td, J=2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=1.1, 8.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)</p>	2.28 A

10

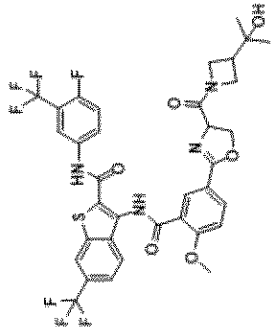
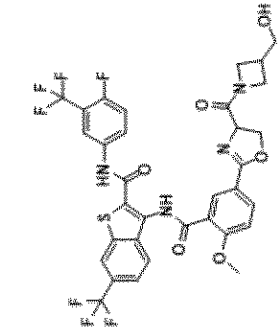
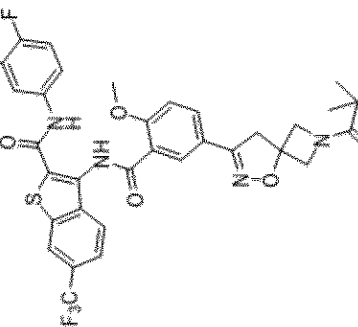
20

30

40

50

【表 9 6】

281		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(5-[4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボニル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-yl]-2-メトキシベンゾアミド)-1-ペンチルオロメチル]-2-カルボキシアミド	767.3	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>10.87 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.88 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.3, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.22 (ddd, J=3.8, 7.4, 11.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H)</p>	2.28 A
282		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(5-[4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボニル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-yl]-2-メトキシベンゾアミド)-1-ペンチルオロメチル]-2-カルボキシアミド	739.3	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>10.88 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.00 (br dd, J=3.4, 8.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.83 (dd, J=1.0, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 4.83 (dt, J=3.7, 5.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, 5H), 2.72 (br d, J=4.6 Hz, 1H)</p>	2.28 A
283		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-(5-[2-(2,2-ジメチルプロパノイル)-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.4]オクタ-6-エン-7-イル]-2-メトキシベンゾアミド)-6-(トリフルオロメチル)ペンチル]-2-カルボキシアミド	765.2 (M-H) <sup>-</sup>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>10.85 (br dd, J=4.4, 3.2 Hz, 1H), 10.78 - 10.69 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (t, J=10.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.79 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.36 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H)</p>	2.80 A

10

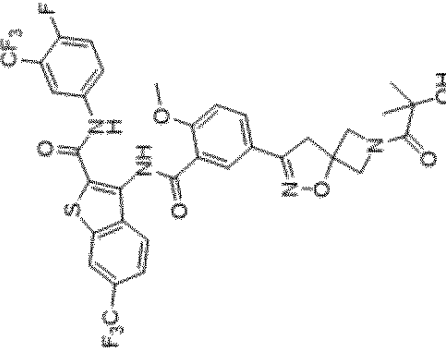
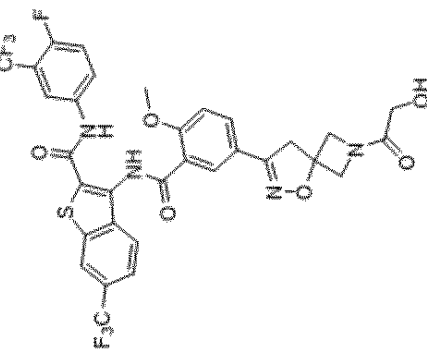
20

30

40

50

【表 9 7】

284		<p>N-(4-フルオルロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-5-オキサ-2,6-ジアザピペリド[3.4]オクタ-6-エン-7-イル)-2-メトキシベンズアミド)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	751.2 (M-H) <sup>-</sup>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10.94 - 10.67 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.27 (br d, J=4.6 Hz, 6H)</p>	2.26 A
285		<p>N-(4-フルオルロ-8-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(2-(2-ヒドロキシプロパノイル)-5-オキサ-2,6-ジアザピペリド[3.4]オクタ-6-エン-7-イル)-2-メトキシベンズアミド)-8-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシアミド</p>	723.2 (M-H) <sup>-</sup>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10.90 - 10.82 (m, 1H), 10.75 (br dd, J=3.7, 2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, J=6.2, 2.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.00 (br dd, J=8.4, 3.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.54 (t, J=10.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.02 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H)</p>	2.18 A

10

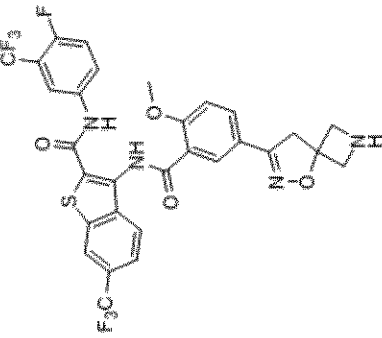
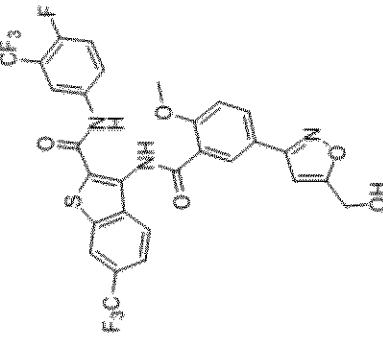
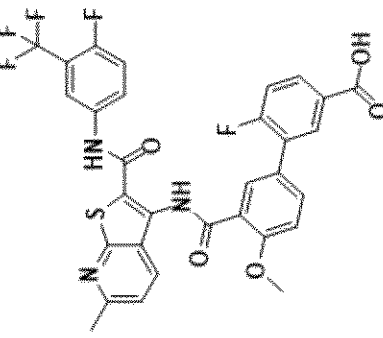
20

30

40

50

【表 9 8】

286		N-(4-フルオロ- <i>o</i> -(トリフルオロメチル)フェニル)- <i>o</i> -(2-メチル-5-(5-オキサ-2,6-ジアサスピロ[3.4]オクタ-6-エン-7-イル)ピロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]ピオフェン-2-カルボキシアミド	667.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm  10.88 (br d, <i>J</i>=2.7 Hz, 1H), 10.79 - 10.69 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.53 (t, <i>J</i>=9.3 Hz, 2H), 7.31 (br d, <i>J</i>=9.3 Hz, 1H), 3.97 (br s, 3H), 3.83 (br d, <i>J</i>=8.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 3H), 1.90 (s, 1H)</p>	2.18 A
287		N-(4-フルオロ- <i>o</i> -(トリフルオロメチル)フェニル)- <i>o</i> -(5-(5-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロメチル)ベンゾ[ <i>b</i> ]ピオフェン-2-カルボキシアミド	654.2	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm  10.89 (br d, <i>J</i>=3.7 Hz, 1H), 9.90 (s, 2H), 8.69 - 8.43 (m, 2H), 8.38 - 7.97 (m, 2H), 7.86 - 7.68 (m, 3H), 7.59 - 7.33 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 4.61 (br d, <i>J</i>=5.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H)</p>	2.31 A
288		6-フルオロ- <i>o</i> -(2-(4-フルオロ- <i>o</i> -(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイロピリジン-8-イル)カルバモイル]4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-8-カルボン酸	642.0	<p><sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> = 13.21 (s, 1H), 11.31 - 10.96 (m, 1H), 10.72 - 10.53 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 4.15 - 3.90 (m, 3H), 2.68 - 2.64 (m, 3H)</p>	2.88 C

10

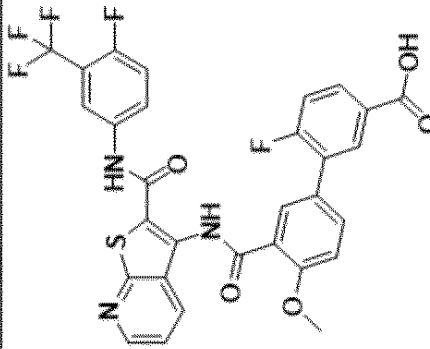
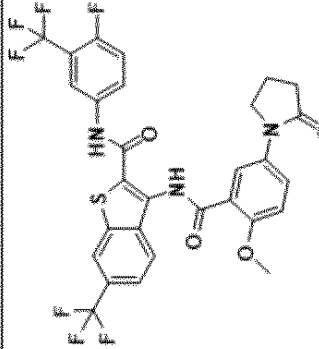
20

30

40

50

【表 9 9】

289		6-フルオロ-3'-[(2-{[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボイル}メチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボイル]-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸	626.0 (M-H) <sup>-</sup>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  13.42 - 12.96 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.76 (dd, J=2.0, 4.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 4H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.36 (m, 4H), 4.01 (s, 3H)</p>	2.97 C
290		N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-メトキシ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンズアミド]-6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチアゾール-3-カルボキシアミド	640.0	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10.85 - 10.78 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.52 (t, J=9.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.47 (br t, J=8.1 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H)</p>	2.58 A

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/081521

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV.	C07D333/66	C07D409/12
	C07D495/04	C07D495/10
		C07D409/14
		C07D498/04
		C07D417/12
		A61P9/00
C07D417/14		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/165606 A1 (US HEALTH [US]; FLORIDA INT UNIV BOARD TRUSTEES [US] ET AL.) 7 November 2013 (2013-11-07) paragraph [0005]; claims 71, 73, 104	1-22
A	EP 1 614 676 A1 (KIRIN BREWERY [JP]) 11 January 2006 (2006-01-11) e.g. compounds page 340; claims 1, 70-74	1-22
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
31 March 2023		12/04/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Grégoire, Ariane

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

1

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/081521

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG JI-FENG ET AL: "Synthesis and biological activities of novel anthranilic diamides analogs containing benzo[b]thiophene", CHEMICAL RESEARCH IN CHINESE UNIVERSITIES, BEIJING, CN, vol. 29, no. 4, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 714-720, XP008177103, ISSN: 1005-9040, DOI: 10.1007/S40242-013-2319-0 Scheme 2; compounds 12a-12n -----	1, 19
X	WO 2007/009661 A2 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; SYNGENTA LTD ET AL.) 25 January 2007 (2007-01-25) Compounds of table 19 (see page 188) -----	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, US; 11 May 2008 (2008-05-11), Chemical Block Ltd: "Thienyl[2,3-b]pyridine-2-carboxamide derivative", XP093036692, retrieved from STNext Database accession no. 1020244-88-5 abstract -----	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, US; 5 March 2007 (2007-03-05), Ambinter: "Thienyl[2,3-b]pyridine-2-carboxamide derivative", XP093036690, retrieved from STNext Database accession no. 924841-99-6 abstract -----	1
X	DATABASE REGISTRY [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, US; 2 April 2010 (2010-04-02), Aurora Fine Chemicals: "Thienyl[2,3-b]pyridine-2-carboxamide derivative", XP093036694, retrieved from STNext Database accession no. 1215752-84-3 abstract -----	1
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
**PCT/US2022/081521**

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2022/020714 A1 (INIPHARM INC [US]) 27 January 2022 (2022-01-27) page 68; compound 31 -----	1, 19-22

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
**PCT/US2022/081521**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2013165606 A1</b>	<b>07-11-2013</b>	<b>EP 2844345 A1</b>	<b>11-03-2015</b>
		<b>ES 2929283 T3</b>	<b>28-11-2022</b>
		<b>US 2015119426 A1</b>	<b>30-04-2015</b>
		<b>US 2017144984 A1</b>	<b>25-05-2017</b>
		<b>WO 2013165606 A1</b>	<b>07-11-2013</b>
-----			
<b>EP 1614676 A1</b>	<b>11-01-2006</b>	<b>EP 1614676 A1</b>	<b>11-01-2006</b>
		<b>JP 4926473 B2</b>	<b>09-05-2012</b>
		<b>JP 2011042655 A</b>	<b>03-03-2011</b>
		<b>JP WO2004085382 A1</b>	<b>29-06-2006</b>
		<b>US 2006217426 A1</b>	<b>28-09-2006</b>
		<b>US 2012115851 A1</b>	<b>10-05-2012</b>
		<b>WO 2004085382 A1</b>	<b>07-10-2004</b>
-----			
<b>WO 2007009661 A2</b>	<b>25-01-2007</b>	<b>NONE</b>	
-----			
<b>WO 2022020714 A1</b>	<b>27-01-2022</b>	<b>TW 202220967 A</b>	<b>01-06-2022</b>
		<b>WO 2022020714 A1</b>	<b>27-01-2022</b>
-----			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	
C 0 7 D 495/10 (2006.01)	C 0 7 D 495/10	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 3
C 0 7 D 471/08 (2006.01)	C 0 7 D 471/08	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4523 (2006.01)	A 6 1 K 31/4523	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/424 (2006.01)	A 6 1 K 31/424	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
	A 6 1 P 9/10	1 0 3

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

弁理士 呉 英燦

## (72)発明者

クマール, スリーカント ラトナ

インド560 099バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・イ  
ンダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン  
、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミ  
テッド内

## (72)発明者

バスヌーリ, ラクスマン

インド560 099バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・イ  
ンダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン  
、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミ  
テッド内

## (72)発明者

スリニバス, ピタニ ビーラ ベンカタ

インド560 099バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・イ  
ンダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン  
、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミ  
テッド内

- (72)発明者 ドウライサミー, スリニバサン クンチャパタム  
インド560 099バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ボガディ, ピクラム  
インド560 099バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ヘグデ, スブラマニア  
インド560 096バンガロール、シャンカールナガール、フォース・クロス、フィフス・メイン、ファースト・フロア、ハウス・ナンバー57
- (72)発明者 オーワット, マイケル ジェイ  
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 バレ, ドゥルガ プチ ラジュ  
インド560 099バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ピント, ドナルド ジェイ ピー  
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 スミス ザ セカンド, レオン エム  
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BB03 BC02 BC07 BC21 BC31 BC36 BC42  
BC67 BC68 BC70 BC71 BC87 CB02 CB05 CB22 CB29 CB31 GA02  
GA04 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA37 ZA40