

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-510945

(P2025-510945A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(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 S P 4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全367頁) 最終頁に続く		
(21)出願番号	特願2024-557461(P2024-557461)	(71)出願人	517023404	
(86)(22)出願日	令和5年3月31日(2023.3.31)		インベンティスバイオ カンパニー リミテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年10月11日(2024.10.11)		中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プドン チャンヘン ロード 1 0 0 0 ビルディング 6 3	
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/085320	(71)出願人	524061138	
(87)国際公開番号	WO2023/186060		インベンティスバイオ リミテッド ライアビリティ カンパニー	
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		アメリカ合衆国 0 7 0 7 8 ニュージャージー州 ショート ヒルズ モリス ターンパイク 8 3 0 スイート 4 0 1	
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/084377	(74)代理人	100103816	
(32)優先日	令和4年3月31日(2022.3.31)		弁理士 風早 信昭	
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100120927	
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/118935			最終頁に続く
(32)優先日	令和4年9月15日(2022.9.15)			
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)			
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ)			
		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 キナーゼ阻害剤、その製造方法および用途

(57)【要約】

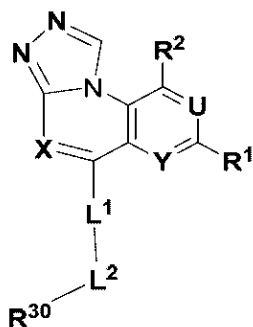
本願は、新たな化合物、例えば、式ⅠⅠⅠ－１からⅠⅠⅠ－１２の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供する。本願は、また、前記化合物を製造する方法、および、例えば、細胞中のD G Kを阻害するおよび／またはがんまたはウィルス感染などのような様々な疾患を治療するための前記化合物を使用する方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I - 2 の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、



式 I I I - 2

10

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 R^A 、 OR^A 、 $NH(R^A)$ 、 $N(R^A)_2$ 、 $COOR^A$ 、 $CONH(R^A)$ 、 $CON(R^A)_2$ 、 SR^A 、 SOR^A 、 SO_2R^A または $P(O)(R^A)_2$ であり、 R^A が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり；

20

R^2 が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、 OR^B 、 $NH(R^B)$ または $N(R^B)_2$ であり、 R^B が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり；

X が、N または CR^5 であり、 R^5 が、水素、ハロゲン、CN、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH(R^C)$ 、 $CON(R^C)_2$ 、 OR^C 、または $COOR^C$ であり、 R^C が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり；

30

U が、N または CR^6 であり、 R^6 が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D または $P(O)(R^D)_2$ であり、 R^D が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり；

Y が、N または CR^7 であり、 R^7 が、水素、F、Cl、CN、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキルであり；

40

L^1 が、一つまたは複数の環および 1-4 個のそれぞれ独立して O、N または S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 4-12 員ヘテロシクロアルキレン、または $-N(R^E)-$ であり、 R^E が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-7 員環であり；

L^2 が、非存在、O、NH、 $-N(R^{E2})-$ 、 $C(O)$ 、 SO_2 、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン、置換されてもよい C_{2-4} アルケニレン、置換されてもよい C_{1-4} アルキニレン、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン、または置換されてもよい 3-7 員環であり、 R^{E2} が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-7 員環であり；

50

R^3 が、水素、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい二つまたはそれ以上の環を有する 8 - 12 員環である、化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】

Y が、N である、

請求項 1 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

U が、 CR^6 である、

請求項 1 ~ 2 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^6 が、水素である、

請求項 3 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^1 が、CN である、

請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

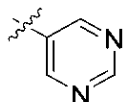
(i) R^1 が、ハロゲン、例えば、F または Cl であり；

(ii) R^1 が、

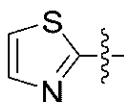


であり；

(iii) R^1 が、置換されてもよい 1 - 4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、例えば、置換されてもよいピリミジルまたは置換されてもよいチアゾリルであり、例えば、 R^1 が、



または



であり；あるいは

(iv) R^1 が、 SR^A であり、 R^A が、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 R^1 が、 SCH_3 である、
請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^2 が、水素である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】

X が、N である、

請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】

L^1 が、

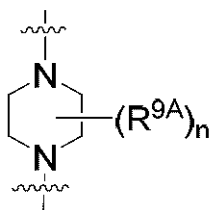
10

20

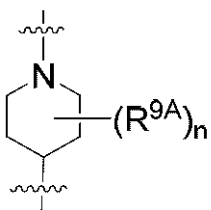
30

40

50



または



10

(ピペリジンの二個の連結手の一つであるNまたはCが L^2 に連結してもよい)であり、
nが、0、1、2、3または4であり、および

20

(1) R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 R^N 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ または $CON(R^N)_2$ であり、 R^N が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよい5または6員ヘテロアリアルであり；または

(2) R^{9A} の二つの例が連結して二重結合または3-5員環を形成してもよく、および R^{9A} のいずれかの残りの例が(1)における定義のとおりである、

請求項1～8のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項10】

R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ である、

30

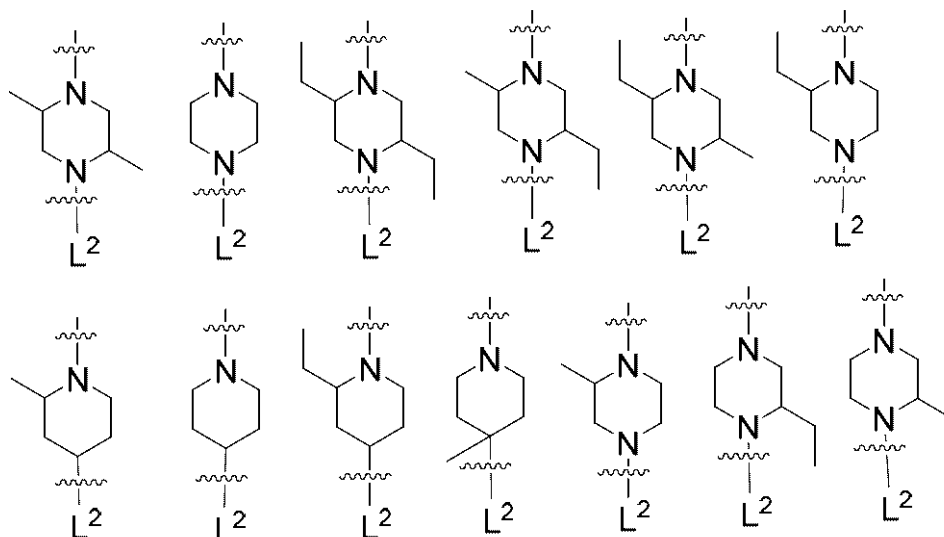
請求項9記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項11】

L^1 が、以下のもの（下の連結手であるNまたはCが L^2 に連結する）からなる群より選ばれる、

40

50



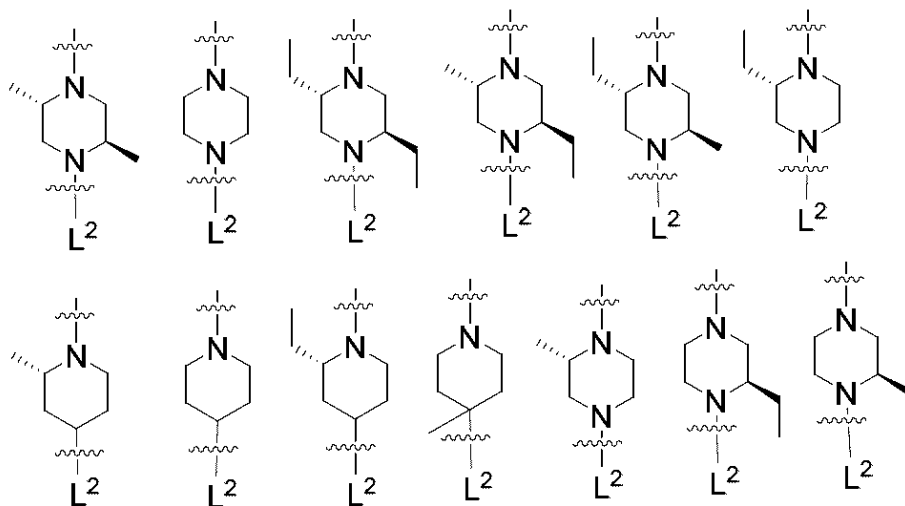
10

請求項 1～8 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

L^1 が、以下のもの（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）からなる群より選ばれる、

20



30

請求項 1～8 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

L^1 が、二つまたはそれ以上の環および 1～4 個のそれぞれ独立して O、N または S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 7～12 員ヘテロシクリレンであり、置換される場合、置換基が二つまたはそれ以上の環のいずれかまたは複数に連結してもよい、

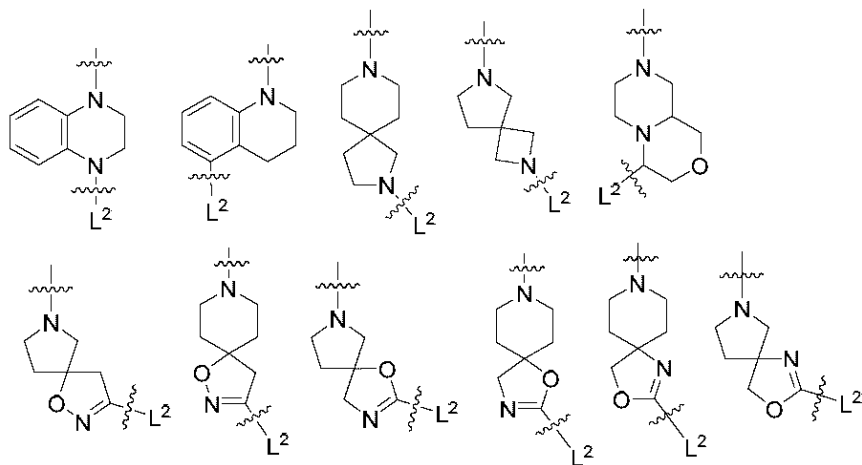
40

請求項 1～8 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

L^1 が、以下の二環系ヘテロシクリレン（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）からなる群より選ばれ、

50



10

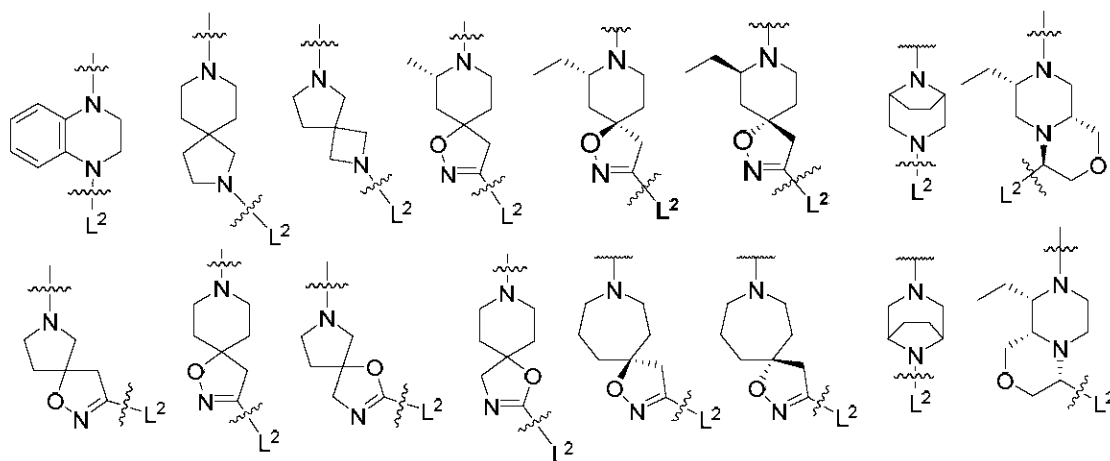
20

式中、それぞれの二環系ヘテロスピロリレンにおいて、二つの環のそれぞれがいずれも 1-3 個の R^{10} で置換されてもよく、 R^{10} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、オキシ（適用される場合）、 R^J 、 OR^J 、CN、 $NH(R^J)$ または $N(R^J)_2$ であり、 R^J が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_1-4 アルキル、置換されてもよい C_2-4 アルケニル、置換されてもよい C_2-4 アルキニル、または置換されてもよい 3-4 員環である、

請求項 1～8 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 15】

L^1 が、以下の二環系ヘテロスピロリレン（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）からなる群より選ばれる、



30

40

請求項 1～8 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 16】

L^2 が、非存在である、

請求項 1～15 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 17】

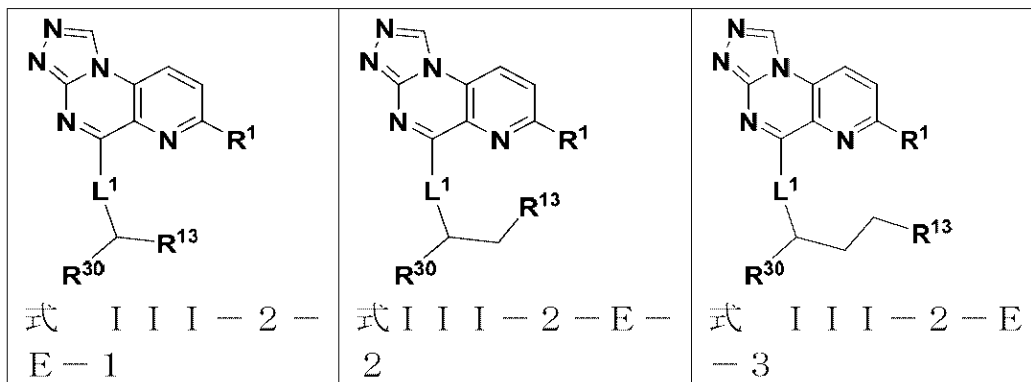
L^2 が、置換されてもよい C_1-4 アルキレンである、

請求項 1～15 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 18】

式 III-2-E-1、III-2-E-2 または III-2-E-3 の構造を有し、

50



10

式中、 $R^{1,3}$ が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 COR^K 、 $COOR^K$ 、 $CONH(R^K)$ 、 $CON(R^K)_2$ 、 SO_2R^K 、 $SO_2NH(R^K)$ 、 $SO_2N(R^K)_2$ 、 R^K 、 OR^K 、 $NH(R^K)$ 、 $N(R^K)_2$ 、 SR^K 、 SOR^K 、 SO_2R^K または $P(O)(R^K)_2$ からなる群より選ばれ、 R^K が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5 または 6 員ヘテロアリール、または 4-7 員ヘテロシクリルが 1-3 個の独立して以下からなる群より選ばれる置換基で置換される：ハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および／またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）、

20

30

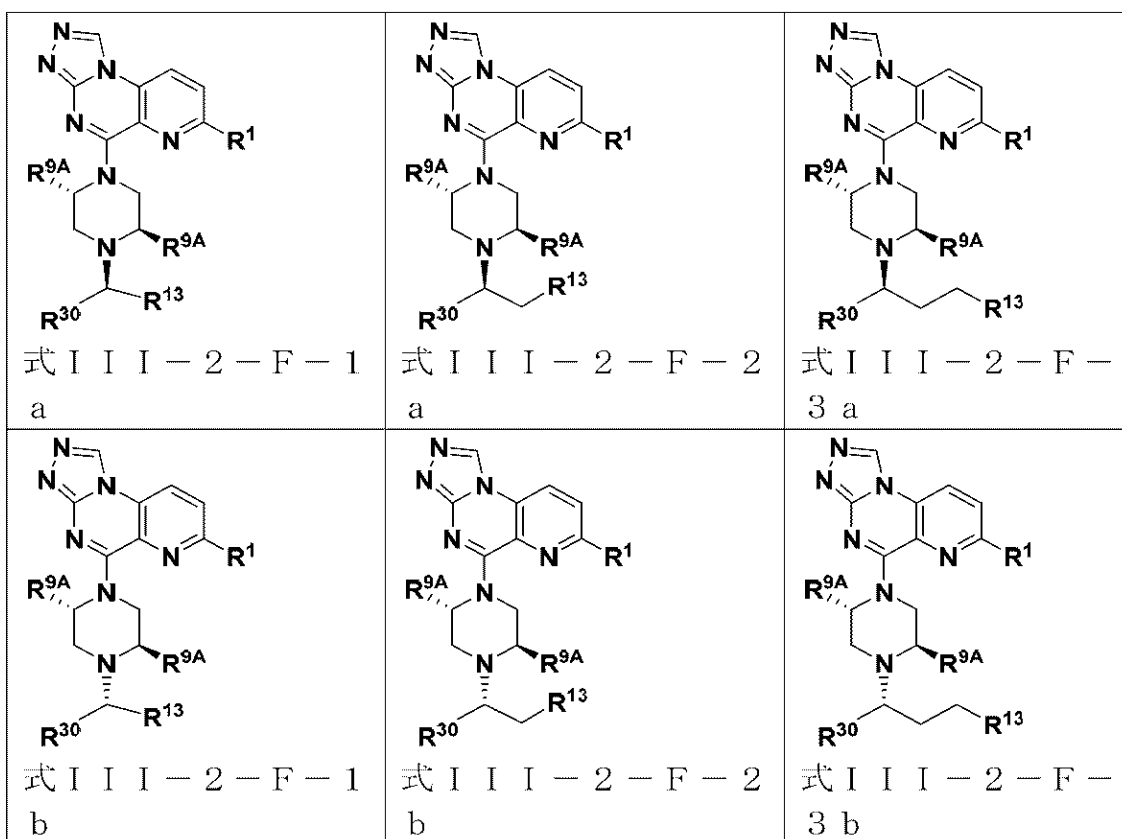
ことを特徴とする、請求項 1～15 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 19】

式 III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a または III-2-F-3b の構造を有し、

40

50



10

20

30

40

50

式中、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ であり、好ましくは、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 または $CH_2CH_2CH_3$ であり、より好ましくは、 R^{9A} が、表すたびに、 CH_2CH_3 である、

請求項 18 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^{13} が、水素である、

請求項 18 または 19 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

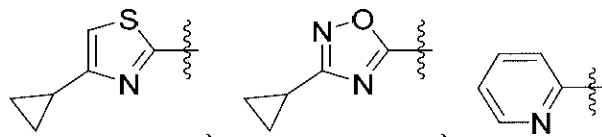
【請求項 21】

R^{13} が、 C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、イソプロピルなどである、

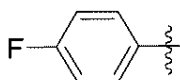
請求項 18 または 19 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^{13} が、 CN 、 OH 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよい 1-3 個の独立して N、O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリールであり、置換される場合、置換されてもよいフェニルあるいは 5 または 6 員ヘテロアリールが 1-3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、F または Cl）、 OH 、 CN 、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼジニルなどを含む）からなる群より選ばれ、例えば、 R^{13} が、 OH 、メトキシ、シクロプロピル、フェニル、



または



10

である、

請求項 18 または 19 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 23】

R^{30} が、置換されてもよいフェニル、例えば、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NRM^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M または SF_5 であり、 R^M が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルである、

20

請求項 1~22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^{30} が、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは 3-4 員環が、独立して以下からなる群より選ばれる 1-3 個の置換基で置換され：ハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および / または メチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）、好ましくは、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- （シクロプロピル）である、

30

40

請求項 1~22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 25】

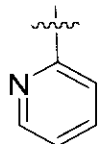
R^{30} が、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、

請求項 1~22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

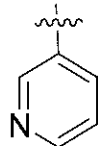
50

【請求項 26】

R^{30} が、置換されてもよい 5 員または 6 員ヘテロアリール、例えば、1 - 3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるピリジル（例えば、

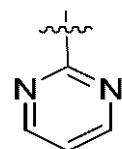


または



10

）またはピリミジル（例えば、



20

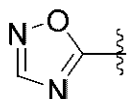
）であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M または SF_5 であり、 R^M が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、1 - 4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4 - 7 員ヘテロシクリルである、

30

請求項 1 ~ 22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

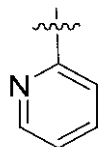
【請求項 27】

R^{30} が、化合物が許容される場合、1 - 3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール（例えば、



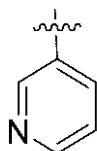
40

）またはピリジル（例えば、

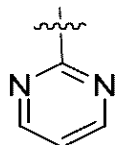


50

または



) またはピリミジル (例えば、



10

) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは 3-4 員環が、1-3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン (好ましくは、F または Cl)、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) からなる群より選ばれ、好ましくは、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- (シクロプロピル) である、

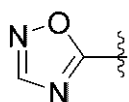
20

請求項 1~22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

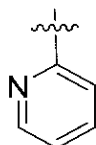
【請求項 28】

R^{30} が、化合物が許容される場合、1-3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、

30

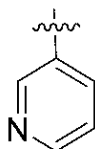


) またはピリジル (例えば、



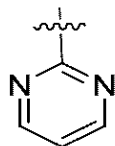
40

または



50

) またはピリミジル (例えば、

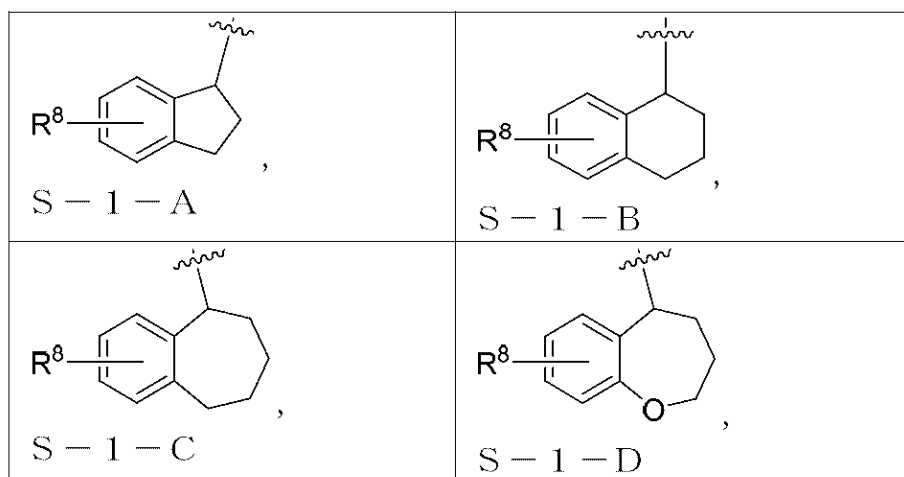


) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、
請求項 1 ~ 22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

10

【請求項 29】

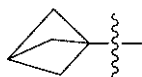
R^{30} が、S-1-A、S-1-B、S-1-C または S-1-D の構造を有し、



20

R^8 が、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル (例えば、 CH_3 、 CF_3 など)、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ (例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など)、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチル、または

30



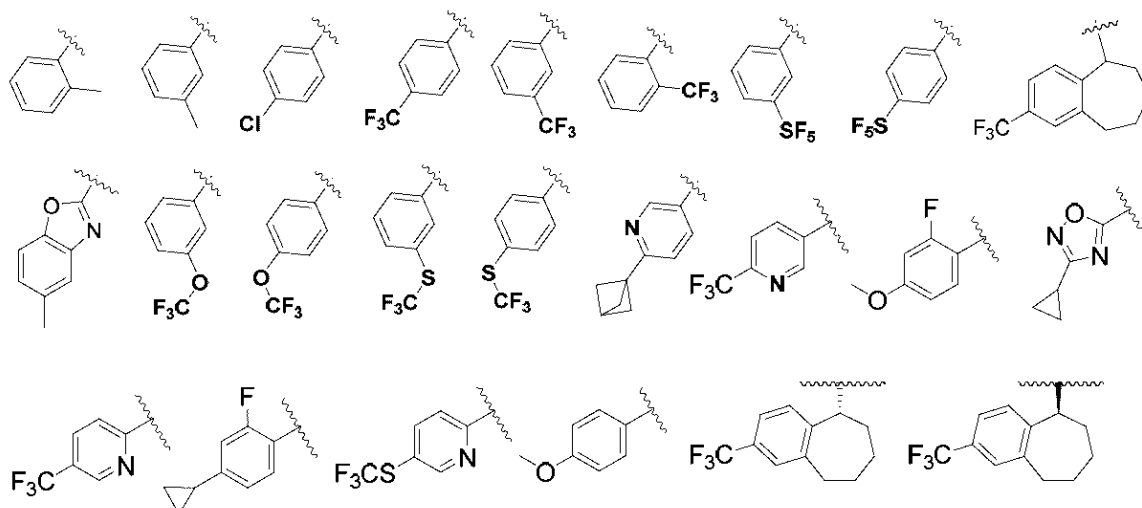
である、

請求項 1 ~ 22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 30】

R^{30} が、以下のものからなる群より選ばれる、

40

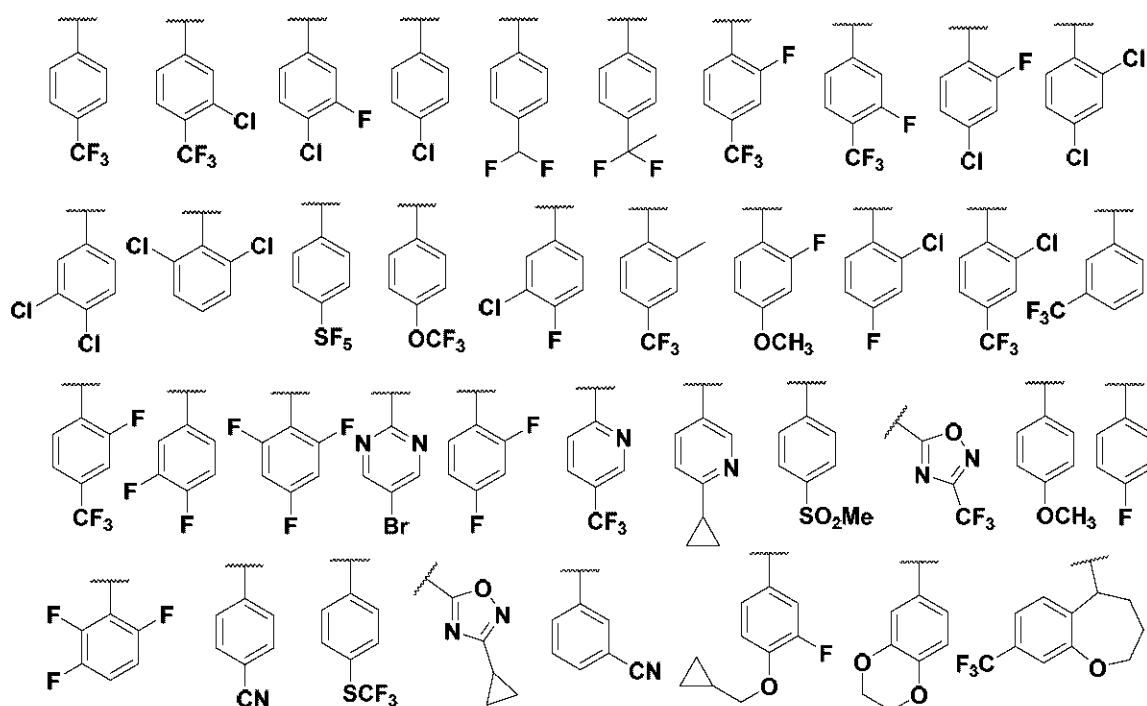


10

請求項 1 ～ 22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

R³⁰ が、以下のものからなる群より選ばれる、



20

30

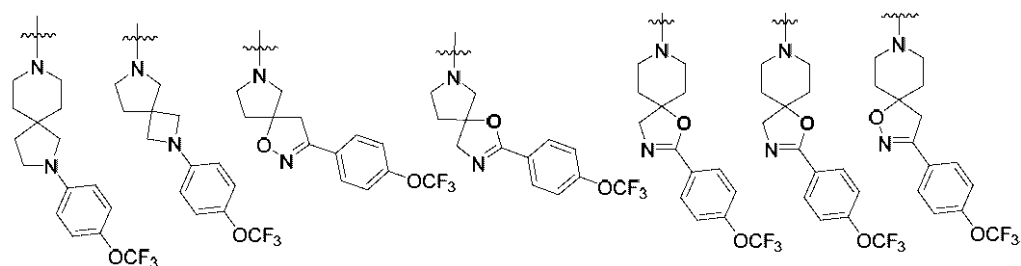
請求項 1 ～ 22 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

40

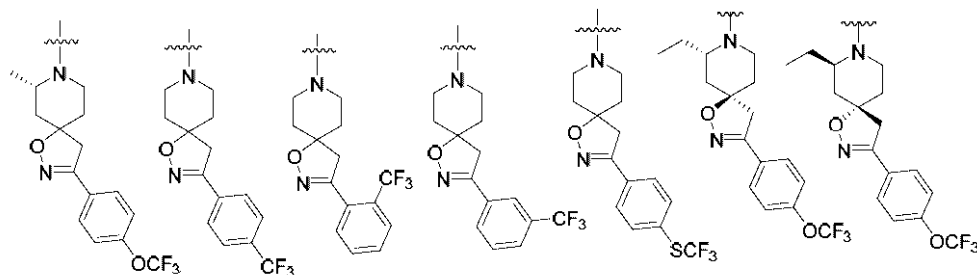
【請求項 3 2】

L¹、L² および R³⁰ が、一緒になって（即ち、L¹ - L² - R³⁰）以下のものからなる群より選ばれる、

50



10

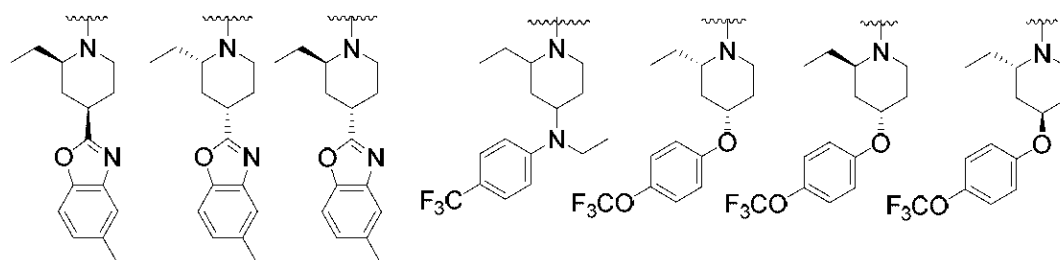
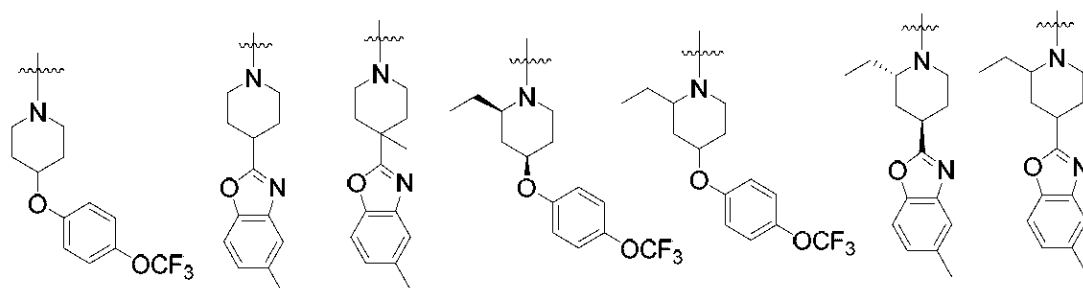


請求項 1 ～ 8 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

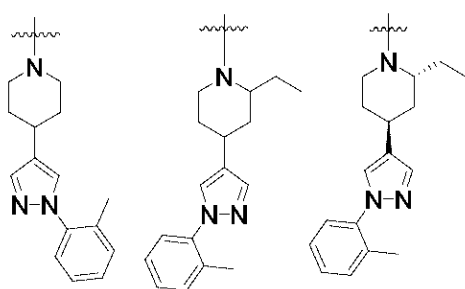
【請求項 3 3】

L¹、L² および R³⁰ が、一緒になって、以下のものからなる群より選ばれ、

20



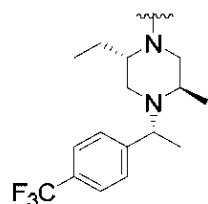
30



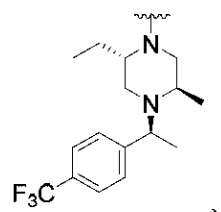
40

あるいは、L¹、L² および R³⁰ が、一緒になって（即ち、L¹ - L² - R³⁰）以下のものからなる群より選ばれ、

50



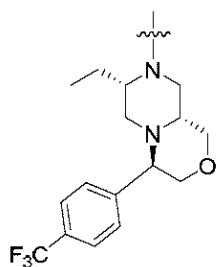
または



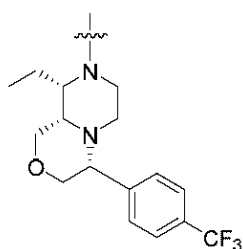
10

あるいは、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって（即ち、 $L^1 - L^2 - R^{30}$ ）以下のものからなる群より選ばれる、

20



または



30

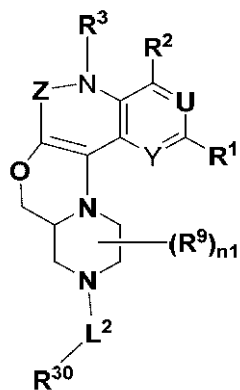
請求項 1～8 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

40

【請求項 34】

式 III-4 の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、

50



式 I I I - 4

10

20

30

40

50

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 R^A 、 OR^A 、 $NH(R^A)$ 、 $N(R^A)_2$ 、 $COOR^A$ 、 $CONH(R^A)$ 、 $CON(R^A)_2$ 、 SR^A 、 SOR^A 、 SO_2R^A または $P(O)(R^A)_2$ であり、 R^A が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリール、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルであり；

R^2 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、 OR^B 、 $NH(R^B)$ または $N(R^B)_2$ であり、 R^B が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルであり；

R^3 が、水素、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されてもよい3-7員環、例えば、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリル（例えば、飽和4-7員ヘテロシクリル）であり；

Uが、Nまたは CR^6 であり、 R^6 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D 、または $P(O)(R^D)_2$ であり、 R^D が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリール、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルであり；

Yが、Nまたは CR^7 であり、 R^7 が、水素、F、Cl、CN、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキルであり；

Zが、 $C(O)$ 、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=N-O-(C_{1-4}アルキル))$ 、 $C(=N-NH_2)$ 、 $C(=N-NH-(C_{1-4}アルキル))$ 、 $C(=N-N(C_{1-4}アルキル)(C_{1-4}アルキル))$ 、 SO 、 SO_2 、 $S(O)(=NH)$ または $S(O)(=N-(C_{1-4}アルキル))$ であり；

L^2 が、非存在、O、NH、 $-N(R^{E2})-$ 、 $C(O)$ 、 SO_2 、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン、置換されてもよい C_{2-4} アルケニレン、置換されてもよい C_{1-4} アルキニレン、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン、または置換されてもよい3-7員環であり、 R^{E2} が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい3-7員環であり；

R^{30} が、水素、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい5または6員ヘテロア

リール、または置換されてもよい二つまたはそれ以上の環を有する 8-12 員環であり；
 R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、 R^N 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ 、または $CON(R^N)_2$ であり、 R^N が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリールであり；および

n_1 が、0、1、2 または 3 である、

化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 35】

Y が、N である、

10

請求項 34 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 36】

U が、 CR^6 である、

請求項 34～35 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 37】

R^6 が、水素である、

請求項 36 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 38】

R^1 が、CN である、

請求項 34～37 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

20

【請求項 39】

(i) R^1 が、ハロゲン、例えば、F または Cl であり；

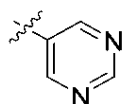
(ii) R^1 が、



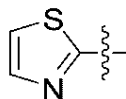
であり；

(iii) R^1 が、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、例えば、置換されてもよいピリミジルまたは置換されてもよいチアゾリルであり、例えば、 R^1 が、

30



または



40

であり；あるいは

(iv) R^1 が SR^{A1} であり、 R^{A1} が、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 R^1 が、 SCH_3 である、

請求項 34～37 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 40】

R^2 が、水素である、

請求項 34～39 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 41】

50

Z が、COである、

請求項 34～40のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 42】

R³ が、水素、置換されてもよい C₁–4アルキル、例えば、CH₃、CD₃、エチル、イソプロピル、CH₂CHF₂ など、または置換されてもよい 3–4員環、例えば、シクロプロピルまたはシクロブチルなどであり、好ましくは、R³ が、メチルまたは CD₃ である、

請求項 34～41のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

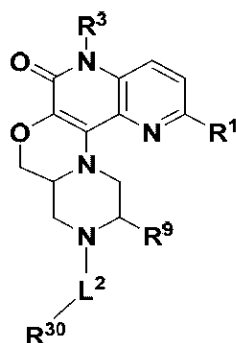
【請求項 43】

n₁ が、0 または 1 である、

請求項 34～42のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 44】

式 III-4-C の構造を有する、

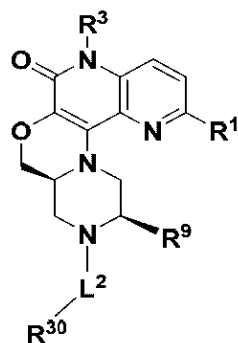


式 III-4-C

請求項 34～42のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 45】

式 III-4-C-4 の構造を有する、



式 III-4-C-4

請求項 34～42のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 46】

R⁹ が、表すたびに、それぞれ独立して、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、フッ素置換の C₁–3アルキル（例えば、CF₂H）、シクロプロピル、シクロブチル、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃、CH₂NH₂、CH₂N₃ または CH₂NHC(O)OCH₃ であり、好ましくは、R⁹ が、表すたびに、それぞれ独立して、CH₃、CH₂CH₃ または CH₂CH₂CH₃ であり、より好ましくは、R⁹ が、表すたびに、それぞれ独立して、CH₂CH₃ である、

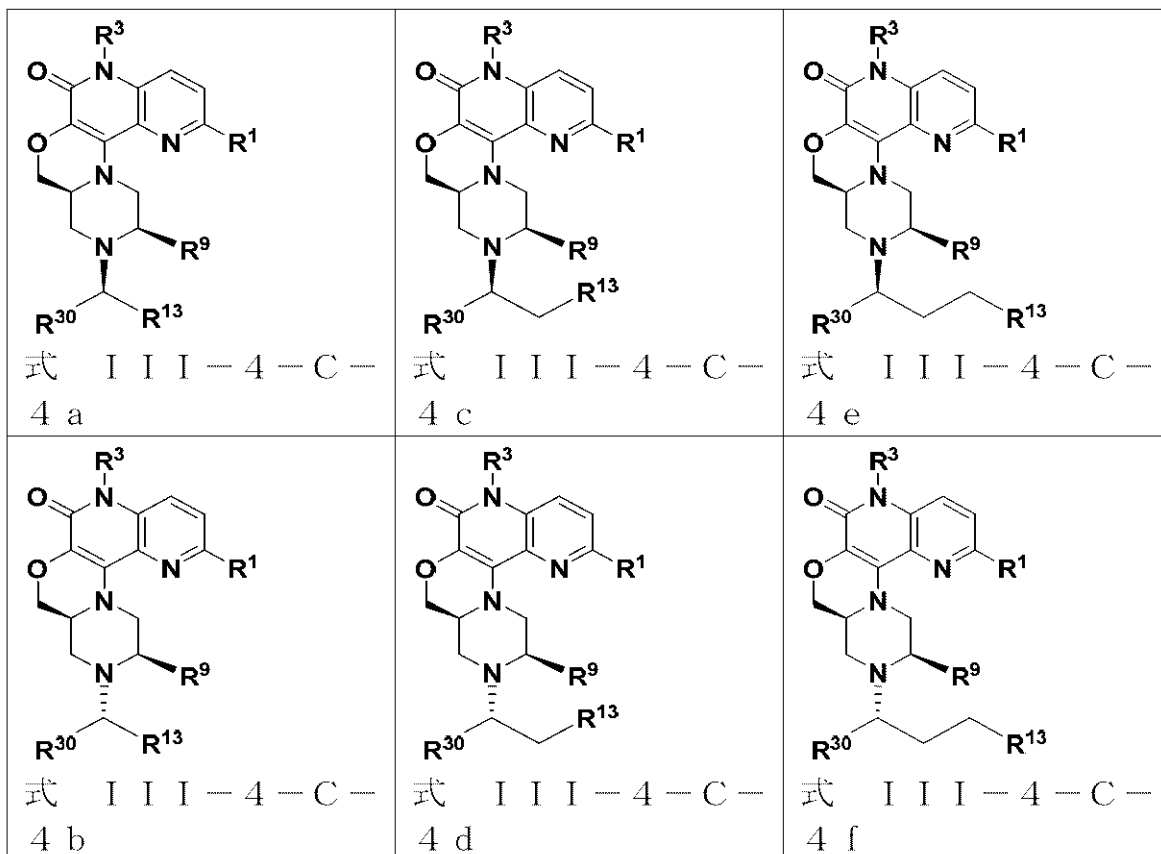
請求項 34～45のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 47】

L² が、置換されてもよい C₁ - 4 アルキレンである、
請求項 34 ~ 46 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 48】

式 III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e または III-4-C-4f の構造を有し、



10

20

30

式中、R¹³ が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、NH₂、COOH、CONH₂、SO₂NH₂、COR^K、COOR^K、CONH(R^K)、CON(R^K)₂、SO₂R^K、SO₂NH(R^K)、SO₂N(R^K)₂、R^K、OR^K、NH(R^K)、N(R^K)₂、SR^K、SOR^K、SO₂R^K または P(O)(R^K)₂ からなる群より選ばれ、R^K が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C₁ - 4 アルキル、置換されてもよい C₂ - 4 アルケニル、置換されてもよい C₂ - 4 アルキニル、置換されてもよい C₁ - 4 ヘテロアルキル、置換されてもよい C₃ - 6 シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 1 - 4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4 - 7 員ヘテロシクリルであり、置換される場合、置換されてもよい C₁ - 4 アルキル、C₂ - 4 アルケニル、C₂ - 4 アルキニル、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、フェニル、5 または 6 員ヘテロアリール、または 4 - 7 員ヘテロシクリルが 1 - 3 個の独立して以下からなる群より選ばれる置換基で置換される：ハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1 - 3 個の F で置換されてもよい C₁ - 4 アルキル、1 - 3 個の F で置換されてもよい C₁ - 4 ヘテロアルキル、および F および／またはメチルで置換されてもよい 3 - 4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）、
請求項 34 ~ 46 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

40

50

【請求項 49】

R^{13} が、水素である、

請求項 48 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 50】

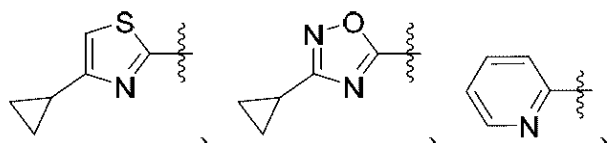
R^{13} が、 C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、イソプロピルなどである、

請求項 48 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 51】

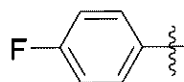
R^{13} が、 CN 、 OH 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、置換されてもよいフェニル、または 1-3 個の独立して N 、 O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリールであり、置換される場合、置換されてもよいフェニルまたは 5 または 6 員ヘテロアリールが 1-3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、 F または Cl ）、 OH 、 CN 、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および／またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチニルなどを含む）からなる群より選ばれ、例えば、 R^{13} が、 OH 、メトキシ、シクロプロピル、フェニル、

10



20

または



である、

請求項 48 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

30

【請求項 52】

R^{30} が、置換されてもよいフェニル、例えば、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、 F 、 Cl または Br ）、 CN 、 OH 、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NRM^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M または SF_5 であり、 R^M が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O 、 S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルである、
請求項 34~51 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

40

【請求項 53】

R^{30} が、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、 F 、 Cl または Br ）、 CN 、 OH 、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、

50

アゼチジニルを含む)であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは3-4員環が、独立して以下からなる群より選ばれる1-3個の置換基で置換され:ハロゲン(好ましくは、FまたはCl)、OH、CN、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、およびFおよび/またはメチルで置換されてもよい3-4員環(シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルを含む)、好ましくは、 $R^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- (シクロプロピル)である、

請求項34~51のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

10

【請求項54】

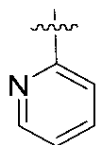
$R^{3,0}$ が、1-3(例えば、1または2)個の $R^{2,2}$ で置換されるフェニルであり、 $R^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 $R^{M,2}$ 、 $OR^{M,2}$ 、 $SR^{M,2}$ または SF_5 であり、 $R^{M,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、

請求項34~51のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

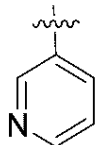
【請求項55】

$R^{3,0}$ が、置換されてもよい5員または6員ヘテロアリール、例えば、1-3(例えば、1または2)個の $R^{2,2}$ で置換されるピリジル(例えば、

20

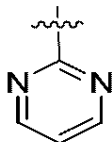


または



30

)またはピリミジル(例えば、



)であり、 $R^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン(例えば、F、ClまたはBr)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M または SF_5 であり、 R^M が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい5または6員ヘテロアリール、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルである、

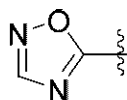
40

50

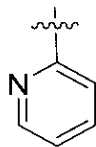
請求項 3 4 ～ 5 1 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

R^{30} が、化合物が許容される場合、1 – 3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、

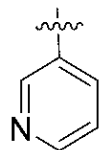


) またはピリジル (例えば、



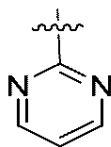
10

または



20

) またはピリミジル (例えば、



30

) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3 – 4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは 3 – 4 員環が、1 – 3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン (好ましくは、F または Cl)、OH、CN、1 – 3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1 – 3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、F および / またはメチルで置換されてもよい 3 – 4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) からなる群より選ばれ、好ましくは、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- (シクロプロピル) である、

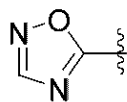
40

請求項 3 4 ～ 5 1 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

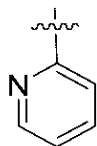
【請求項 5 7】

R^{30} が、化合物が許容される場合、1 – 3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、

50

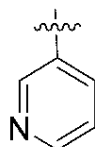


) またはピリジル (例えば、



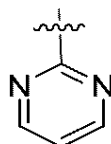
10

または



) またはピリミジル (例えば、

20

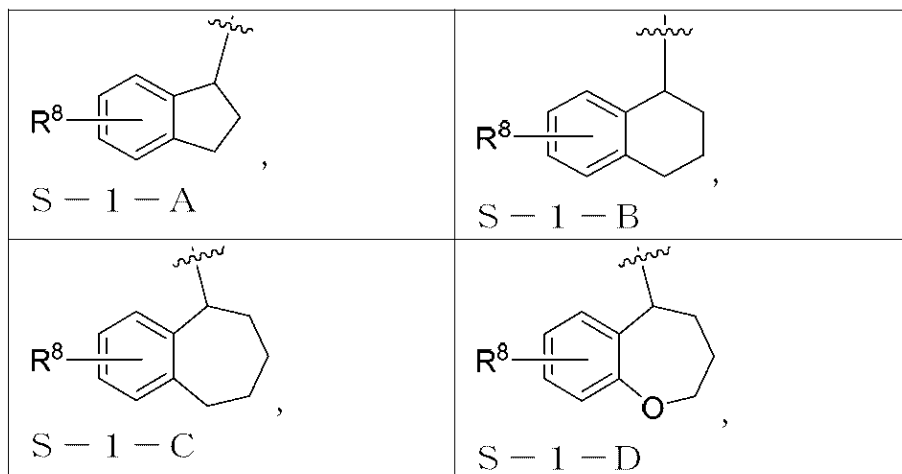


) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、
請求項 34~51 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

30

【請求項 58】

R^{30} が、S-1-A、S-1-B、S-1-C または S-1-D の構造を有し、

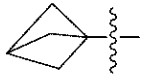


40

R^8 が、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル (例えば、 CH_3 、 CF_3 など)、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ (例えば、 OCH_3 、 OC

50

F₃ など)、SCF₃、SF₅、シクロプロピル、シクロブチル、または

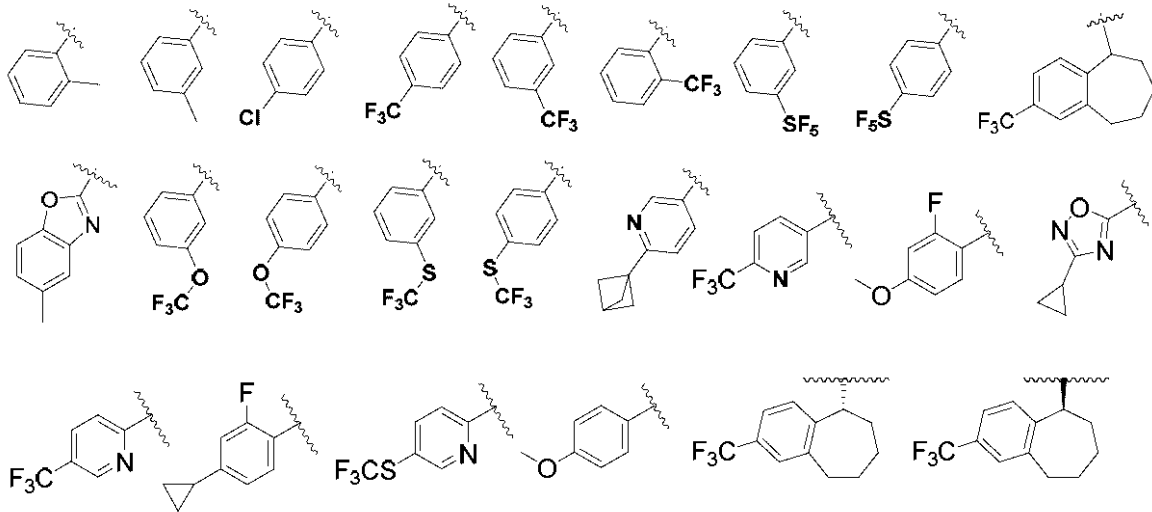


である、

請求項 3 4～5 1 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

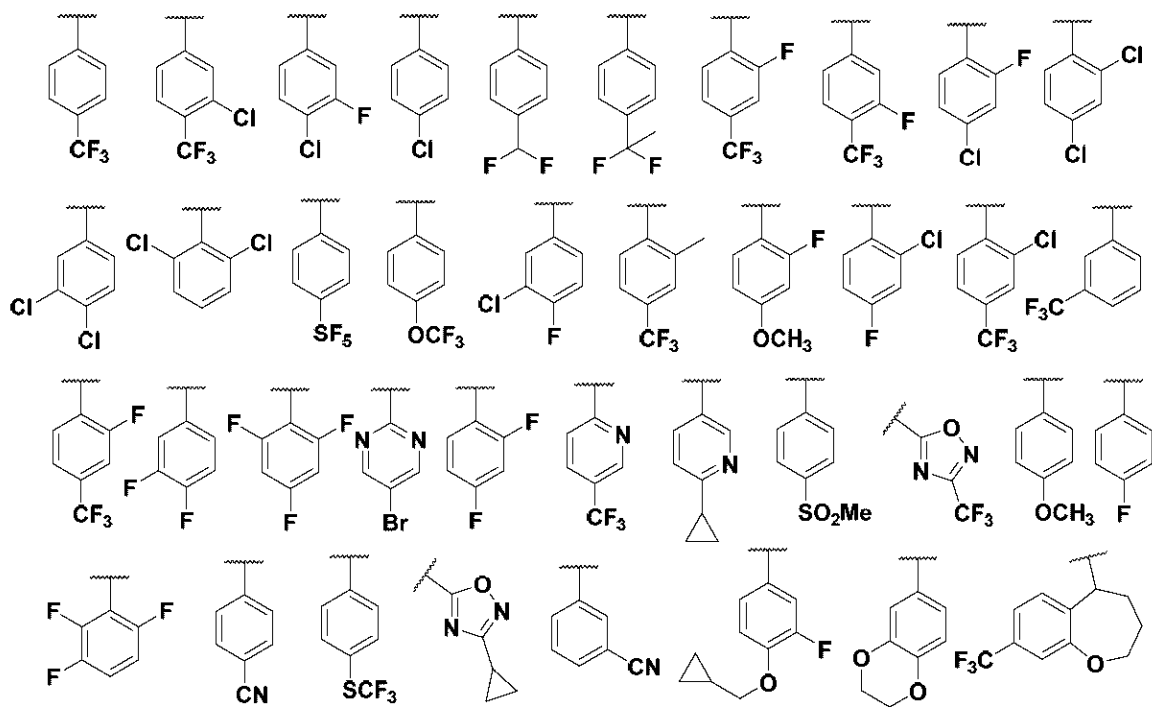
R³⁰ が、以下のものからなる群より選ばれる、



請求項 3 4～5 1 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 0】

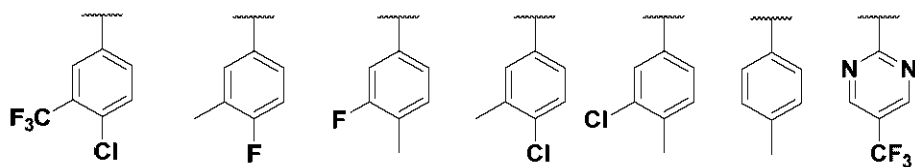
R³⁰ が、以下のものからなる群より選ばれる、



請求項 3 4～5 1 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

R³⁰が、以下のものからなる群より選ばれる、



請求項 3 4～5 1 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

本願の式 I I I - 1、I I I - 2、I I I - 3、I I I - 4、I I I - 5、I I I - 6、I I I - 7、I I I - 8、I I I - 9、I I I - 1 0、I I I - 1 1 または I I I - 1 2 で定義される、例えば、実施形態 A 1～A 3 8 および B 1 - B 4 5 で定義される、化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

番号 1～3 4 7 の化合物または表 A に開示されるいずれかの化合物からなる群より選ばれる化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

請求項 1～6 3 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩と、任意の薬理学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 6 5】

疾患を治療する方法であって、

必要がある被験者に治療有効量の少なくとも一つの請求項 1～6 3 のいずれか記載の化合物あるいは請求項 6 4 記載の医薬組成物を投与することを含み、

前記疾患が、がんまたはウィルス感染である、

方法。

【請求項 6 6】

前記がんが、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、頭頸部がん、リンパ腫、白血病およびメラノーマからなる群より選ばれる、

請求項 6 5 記載の方法。

【請求項 6 7】

被験者に免疫腫瘍薬剤（例えば、本願で記載されるような、例えば、T 細胞活性化を阻害するタンパク質拮抗薬および／または T 細胞活性化を刺激するタンパク質作動薬）を投与することをさらに含み、

好ましくは、前記免疫腫瘍薬剤が、抗 P D - 1、抗 P D - L 1、抗 C T L A - 4 およびその組み合わせからなる群より選ばれる一つまたは複数の抗体である、

請求項 6 5 または 6 6 記載の方法。

【請求項 6 8】

必要がある被験者に治療有効量の少なくとも一つの請求項 1～6 3 のいずれか記載の化合物あるいは請求項 6 4 記載の医薬組成物を投与することを含み、ジアシルグリセロールキナーゼ α (D G K α) およびジアシルグリセロールキナーゼ γ (D G K γ) からなる群より選ばれる少なくとも一つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

【関連出願の相互参照】

本願は、2 0 2 2 年 3 月 3 1 日に提出された国際出願番号 P C T / C N 2 0 2 2 / 0 8 4 3 7 7、および 2 0 2 2 年 9 月 1 5 日に提出された国際出願番号 P C T / C N 2 0 2 2 / 1 1 8 9 3 5 の優先権を要求し、それらのすべての内容は参照によって本文に組み込ま

10

20

30

40

50

れる。

【0002】

様々な実施形態では、本開示は、全体的に、新たな化合物、当該化合物を含む組成物、その製造方法、および、DGKを阻害する、および／または、複数の疾患または病症（例えば、がんまたは感染）を治療するような当該化合物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ジアシルグリセロールキナーゼ（DGKs）は細胞内チェックポイントとして使用されていることが証明された。DGKsの阻害は、T細胞シグナル経路およびT細胞活性化の増強に期待される。例えば、Riese M. J. ら, Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y ら, Nature Immunology, (2006) 12: 1343; Olenchock B. A. ら, (2006) 11: 1174-81) を参照する。DGKa (DGK alpha) およびDGKz (DGK zeta) は、がん免疫療法の標的とされている。DGKa およびDGKz の一つまたは両方の阻害剤として使用する化合物が依然として必要である。

10

【発明の概要】

【0004】

本開示は、部分的に、出願人によるDGKa およびDGKz の一つまたは両方としての阻害剤活性を有する化合物の発見に基づく。様々な実施形態では、本開示は、新たな化合物、その医薬組成物、その製造方法およびその使用方法を提供している。一般的に、本願における化合物が、DGK阻害剤であり、例えば、DGKa および／またはDGKz阻害剤である。本願における化合物および組成物は、様々な疾患または病症、例えば、がんまたはウィルス感染を治療するために使用することができる。

20

【0005】

いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義される式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12の化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、式III-2の化合物は、式III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3aまたはIII-2-F-3bのサブ式の構造を有することで特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式III-3の化合物は、式III-3-Aのサブ式の構造を有するで特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式III-4の化合物は、式III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4fのサブ式の構造を有するで特徴付けられる。いくつかの実施形態では、式III-8の化合物は、式III-8-AまたはIII-8-Bのサブ式の構造を有するで特徴付けられる。いくつかの実施形態では、本開示は、また、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれる化合物、または薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、また、本願の1~347号化合物からなる群より選ばれる化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。

30

40

【0006】

本開示のいくつかの実施形態は、本開示の一つまたは複数の化合物（例えば、以下の式

50

の化合物、式ⅠⅠⅠ-1、ⅠⅠⅠ-2（例えば、ⅠⅠⅠ-2-A、ⅠⅠⅠ-2-B、ⅠⅠⅠ-2-C、ⅠⅠⅠ-2-C-1、ⅠⅠⅠ-2-C-2、ⅠⅠⅠ-2-C-3、ⅠⅠⅠ-2-C-4、ⅠⅠⅠ-2-D、ⅠⅠⅠ-2-D-1、ⅠⅠⅠ-2-D-2、ⅠⅠⅠ-2-D-3、ⅠⅠⅠ-2-D-4、ⅠⅠⅠ-2-E-1、ⅠⅠⅠ-2-E-2、ⅠⅠⅠ-2-E-3、ⅠⅠⅠ-2-E-1a、ⅠⅠⅠ-2-E-2a、ⅠⅠⅠ-2-E-3a、ⅠⅠⅠ-2-E-1b、ⅠⅠⅠ-2-E-2b、ⅠⅠⅠ-2-E-3b、ⅠⅠⅠ-2-F-1a、ⅠⅠⅠ-2-F-1b、ⅠⅠⅠ-2-F-2a、ⅠⅠⅠ-2-F-2b、ⅠⅠⅠ-2-F-3aまたはⅠⅠⅠ-2-F-3b）、ⅠⅠⅠ-3（例えば、ⅠⅠⅠ-3-A）、ⅠⅠⅠ-4（例えば、ⅠⅠⅠ-4-A、ⅠⅠⅠ-4-B、ⅠⅠⅠ-4-C、ⅠⅠⅠ-4-D、ⅠⅠⅠ-4-C-1、ⅠⅠⅠ-4-C-2、ⅠⅠⅠ-4-C-3、ⅠⅠⅠ-4-C-4、ⅠⅠⅠ-4-D-1、ⅠⅠⅠ-4-D-2、ⅠⅠⅠ-4-C-4a、ⅠⅠⅠ-4-C-4b、ⅠⅠⅠ-4-C-4c、ⅠⅠⅠ-4-C-4d、ⅠⅠⅠ-4-C-4eまたはⅠⅠⅠ-4-C-4f）、ⅠⅠⅠ-5、ⅠⅠⅠ-6、ⅠⅠⅠ-7、ⅠⅠⅠ-8（例えば、ⅠⅠⅠ-8-AまたはⅠⅠⅠ-8-B）、ⅠⅠⅠ-9、ⅠⅠⅠ-10、ⅠⅠⅠ-11またはⅠⅠⅠ-12、1～347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩）と、任意の薬理学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物に関する。本願による医薬組成物は、経口投与、非経口投与または吸入などのような様々な投与経路のために調製されることができる。

10

【0007】

いくつかの実施形態は、DGKa、DGKz、またはDGKaおよびDGKzの両方の活性に関連する疾患または病症の治療方法に関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、必要がある対象に治療有効量の本開示の化合物（例えば、以下の式の化合物、式ⅠⅠⅠ-1、ⅠⅠⅠ-2（例えば、ⅠⅠⅠ-2-A、ⅠⅠⅠ-2-B、ⅠⅠⅠ-2-C、ⅠⅠⅠ-2-C-1、ⅠⅠⅠ-2-C-2、ⅠⅠⅠ-2-C-3、ⅠⅠⅠ-2-C-4、ⅠⅠⅠ-2-D、ⅠⅠⅠ-2-D-1、ⅠⅠⅠ-2-D-2、ⅠⅠⅠ-2-D-3、ⅠⅠⅠ-2-D-4、ⅠⅠⅠ-2-E-1、ⅠⅠⅠ-2-E-2、ⅠⅠⅠ-2-E-3、ⅠⅠⅠ-2-E-1a、ⅠⅠⅠ-2-E-2a、ⅠⅠⅠ-2-E-3a、ⅠⅠⅠ-2-E-1b、ⅠⅠⅠ-2-E-2b、ⅠⅠⅠ-2-E-3b、ⅠⅠⅠ-2-F-1a、ⅠⅠⅠ-2-F-1b、ⅠⅠⅠ-2-F-2a、ⅠⅠⅠ-2-F-2b、ⅠⅠⅠ-2-F-3aまたはⅠⅠⅠ-2-F-3b）、ⅠⅠⅠ-3（例えば、ⅠⅠⅠ-3-A）、ⅠⅠⅠ-4（例えば、ⅠⅠⅠ-4-A、ⅠⅠⅠ-4-B、ⅠⅠⅠ-4-C、ⅠⅠⅠ-4-D、ⅠⅠⅠ-4-C-1、ⅠⅠⅠ-4-C-2、ⅠⅠⅠ-4-C-3、ⅠⅠⅠ-4-C-4、ⅠⅠⅠ-4-D-1、ⅠⅠⅠ-4-D-2、ⅠⅠⅠ-4-C-4a、ⅠⅠⅠ-4-C-4b、ⅠⅠⅠ-4-C-4c、ⅠⅠⅠ-4-C-4d、ⅠⅠⅠ-4-C-4eまたはⅠⅠⅠ-4-C-4f）、ⅠⅠⅠ-5、ⅠⅠⅠ-6、ⅠⅠⅠ-7、ⅠⅠⅠ-8（例えば、ⅠⅠⅠ-8-AまたはⅠⅠⅠ-8-B）、ⅠⅠⅠ-9、ⅠⅠⅠ-10、ⅠⅠⅠ-11またはⅠⅠⅠ-12、1～347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩）または治療有効量の本願による医薬組成物を投与することを含む。前記方法により治療するのに適するDGKa、DGKz、またはDGKaおよびDGKzの両方の活性に関連する疾患または病症は、本願による疾患または病症を含む。

20

30

40

【0008】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法を提供している。いくつかの実施形態では、当該方法は、必要がある被験者に治療有効量の本開示の化合物（例えば、以下の式の化合物、式ⅠⅠⅠ-1、ⅠⅠⅠ-2（例えば、ⅠⅠⅠ-2-A、ⅠⅠⅠ-2-B、ⅠⅠⅠ-2-C、ⅠⅠⅠ-2-C-1、ⅠⅠⅠ-2-C-2、ⅠⅠⅠ-2-C-3、ⅠⅠⅠ-2-C-4、ⅠⅠⅠ-2-D、ⅠⅠⅠ-2-D-1、ⅠⅠⅠ-2-D-2、ⅠⅠⅠ-2-D-3、ⅠⅠⅠ-2-D-4、ⅠⅠⅠ-2-E-1、ⅠⅠⅠ-2-E-2、ⅠⅠⅠ-2-E-3、ⅠⅠⅠ-2-E-1a、ⅠⅠⅠ-2-E-2a、ⅠⅠⅠ-2-E-3a、ⅠⅠⅠ-2-E-1b、ⅠⅠⅠ-2-E-2b、ⅠⅠⅠ-2-E-3b、ⅠⅠⅠ-2-F-1a、

50

III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3aまたはIII-2-F-3b)、III-3(例えば、III-3-A)、III-4(例えば、III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例えば、III-8-AまたはIII-8-B)、III-9、III-10、III-11またはIII-12、1~347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩)または治療有効量の本願による医薬組成物を投与することを含む。様々な実施形態では、前記がんは、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、頭頸部がん、リンパ腫、白血病および/またはメラノーマであってもよい。

10

【0009】

いくつかの実施形態では、ウィルス感染の治療方法を提供している。いくつかの実施形態では、当該方法は、必要がある被験者に治療有効量の本開示の化合物(例えば、以下の式の化合物、式III-1、III-2(例えば、III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3aまたはIII-2-F-3b)、III-3(例えば、III-3-A)、III-4(例えば、III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例えば、III-8-AまたはIII-8-B)、III-9、III-10、III-11またはIII-12、1~347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩)または治療有効量の本願による医薬組成物を投与することを含む。

20

30

【0010】

本願の前記方法における投与は、いずれかの特定の投与経路に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、投与は、経口、鼻腔、経皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹膜内、皮下、筋内、静脈内、直腸、胸膜内、鞘内、腸外投与であってもよい。

【0011】

本開示の化合物は単剤治療または併用治療として用いることができる。いくつかの実施形態では、併用治療は、標的治療剤、化学療法薬、治療性抗体、放射線治療、細胞療法および/または免疫療法で対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、併用治療は、本願の免疫腫瘍薬を用いて対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、併用治療は、1つまたは複数の追加抗ウイルス薬で対象を治療することを含む。

40

【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の例示的に挙げられる実施形態1~49を提供する。

実施形態1. 式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12の化合物、またはその薬理学的に許容される塩:

50

式III-1	式III-2	式III-3
式III-4	式III-5	式III-6
式III-7	式III-8	式III-9
式III-10	式III-11	式III-12

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 R^A 、 OR^A 、 $NH(R^A)$ 、 $N(R^A)_2$ 、 $COOR^A$ 、 $CONH(R^A)$ 、 $CON(R^A)_2$ 、 SR^A 、 SOR^A 、 SO_2R^A または $P(O)(R^A)_2$ であり、 R^A が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリアル、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルであり；

R^2 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 R^B

、 OR^B 、 $NH(R^B)$ または $N(R^B)_2$ であり、 R^B が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり；

R^3 が、水素、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されてもよい 3-7 員環、例えば、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリル（例えば、飽和 4-7 員ヘテロシクリル）であり；

J が、O、CO、 SO_2 、 NR^{15} または置換されてもよいメチレンであり；

W が、非存在、または $(W^1)_p$ であり、p が、1、2 または 3 であり、 W^1 が、表すたびに、それぞれ独立して、 $C(O)$ 、 NR^{15} 、 SO_2 、O または置換されてもよいメチレンであり、ただし、 W^1 の一つ以下の例が、 $C(O)$ 、 NR^{15} 、 SO_2 または O であり；

R^{15} が、表すたびに、それぞれ独立して、水素、置換されてもよい C_{1-6} アルキル、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されてもよい 3-6 員環、または窒素保護基であり；

X が、N または CR^5 であり、 R^5 が、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、 $NH(R^C)$ 、 $N(R^C)_2$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH(R^C)$ 、 $CON(R^C)_2$ 、 OR^C 、または $COOR^C$ であり、 R^C が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり；

U が、N または CR^6 であり、 R^6 が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D 、または $P(O)(R^D)_2$ であり、 R^D が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリアル、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり；

Y が、N または CR^7 であり、 R^7 が、水素、F、Cl、CN、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキルであり；

Z が、 $C(O)$ 、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=N-O-(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ 、 $C(=N-NH_2)$ 、 $C(=N-NH-(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ 、 $C(=N-N(C_{1-4} \text{ アルキル})(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ 、 SO 、 SO_2 、 $S(O)(=NH)$ または $S(O)(=N-(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ であり；

環 C が、5 員または 6 員環であり、好ましくは、2-3 個の環形成複素原子を有する 5 員または 6 員環ヘテロアリアル、例えば、2-3 個の環形成窒素原子を有する 5 員ヘテロアリアル、例えば、イミダゾール環またはトリアゾール環であり、式 III-8 において、環 C と隣接する環が二つの環形成原子を共有し；

L^1 が、置換されてもよい 4-12 員環であり、好ましくは、一つまたは複数の環および 1-4 個のそれぞれ独立して O、N または S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 4-12 員ヘテロシクリレン、または $-N(R^E)-$ であり、 R^E が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-7 員環であり；

L^2 が、非存在、O、NH、 $-N(R^{E2})-$ 、 $C(O)$ 、 SO_2 、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン、置換されてもよい C_{2-4} アルケニレン、置換されてもよい C_{1-4} アルキニレン、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン、または置換されてもよい 3-7 員環であり、 R^{E2} が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-7 員環であり；

R^{30} が、水素、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリアル、または置換されてもよい二つまたはそれ以上の環を有する 8-12 員環であり；

R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、CN、OH、 R^N 、 OR^N 、 NH 、 R^N 、 $N(R^N)_2$ 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ 、または $CON(R^N)_2$

10

20

30

40

50

であり、 R^N が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_1-4 アルキル、置換されてもよい C_2-4 アルケニル、置換されてもよい C_2-4 アルキニル、または置換されてもよい3-7員環、例えば、置換されてもよい C_3-6 シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい4-7員ヘテロシクリル、または置換されてもよい5または6員ヘテロアリールであり；および

n_1 が、0、1、2または3であり、好ましくは、 n_1 が、0または1であり、かつ、 R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_1-3 アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 、または $CH_2NHC(O)OCH_3$ である。

実施形態2． Y が、 N である、実施形態1記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

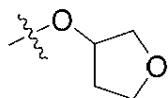
実施形態3． Y が、 CH である、実施形態1記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態4． U が、 N である、実施形態1～3のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態5． U が、 CR^6 である、実施形態1～3のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態6． R^6 が、水素である、実施形態5記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態7． R^6 が、 C_1-4 アルコキシまたは



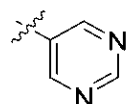
である、実施形態5記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態8．適用される場合、 R^1 が、 CN である、実施形態1～7のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

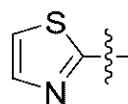
実施形態9．適用される場合、(i) R^1 が、ハロゲン、例えば、 F または Cl であり；
(ii) R^1 が、



であり；(iii) R^1 が、置換されてもよい1-4個の独立して O 、 S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリール、例えば、置換されてもよいピリミジルまたは置換されてもよいチアゾリルであり、例えば、 R^1 が、



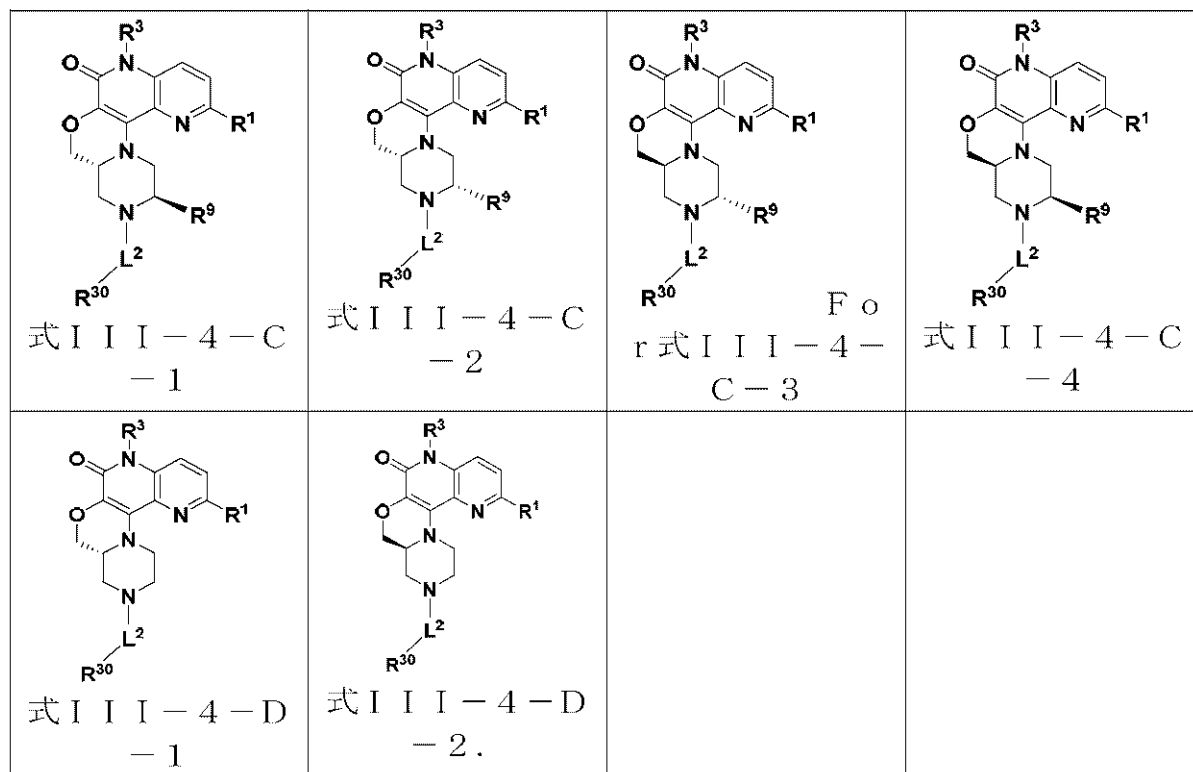
または



であり；あるいは、(iv) R^1 が、 SR^{A1} であり、 R^{A1} が、それぞれ独立して、置

換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 R^1 が、 $SC H_3$ である、実施形態 1 ～ 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 10. 式 III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1 または III-4-D-2 の構造を有することを特徴とする、実施形態 1 の化合物、またはその薬理的に許容される塩。



実施形態 11. R^2 が、水素である、実施形態 1 ～ 9 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 12. (i) R^3 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CH_3 、 CD_3 などであり； (ii) R^3 が、水素であり； (iii) R^3 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_3 、 CH_2CHF_2 などであり；あるいは、(iv) R^3 が、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチルなどである、実施形態 1 ～ 11 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 13. Z が、 $C(O)$ である、実施形態 1 ～ 12 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 14. 適用される場合、 R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、好ましくは、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ である、実施形態 1 ～ 13 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

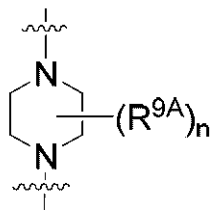
実施形態 15. 適用される場合、 X が、 N である、実施形態 1 ～ 14 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 16. 適用される場合、 X が、 CR^5 であり、 R^5 が、 CN である、実施形態 1 ～ 14 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 17. 適用される場合、 X が、 CR^5 、 R^5 が、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH(R^{C1})$ 、 $CON(R^{C1})_2$ 、または $COOR^{C1}$ であり、 R^{C1} が、表すたびに、

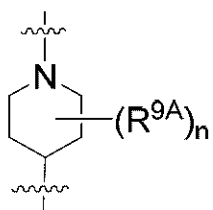
それぞれ独立して、 C_{1-4} アルキル、例えば、メチルである、実施形態1～14のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態18．適用される場合、 L^1 が、



10

または



20

(ピペリジンの二つの連結手の一つであるNまたはCが L^2 に連結してもよい)であり、式中、 n が、0、1、2、3または4であり、および

(1) R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 OH 、 R^N 、 OR^N 、 NHR^N 、 $N(R^N)_2$ 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ または $CON(R^N)_2$ であり、 R^N が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、または置換されてもよい3～7員環、例えば、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい4～7員ヘテロシクリル、または置換されてもよい5または6員ヘテロアリールであり；あるいは

(2) R^{9A} の二つの例が連結して二重結合または3～5員環を形成してもよく、および、 R^{9A} のいずれかの残りの例が(1)で定義される、

30

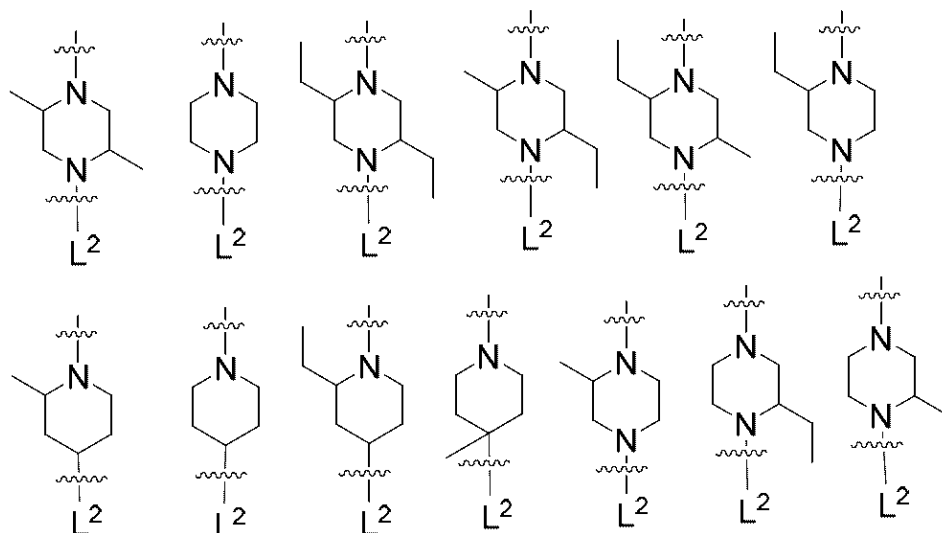
実施形態1～17のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態19． R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2NH_3 、または $CH_2NHC(O)OCH_3$ である、実施形態18記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態20．適用される場合、 L^1 が、以下の項目からなる群より選ばれる（下の連結手であるNまたはCが L^2 に連結する）、実施形態1～17のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

40

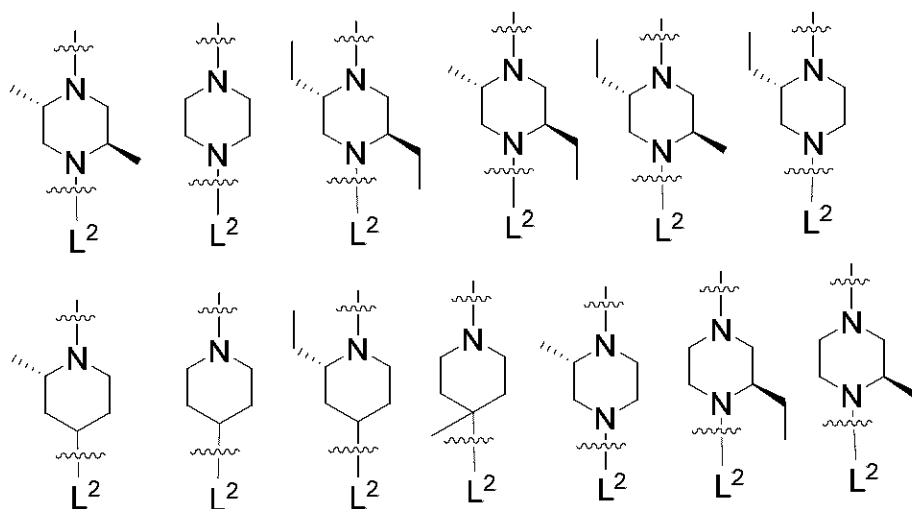
50



10

実施形態 21．適用される場合、 L^1 が、以下の項目からなる群より選ばれる（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）、実施形態 1～17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

20



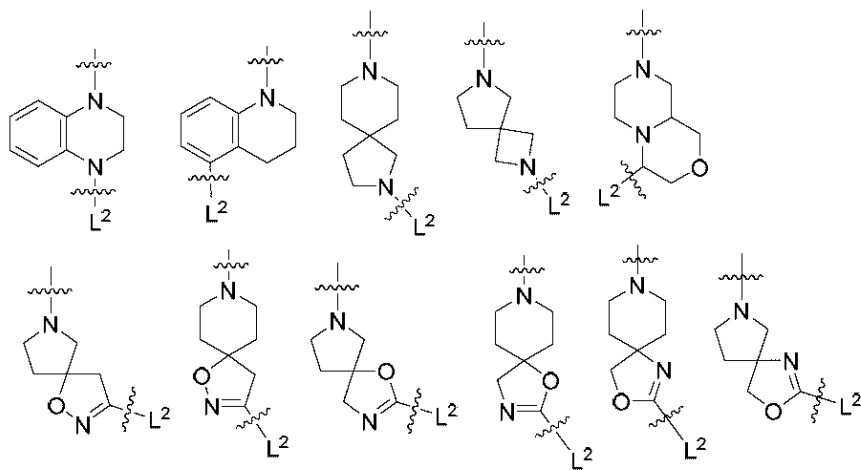
30

実施形態 22．適用される場合、 L^1 が、二つまたはそれ以上の環および 1～4 個のそれぞれ独立して O、N または S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 7～12 員ヘテロシクリンであり、置換される場合、置換基が二つまたはそれ以上の環のいずれかまたは複数に連結してもよい、実施形態 1～17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

40

実施形態 23．適用される場合、 L^1 が、以下の二環系ヘテロシクリンからなる群より選ばれる（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）、実施形態 1～17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

50

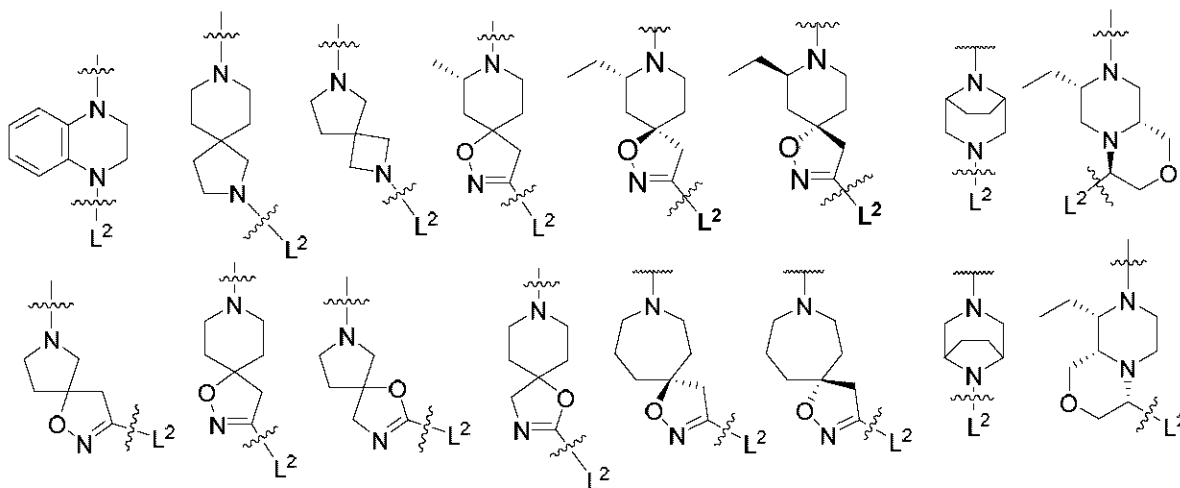


10

20

式中、それぞれの二環系ヘテロシクリレンにおいて、二つの環のそれぞれがいずれも 1 - 3 個の R^{10} で置換されてもよく、 R^{10} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、オキソ（適用される場合）、 R^J 、 OR^J 、CN、 $NH(R^J)$ または $N(R^J)_2$ であり、 R^J が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい $C_1 - 4$ アルキル、置換されてもよい $C_2 - 4$ アルケニル、置換されてもよい $C_2 - 4$ アルキニル、または置換されてもよい 3 - 4 員環である。

実施形態 24. 適用される場合、 L^1 が、以下の二環系ヘテロシクリレンからなる群より選ばれる（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）、実施形態 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。



30

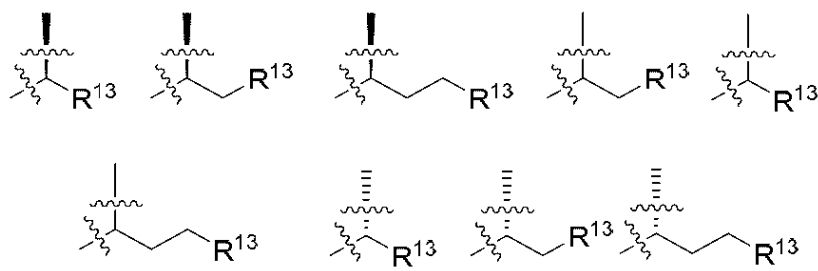
実施形態 25. 適用される場合、 L^1 が、 $-N(C_1 - 4 \text{ アルキル})-$ 、例えば、 $-N(CH_3)-$ である、実施形態 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

40

実施形態 26. L^2 が、非存在である、実施形態 1 ~ 25 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 27. L^2 が、以下の項目からなる群より選ばれる置換されてもよい $C_1 - 4$ アルキレンである、実施形態 1 ~ 25 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

50



10

式中、 R^{13} が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、NH₂、COOH、CONH₂、SO₂NH₂、COR^K、COOR^K、CONH(R^K)、CON(R^K)₂、SO₂R^K、SO₂NH(R^K)、SO₂N(R^K)₂、R^K、OR^K、NH(R^K)、N(R^K)₂、SR^K、SOR^K、SO₂R^KまたはP(O)(R^K)₂からなる群より選ばれ、R^Kが、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよいC₁–4アルキル、置換されてもよいC₂–4アルケニル、置換されてもよいC₂–4アルキニル、置換されてもよいC₁–4ヘテロアルキル、置換されてもよいC₃–6シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい1–4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリール、または置換されてもよい4–7員ヘテロシクリル、置換される場合、置換されてもよいC₁–4アルキル、C₂–4アルケニル、C₂–4アルキニル、C₁–4ヘテロアルキル、C₃–6シクロアルキル、フェニル、5または6員ヘテロアリール、または4–7員ヘテロシクリルが1–3個の独立して以下からなる群より選ばれる置換基で置換される：ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、OH、CN、1–3個のFで置換されてもよいC₁–4アルキル、1–3個のFで置換されてもよいC₁–4ヘテロアルキル、およびFおよび／またはメチルで置換されてもよい3–4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）である。

20

実施形態28. R^{13} が、水素である、実施形態27記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

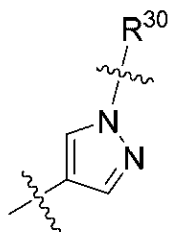
実施形態29. R^{13} が、CN、OH、COOH、CONH₂、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよい1–3個の独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリールであり、置換される場合、置換されてもよいフェニルまたは5または6員ヘテロアリールが、独立してハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、OH、CN、1–3個のFで置換されてもよいC₁–4アルキル、1–3個のFで置換されてもよいC₁–4ヘテロアルキル、およびFおよび／またはメチルで置換されてもよい3–4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）からなる群より選ばれる1–3個の置換基で置換される、実施形態27記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

30

実施形態30. L^2 が、OまたはC(O)である、実施形態1～25のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

40

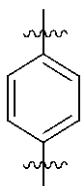
実施形態31. L^2 が、置換されてもよい5または6員ヘテロアリーレン、例えば、



50

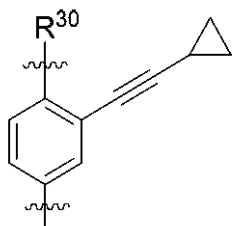
である、実施形態 1 ～ 25 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 32. 適用される場合、 L^1 が、 $-N(R^E)-$ であり、 L^2 が、置換されてもよいフェニレン、例えば、



10

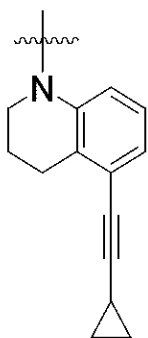
または



20

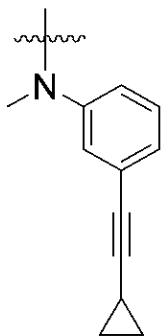
であり、 R^{30} が、水素である、実施形態 1 ～ 17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 33. 適用される場合、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって、



30

または



40

である、実施形態 1 ～ 17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 34. R^{30} が、置換されてもよいフェニル、例えば、1-3 (例えば、1 また

50

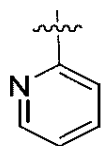
は 2) 個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M または SF_5 であり、 R^M が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルである、実施形態 1~31 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 35. R^{30} が、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは 3-4 員環が、独立して以下からなる群より選ばれる 1-3 個の置換基で置換される：ハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、F および / またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）、

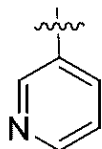
実施形態 34 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 36. R^{30} が、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、実施形態 34 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

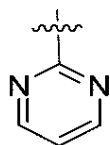
実施形態 37. R^{30} が、置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール、例えば、1-3（例えば、1 または 2）個の R^{22} で置換されるピリジル（例えば、



または

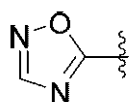


) またはピリミジル（例えば、

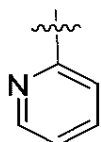


）であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M または SF_5 であり、 R^M が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリール、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルである、実施形態1~31のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

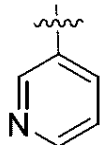
実施形態38. R^{30} が、化合物が許容される場合、1-3（例えば、1または2）個の R^{22} で置換される5員ヘテロアリール（例えば、



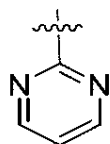
）またはピリジル（例えば、



または



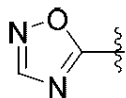
）またはピリミジル（例えば、



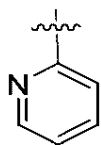
）であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは3-4員環が、独立して以下からなる群より選ばれる1-3個の置換基で置換される：ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、OH、CN、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、Fおよび／またはメチルで置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）、

実施形態 37 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 39. R^{30} が、化合物が許容される場合、1-3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、

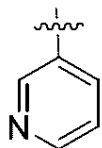


) またはピリジル (例えば、



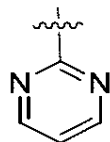
10

または



20

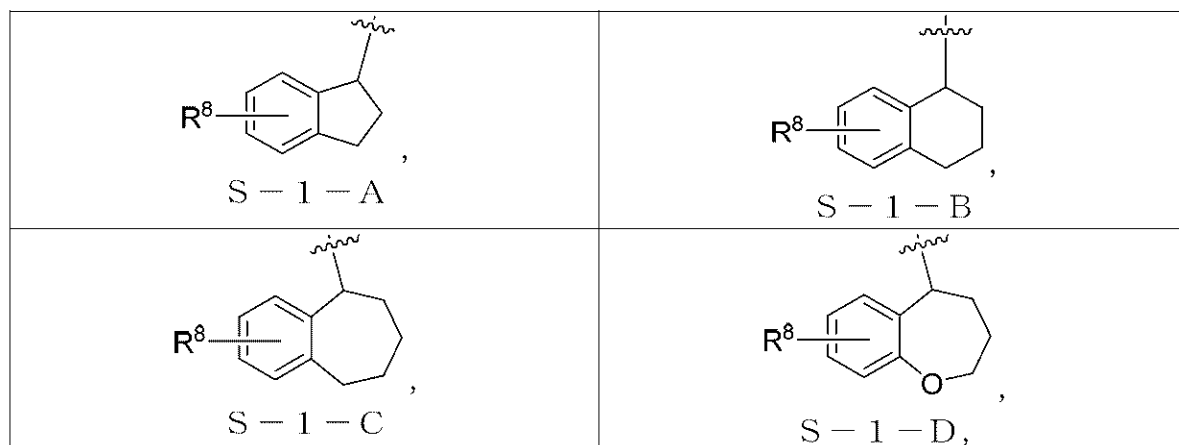
) またはピリミジル (例えば、



) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、実施形態 37 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

30

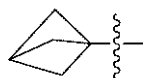
実施形態 40. R^{30} が、S-1-A、S-1-B、S-1-C または S-1-D の構造を有する、実施形態 1~31 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。



40

50

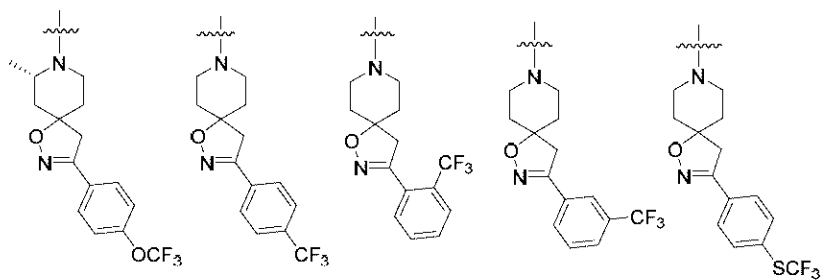
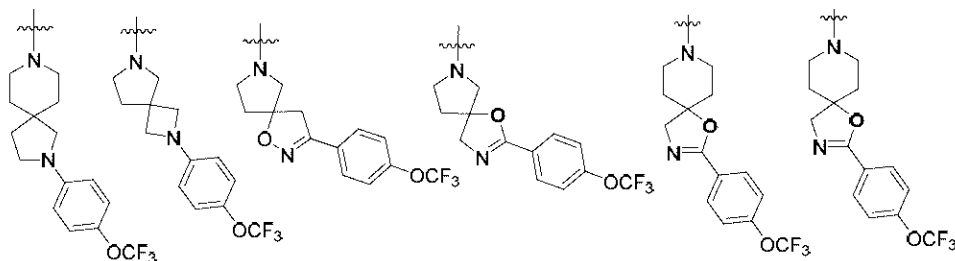
式中、 R^8 が、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、 CH_3 、 CF_3 など）、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など）、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチル、または



である。

実施形態41. L^1 、 L^2 、および R^{30} が、一緒になって（即ち、 $L^1-L^2-R^{30}$ ）以下からなる群より選ばれ、

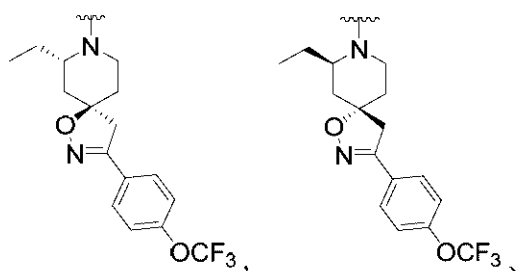
10



20

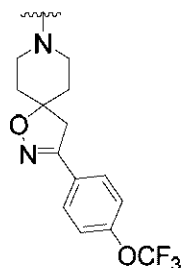
あるいは、 $L^1-L^2-R^{30}$ が、

30



または

40

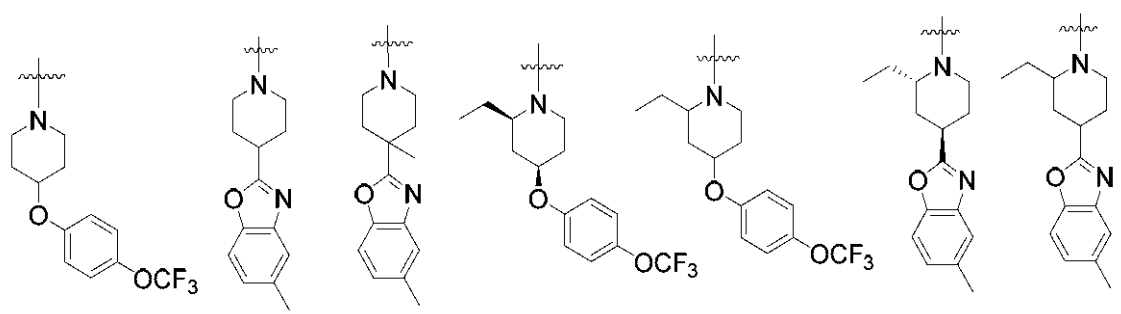


からなる群より選ばれる、

実施形態1～17のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

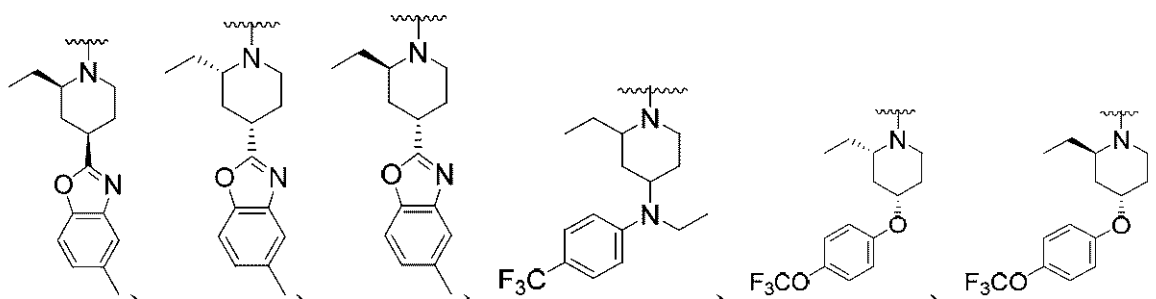
50

実施形態 42. L^1 、 L^2 、および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれ、



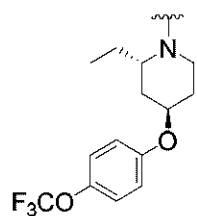
10

あるいは、 $L^1 - L^2 - R^{30}$ が、



20

または



30

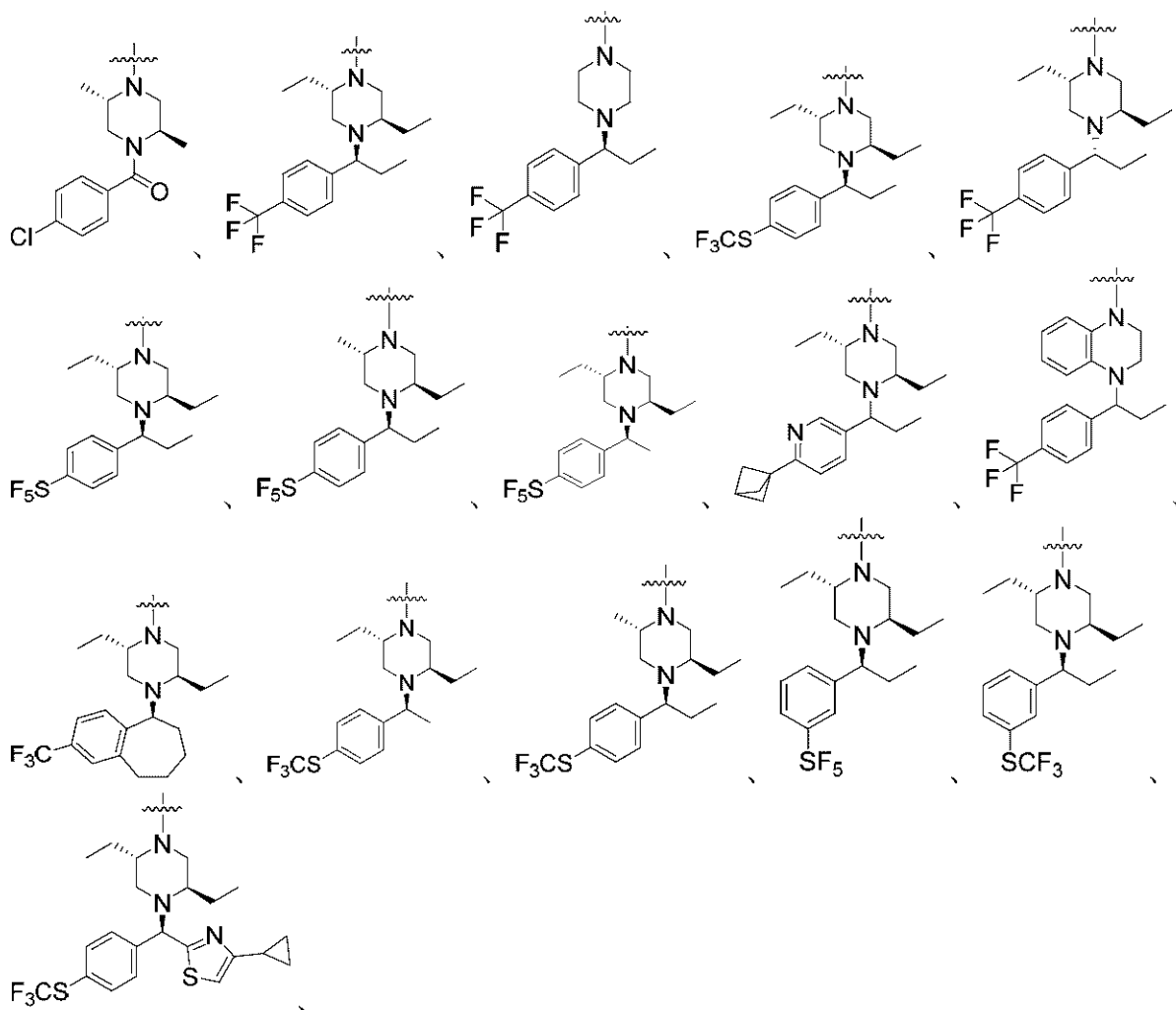
からなる群より選ばれる、

実施形態 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 43. L^1 、 L^2 、および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれ、

40

50

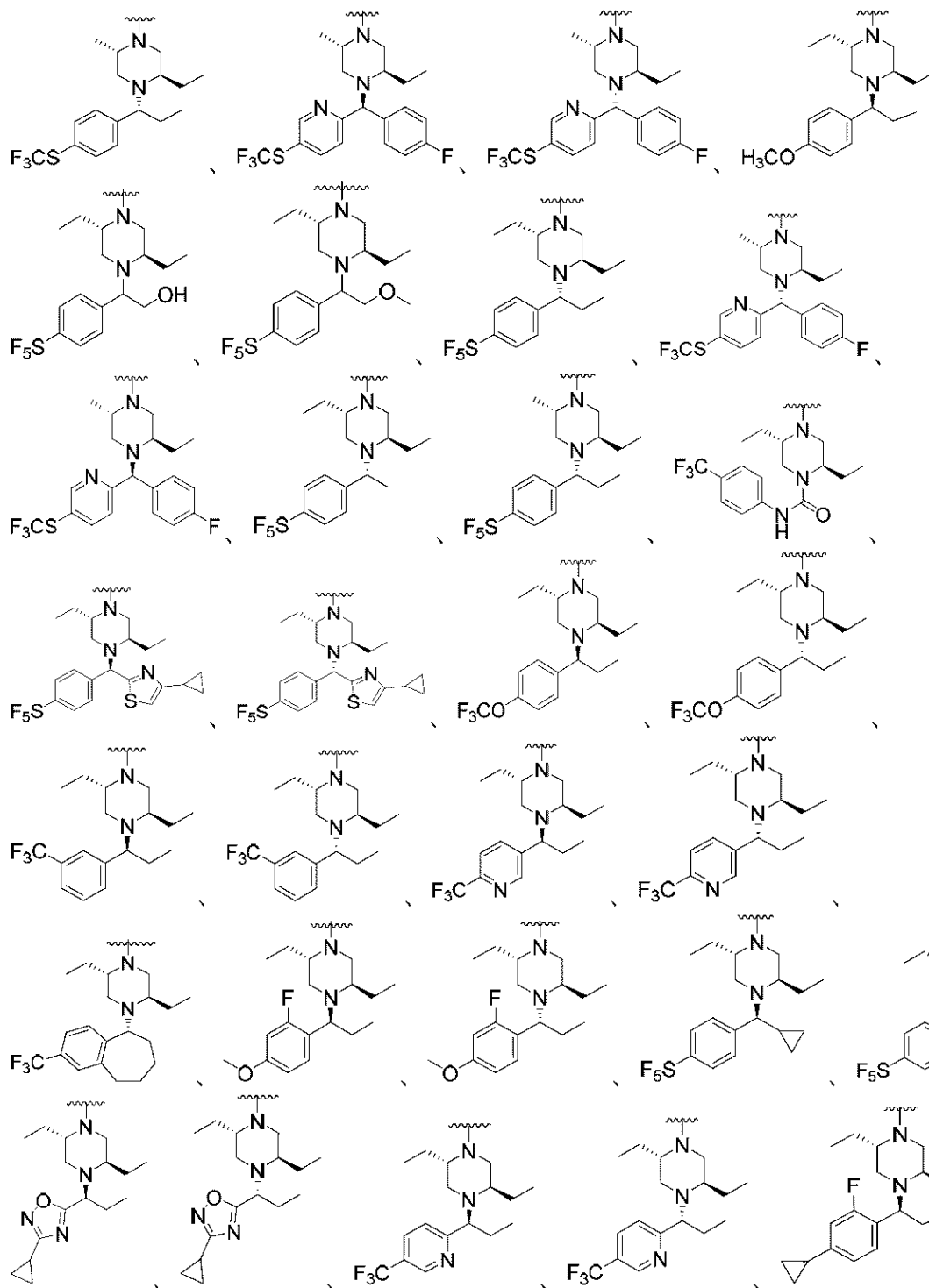


あるいは、 $L^1 - L^2 - R^{30}$ が、

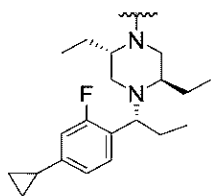
30

40

50



または



からなる群より選ばれ、

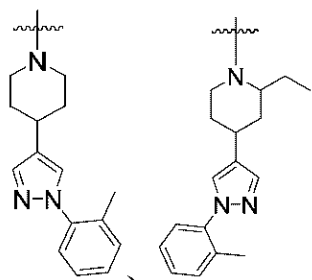
10

20

30

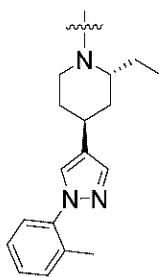
40

あるいは、 L^1 、 L^2 、および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれ、



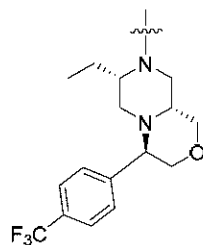
10

または



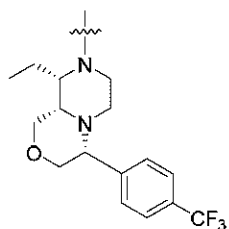
20

あるいは、 L^1 、 L^2 、および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれ、



30

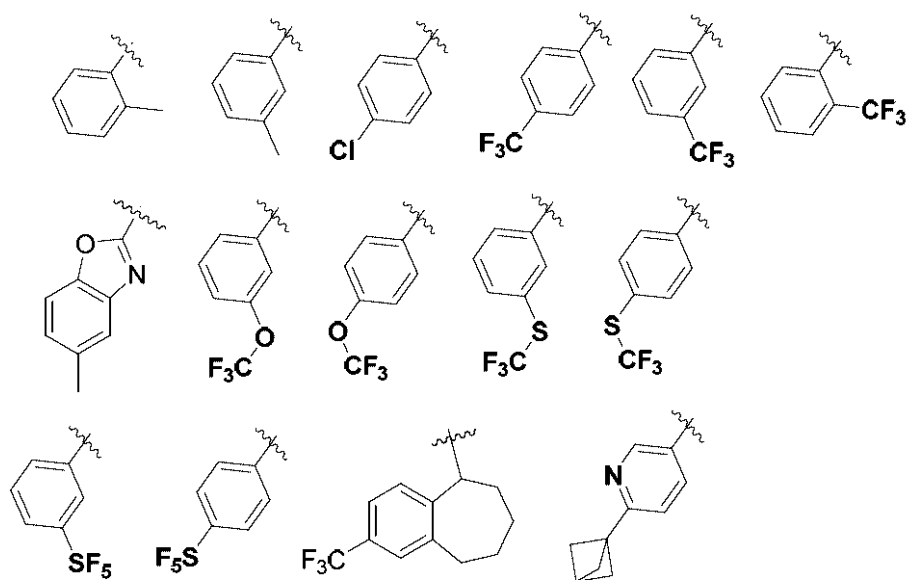
または



40

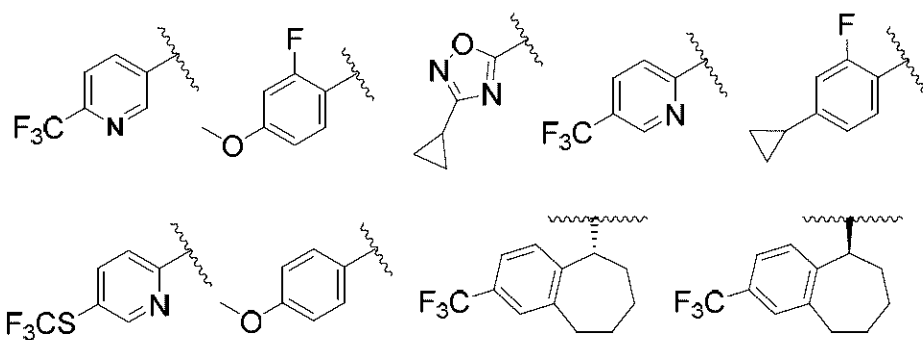
実施形態 1 ～ 17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。
実施形態 44. R^{30} が、以下の項目からなる群より選ばれ、

50



10

あるいは、 R^{30} が、



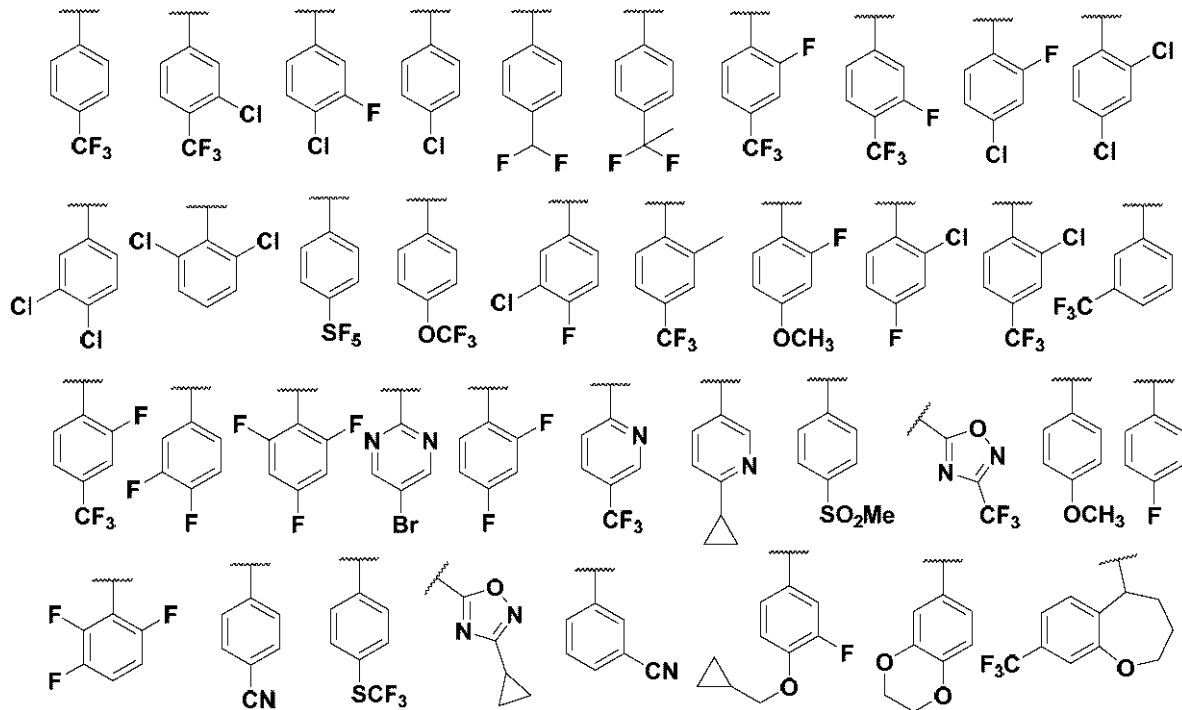
20

からなる群より選ばれ、
あるいは、 R^{30} が、

30

40

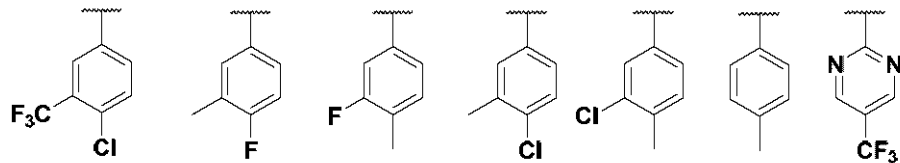
50



10

20

からなる群より選ばれ、
あるいは、R³⁰が、



30

からなる群より選ばれる、

実施形態 1～31 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 45. 化合物 1～347 号または表 A に開示されるいずれかの化合物からなる群より選ばれる、化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 46. 実施形態 1～45 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩と、任意の薬理学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

実施形態 47. 必要がある被験者に治療有効量の少なくとも一つの実施形態 1～45 のいずれか記載の化合物を投与することを含み、前記疾患が、がんまたはウィルス感染である、疾患を治療する方法。

実施形態 48. 前記がんが、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、頭頸部がん、リンパ腫、白血病およびメラノーマからなる群より選ばれる、実施形態 47 記載の方法。

40

実施形態 49. 必要がある被験者に治療有効の量実施形態 1～45 のいずれか記載の少なくとも一つの化合物を投与することを含み、ジアシルグリセロールキナーゼ α (DGKα) およびジアシルグリセロールキナーゼ ζ (DGKζ) からなる群より選ばれる少なくとも一つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する方法。

【0013】

なお、以上の簡単な説明および以下の詳細な説明は、いずれも例示的かつ説明的なものであり、本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0014】

50

【図 1】 M C 3 8 同族体遺伝子腫瘍モデルにおいて、化合物 6 7 (c p d 6 7) を単一試薬として、抗マウス P D - 1 抗体 (m P D - 1) と併用による抗腫瘍活性を示している。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5 】

詳細な説明

広義的に、本開示は、D G K (ジアシルグリセロールキナーゼ)、例えば、D G K a および／または D G K z を阻害できる、および／または、本願で記載される様々な疾患または病症、例えば、がんまたは感染の疾患、例えば、ウィルス感染を治療または予防できる、化合物および組成物を提供している。

【 0 0 1 6 】

化合物

本開示のいくつかの実施形態は、新たな化合物に関する。本願における化合物は、一般的に、D G K 阻害剤であってもよく、様々な疾患または病症、例えば、本願で記載するようながんまたはウィルス感染などを治療するために使用することができる。

【 0 0 1 7 】

式 I I I - 1 から I I I - 1 2

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I I I - 1、I I I - 2、I I I - 3、I I I - 4、I I I - 5、I I I - 6、I I I - 7、I I I - 8、I I I - 9、I I I - 1 0、I I I - 1 1 または I I I - 1 2 の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。

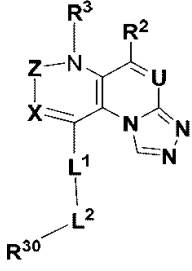
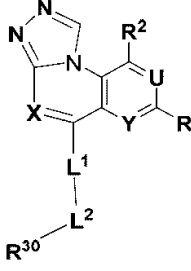
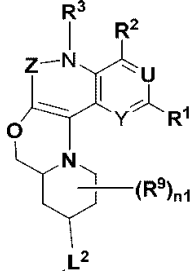
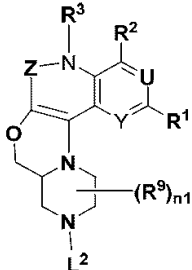
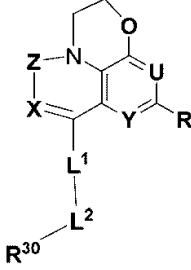
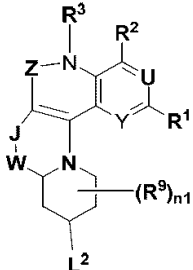
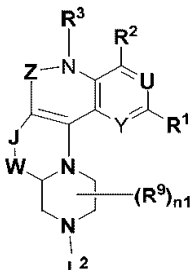
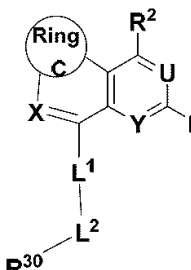
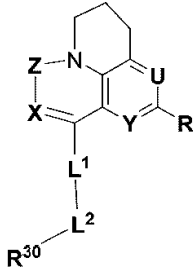
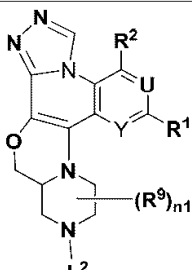
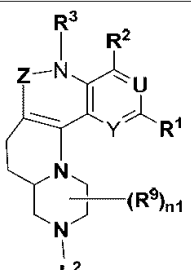
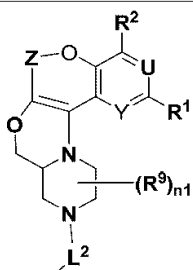
10

20

30

40

50

 式III-1	 式III-2	 式III-3
 式III-4	 式III-5	 式III-6
 式III-7	 式III-8	 式III-9
 式III-10	 式III-11	 式III-12

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 R^A 、 OR^A 、 $NH(R^A)$ 、 $N(R^A)_2$ 、 $COOR^A$ 、 $CONH(R^A)$ 、 $CON(R^A)_2$ 、 SR^A 、 SOR^A 、 SO_2R^A または $P(O)(R^A)_2$ であり、 R^A が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリアル、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルであり；

R^2 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 R^B

、 OR^B 、 $NH(R^B)$ または $N(R^B)_2$ であり、 R^B が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり；

R^3 が、水素、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されてもよい 3-7 員環、例えば、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリル（例えば、飽和 4-7 員ヘテロシクリル）であり；

J が、O、CO、 SO_2 、 NR^{15} または置換されてもよいメチレンであり；

W が、非存在、または $-(W^1)_p-$ であり、p が、1、2 または 3 であり、 W^1 が、表すたびに、それぞれ独立して、 $C(O)$ 、 NR^{15} 、 SO_2 、O または置換されてもよいメチレンであり、ただし、 W^1 の一つ以下の例が、 $C(O)$ 、 NR^{15} 、 SO_2 または O であり；なお、W が、非存在である場合、J を含む環が、5 員環であり；p が、1 である場合、J および W を含む環が、6 員環であり；p が、2 または 3 である場合、J および W を含む環が、それぞれ、7 員環または 8 員環であり；

R^{15} が、表すたびに、それぞれ独立して、水素、置換されてもよい C_{1-6} アルキル、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されてもよい 3-6 員環、または窒素保護基であり；

X が、N または CR^5 であり、 R^5 が、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、 NHR^C 、 $N(R^C)_2$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH(R^C)$ 、 $CON(R^C)_2$ 、 OR^C 、 NO_2 または $COOR^C$ であり、 R^C が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり；

U が、N または CR^6 であり、 R^6 が、水素、ハロゲン（例えば、F、Cl または Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D または $P(O)(R^D)_2$ であり、 R^D が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり；

Y が、N または CR^7 であり、 R^7 が、水素、F、Cl、CN、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキルであり；

Z が、 $C(O)$ 、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=N-O-(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ 、 $C(=N-NH_2)$ 、 $C(=N-NH-(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ 、 $C(=N-N(C_{1-4} \text{ アルキル})(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ 、 SO 、 SO_2 、 $S(O)(=NH)$ または $S(O)(=N-(C_{1-4} \text{ アルキル}))$ であり；

環 C が、5 員または 6 員環であり、好ましくは、2-3 個の環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリールであり、例えば、2-3 環形成窒素原子を有する 5 員ヘテロアリールであり、例えば、イミダゾール環またはトリアゾール環であり、式 III-8 において、環 C と隣接する環が二つの環形成原子を共有し；

L^1 が、置換されてもよい 4-12 員環であり、好ましくは、一つまたは複数の環および 1-4 個のそれぞれ独立して O、N または S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 4-12 員ヘテロシクリレン、または $-N(R^E)-$ であり、 R^E が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-7 員環であり；

L^2 が、非存在、または O、NH、 $-N(R^{E2})-$ 、 $C(O)$ 、 SO_2 、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン、置換されてもよい C_{2-4} アルケニレン、置換されてもよい C_{1-4} アルキニレン、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレンまたは置換されてもよい 3-7 員環であり、 R^{E2} が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-7 員環であり；

R^{30} が、水素、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリールまたは二つまたはそれ以上の環を有する置換されてもよい 8-12 員環であり；

10

20

30

40

50

R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 OH 、 R^N 、 OR^N 、 NH 、 R^N 、 $N(R^N)_2$ 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ または $CON(R^N)_2$ であり、 R^N が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニルまたは置換されてもよい 3-7 員環、例えば、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルまたは置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリールであり；および

n_1 が、0、1、2 または 3 である。

【0018】

本願で使用されるように、特に説明またはその他の方式により文脈から明らかに相反しない限り、「 $x \sim y$ 員環」は、特定の環員数を有するいずれかの環構造を含むと理解され、例えば、このような環が、炭素環、複素環、アリールまたはヘテロアリールであってもよく、単環、二環または二つ以上の環を有してもよく、それぞれの環が、いずれも飽和、部分的に不飽和または芳香的であってもよく、かつ、一つまたは複数の環形成複素原子を含んでもよい。また、適用される場合、このような「 $x \sim y$ 員環」は、一つまたは複数の環形成原子により分子の残りの部分と連絡すると理解されるべきである。

10

【0019】

なお、用語「置換」または「未置換」は、本願による変数と組み合わせて使用される場合、変数と分子の残りの部分との結合を考慮しなく、前記変数が置換するかないかと理解される。例えば、未置換のフェニレンは、分子の残りの部分に連結しているフェニレンの二つの環原子以外、フェニレンのその他の環形成原子が未置換であると理解され、一方、置換のフェニレンにおいては、分子の残りの部分に連結しているフェニレンの二つの環原子以外、少なくとも一個の環形成原子が本願による置換基で置換される。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、式 III-1 から III-12 の化合物は、立体異性体を有してもよい。このような実施形態では、式 III-1 から III-12 の化合物は、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体および／または幾何異性体（適用される場合）または立体異性体の混合物（ラセミ混合物および一つまたは複数の立体異性体が豊富である混合物を含む）の形式として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用される場合、式 III-1 から III-12 の化合物は、1 ペアのエナンチオマーの任意の比例の混合物として存在することができ、比例が 1:1 のラセミ混合体を含む。いくつかの実施形態では、適用される場合、式 III-1 から III-12 の化合物は、基本的にその他のエナンチオマーを含まない（例えば、重量で、HPLC または SF-C 面積で、または両方で、20% 未満、10% 未満、5% 未満、1% 未満、または検出不可の量で含有する）単離または豊富の単一のエナンチオマーとして存在することができ。

30

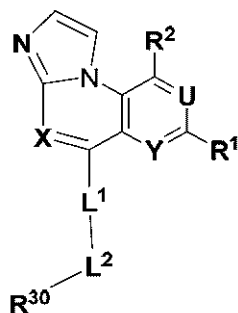
【0021】

いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 III-1 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 III-2 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 III-3 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 III-4 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 III-5 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 III-6 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 III-7 の構造を有す

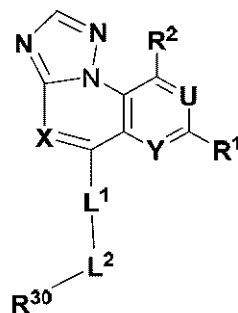
40

50

る化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 I I I - 8 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、式 I I I - 8 の化合物は、式 I I I - 8 - A または式 I I I - 8 - B 構造を有するように示される。



式 I I I - 8 - A、



式 I I I - 8 - B、

式中、変数 R^1 、 R^2 、 U 、 X 、 Y 、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、本願で定義され、例えば、以下で挙げられる実施形態 A 2 - A 3 6 で式 I I I - 2 と組み合わせて記載されるものである。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 I I I - 9 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 I I I - 10 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 I I I - 11 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。いくつかの実施形態では、本開示は、本願で定義されるおよび好ましいとされる変数を有する、式 I I I - 12 の構造を有する化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。

【0022】

なお、本願で記載される式 I I I - 1 から I I I - 12 のいずれかの変数の定義および好ましい定義は、サブ式における具体的に定義されないまたは矛盾しない限り、そのいずれかのサブ式における対応する変数にも適用する。例えば、本願で記載される式 I I I - 2 における変数の定義および好ましい定義は、サブ式における具体的に定義されないまたは矛盾しない限り、本願のサブ式における対応する変数にも適用され、例えば、式 I I I - 2 - A、I I I - 2 - B、I I I - 2 - C、I I I - 2 - C - 1、I I I - 2 - C - 2、I I I - 2 - C - 3、I I I - 2 - C - 4、I I I - 2 - D、I I I - 2 - D - 1、I I I - 2 - D - 2、I I I - 2 - D - 3、I I I - 2 - D - 4、I I I - 2 - E - 1、I I I - 2 - E - 2、I I I - 2 - E - 3、I I I - 2 - E - 1 a、I I I - 2 - E - 2 a、I I I - 2 - E - 3 a、I I I - 2 - E - 1 b、I I I - 2 - E - 2 b、I I I - 2 - E - 3 b、I I I - 2 - F - 1 a、I I I - 2 - F - 1 b、I I I - 2 - F - 2 a、I I I - 2 - F - 2 b、I I I - 2 - F - 3 a または I I I - 2 - F - 3 b にも適用される。同じように、本願で記載される式 I I I - 4 における変数の定義および好ましい定義は、サブ式における具体的に定義されないまたは矛盾しない限り、本願のサブ式における対応する置換基にも適用され、例えば、I I I - 4 - A、I I I - 4 - B、I I I - 4 - C、I I I - 4 - D、I I I - 4 - C - 1、I I I - 4 - C - 2、I I I - 4 - C - 3、I I I - 4 - C - 4、I I I - 4 - D - 1、I I I - 4 - D - 2、I I I - 4 - C - 4 a、I I I - 4 - C - 4 b、I I I - 4 - C - 4 c、I I I - 4 - C - 4 d、I I I - 4 - C - 4 e または I I I - 4 - C - 4 f にも適用される。

【0023】

一般的に、式 I I I - 2、I I I - 3、I I I - 4、I I I - 5、I I I - 6、I I I

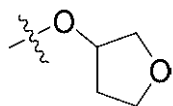
－ 7、Ⅲ－ 8、Ⅲ－ 9、Ⅲ－ 10、Ⅲ－ 11またはⅢ－ 12において、Yが、Nである。

【 0 0 2 4 】

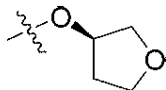
いくつかの実施形態では、式Ⅲ－ 2、Ⅲ－ 3、Ⅲ－ 4、Ⅲ－ 5、Ⅲ－ 6、Ⅲ－ 7、Ⅲ－ 8、Ⅲ－ 9、Ⅲ－ 10、Ⅲ－ 11またはⅢ－ 12において、Yが、 CR^7 であり、 R^7 が、水素、F、Cl、CN、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Yが、CHである。

【 0 0 2 5 】

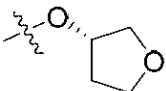
一般的に、式Ⅲ－ 1、Ⅲ－ 2、Ⅲ－ 3、Ⅲ－ 4、Ⅲ－ 5、Ⅲ－ 6、Ⅲ－ 7、Ⅲ－ 8、Ⅲ－ 9、Ⅲ－ 10、Ⅲ－ 11またはⅢ－ 12におけるUが、 CR^6 であり、 R^6 が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、COOH、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D または $P(O)(R^D)_2$ であり、 R^D が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい1－ 4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリール、または置換されてもよい4－ 7員ヘテロシクリルである。いくつかの好ましい実施形態では、 R^6 が、水素であり、即ち、Uが、CHである。いくつかの実施形態では、 R^6 が、ハロゲン、例えば、FまたはClであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^6 が、 OR^D であってもよく、 R^D が、本願で定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、 R^6 が、 OR^{D1} であってもよく、 R^{D1} が、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい1または2個の独立してO、NおよびSからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する4－ 7員ヘテロシクリルであり；置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは4－ 7員ヘテロシクリルが、一つまたは複数の（例えば、1－ 3個の）置換基で置換されてもよく、例えば、それぞれの置換基が、独立してハロゲン（例えば、F）、OH、CN、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 が、 C_{1-4} アルコキシであってもよい。いくつかの具体的な実施形態では、 R^6 が、



であってもよい。いくつかの具体的な実施形態では、 R^6 が、



であってもよい。いくつかの具体的な実施形態では、 R^6 が、



であってもよい。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、式Ⅲ－ 1、Ⅲ－ 2、Ⅲ－ 3、Ⅲ－ 4、Ⅲ

I-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、Uが、Nである。

【0027】

式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12について、複数の基が、 R^1 として適する。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 が、OH、COOH、CONH₂、NH₂、 R^A 、OR^A、COOR^A、NH(R^A)、N(R^A)₂、CONH(R^A)、CON(R^A)₂、SR^A、SOR^A、SO₂R^AまたはP(O)(R^A)₂であってもよく、 R^A が、本願で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、 R^A が、表すたびに、置換されてもよいC₁₋₄アルキルであってもよい。

10

【0028】

いくつかの好ましい実施形態では、式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 R^1 が、CNである。

【0029】

いくつかの好ましい実施形態では、式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7におけるR¹、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 R^1 が、ハロゲンであり、好ましくは、FまたはClである。

【0030】

20

いくつかの実施形態では、式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 R^1 が、C₂₋₃アルキニル、例えば、

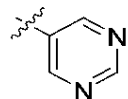


である。

【0031】

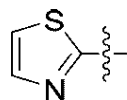
いくつかの実施形態では、式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 R^1 が、1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる複素原子を有する置換されてもよい5または6員ヘテロアリアルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 が、置換されてもよいピリミジルまたは置換されてもよいチアゾリルであってもよく、例えば、 R^1 が、

30



または

40



である。

【0032】

いくつかの実施形態では、式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 R^1 が、SR^Aであり、 R^A が、本願で定義されたとおりである。例

50

例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 が、 SR^{A1} であってもよく、 R^{A1} が、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 R^1 が、それぞれ独立して、 SCH_3 である。その他の適する R^1 が、本願で記載されるとおりである。

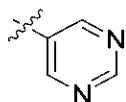
【0033】

いくつかの実施形態、式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 R^1 が、(i) R^1 が、ハロゲン、例えば、FまたはClであり；(ii) R^1 が、

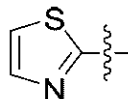


10

であり；(iii) R^1 が、置換されてもよい1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する5または6員ヘテロアリアル、例えば、置換されてもよいピリミジルまたは置換されてもよいチアゾリルであり、例えば、 R^1 が、



または



20

であり；あるいは、(iv) R^1 が、 SR^{A1} であり、 R^{A1} が、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 R^1 が、 SCH_3 である、ことで特徴付けられる。

【0034】

一般的に、式III-1、III-2、III-3、III-4、III-6、III-7またはIII-8において、 R^2 が、水素である。いくつかの実施形態では、 R^2 が、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、 OR^B 、 $NH(R^B)$ または $N(R^B)_2$ であってもよく、 R^B が、本願で定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、 R^B が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい3-4員シクロアルキルであってもよい。

30

【0035】

一般的に、式III-1、III-3、III-4、III-6またはIII-7における R^3 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CH_3 、 CD_3 などである。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、 CH_3 である。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、 CD_3 である。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、 CH_2CH_3 である。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、 $CH(CH_3)_2$ である。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、 CH_2CHF_2 である。いくつかの実施形態では、 R^3 が、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、シクロプロピルである。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、シクロブチルである。いくつかの好ましい実施形態では、 R^3 が、水素である。

40

【0036】

一般的に、式III-1、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-9、III-11またはIII-12におけるZが、C(O)である。

【0037】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-9、III-11またはIII-12におけるZが、S (

50

O) ₂であってもよい。

【0038】

いくつかの典型の実施形態では、式III-1、III-2、III-5、III-6、III-7、III-8またはIII-9におけるXが、Nである。

【0039】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-5、III-8またはIII-9におけるXが、CR⁵であり、R⁵が、本願で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、Xが、CR⁵であり、R⁵が、CNである。いくつかの実施形態では、Xが、CR⁵であり、R⁵が、CONH₂、COOH、CONH(R^{C1})、CON(R^{C1})₂またはCOOR^{C1}であり、R^{C1}が、表すたびに、それぞれ独立して、C₁₋₄アルキル、例えば、メチルである。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、n₁が、0である。いくつかの実施形態では、n₁が、1である。いくつかの実施形態では、R⁹が、表すたびに、それぞれ独立して、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、フッ素置換のC₁₋₃アルキル（例えば、CF₂H）、シクロプロピルまたはシクロブチル、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃、CH₂NH₂、CH₂N₃またはCH₂NHC(O)OCH₃である。

【0041】

いくつかの実施形態では、式III-6またはIII-7において、Jが、NR¹⁵であり、R¹⁵が、本願で定義されたとおりである。例えば、いくつかの実施形態では、Jが、N(C₁₋₄アルキル)、例えば、NCH₃である。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、式III-6またはIII-7において、Jが、置換されてもよいメチレンである。例えば、いくつかの実施形態では、Jが、CH₂である。いくつかの実施例では、Jが、CF₂、CHCH₃、C(CH₃)₂、CHOHなどである。

【0043】

いくつかの実施形態では、式III-6またはIII-7において、Jが、Oである。いくつかの実施形態では、式III-6またはIII-7において、Jが、NHまたはNCH₃である。

【0044】

いくつかの実施形態では、式III-6またはIII-7において、Wが、非存在である。そのため、Jを含む環が、5員環である。

30

【0045】

いくつかの実施形態では、式III-6またはIII-7において、pが、1であり、かつ、Wが、W¹であり、W¹が、本願で定義されたとおりである。例えば、いくつかの実施形態では、W¹が、C(O)、SO₂、CH₂、CF₂、CHCH₃、C(CH₃)₂、CHOHなどである。このような実施形態では、JおよびWを含む環が、6員環である。

【0046】

いくつかの実施形態では、式中III-6またはIII-7において、pが、2であり、かつ、Wが、-W¹-W¹-であり、それぞれのW¹が、本願で定義されたとおりである。例えば、いくつかの実施形態では、それぞれのW¹が、それぞれ独立して、C(O)、SO₂、CH₂、CF₂、CHCH₃、C(CH₃)₂、CHOHなどである。いくつかの実施形態では、二つのW¹が、いずれも、CH₂であってもよい。いくつかの実施形態では、一つのW¹が、Oであり、もう一つのW¹が、CH₂である。いくつかの実施形態では、一つのW¹が、C(O)であり、もう一つのW¹が、O、NH、NCH₃またはCH₂である。このような実施形態では、JおよびWを含む環が、7員環である。

40

【0047】

一般的に、式III-1、III-2、III-5、III-8またはIII-9において、L¹が、ここで、置換されてもよい4-12員ヘテロシクリレンである。いくつか

50

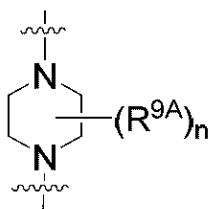
の実施形態、式Ⅲ-1、Ⅲ-2、Ⅲ-5、Ⅲ-8またはⅢ-9における L^1 が、一つまたは複数の環を有し、かつ、1-4個の各自それぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する置換されてもよい4-12員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、式Ⅲ-1、Ⅲ-2、Ⅲ-5、Ⅲ-8またはⅢ-9における L^1 が、 $-N(R^E)-$ であってもよく、 R^E が、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい3-7員環である。例えば、いくつかの実施形態では、 L^1 が、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})-$ 、例えば、 $-N(CH_3)-$ である。

【0048】

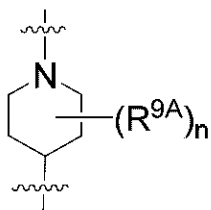
いくつかの実施形態では、式Ⅲ-1、Ⅲ-2、Ⅲ-5、Ⅲ-8またはⅢ-9における L^1 が、1または2個のそれぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する置換されてもよい4-7員単環式ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、前記4-7員単環式ヘテロシクリレンが、1または2個の環形成複素原子（例えば、1または2環形成窒素原子）を有する飽和ヘテロシクリレンであり、例えば、ピペラジンまたはピペリジン環である。ヘテロシクリレンは、一般的に、二つの環形成窒素原子または一つの環形成窒素原子と一つの環形成炭素原子により分子の残りの部分に連結している。

【0049】

いくつかの実施形態では、式Ⅲ-1、Ⅲ-2、Ⅲ-5、Ⅲ-8またはⅢ-9において、 L^1 が、



または



（ピペリジンの二つの連結手の一つであるNまたはCが L^2 に連結してもよい）であってもよく、

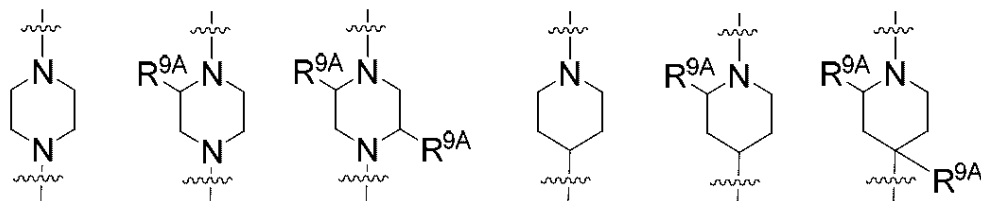
式中、 n が、0、1、2、3または4であり、および

(1) R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 OH 、 R^N 、 OR^N 、 NHR^N 、 $N(R^N)_2$ 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ または $CON(R^N)_2$ であり、 R^N が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい3-7員環、例えば、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよい4-7員ヘテロシクリル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよい5または6員ヘテロアリールであり；または

(2) R^{9A} の二つの例が連結して二重結合または3-5員環を形成してもよく、および R^{9A} の残りの例が(1)で定義されるとおりである。

いくつかの実施形態では、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 R^N である。いくつかの実施形態では、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、かつ、置換される場合、置換基が、独立してF、OH、フッ素で置換されてもよい1または2個の複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキルまたは3-4

員環（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチルなど）からなる群より選ばれてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、またはシクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ である。好ましくは、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 または $CH_2CH_2CH_3$ であり、より好ましくは、 R^{9A} が、表すたびに、 CH_2CH_3 である。一般的に、式ⅠⅠⅠ-1、ⅠⅠⅠ-2、ⅠⅠⅠ-5、ⅠⅠⅠ-8、ⅠⅠⅠ-9、ⅠⅠⅠ-10、ⅠⅠⅠ-11またはⅠⅠⅠ-12において、 n が、0、1または2である。例えば、 L^1 が、



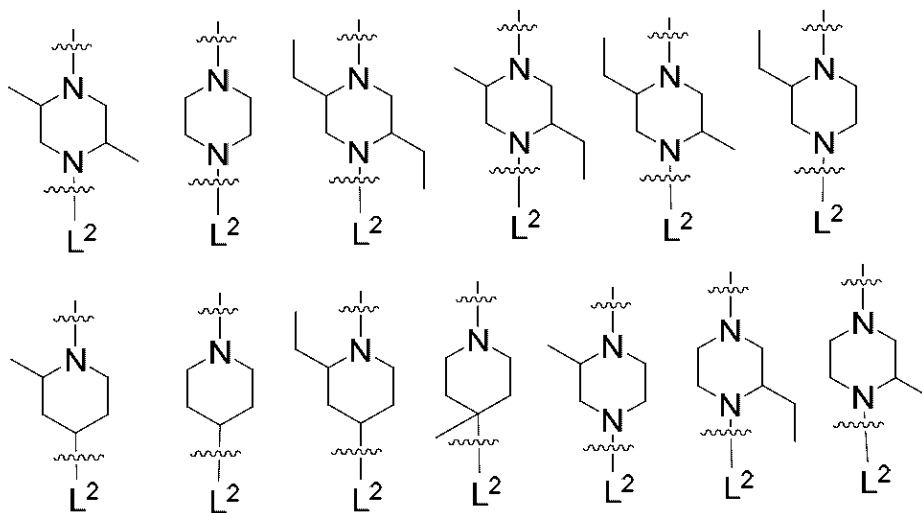
10

からなる群より選ばれることができ、二つの連結手のいずれかが、いずれも L^2 に連結してもよい。

【0050】

いくつかの好ましい実施形態では、式ⅠⅠⅠ-1、ⅠⅠⅠ-2、ⅠⅠⅠ-5、ⅠⅠⅠ-8またはⅠⅠⅠ-9において、 L^1 が、以下からなる群より選ばれてもよい（下の連結手であるNまたはCが L^2 に連結する）：

20



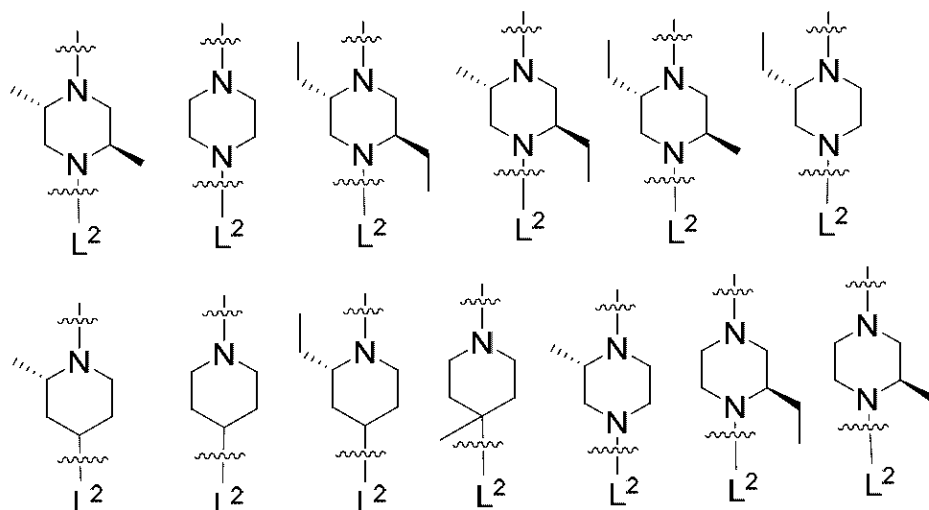
30

【0051】

いくつかの好ましい実施形態では、式ⅠⅠⅠ-1、ⅠⅠⅠ-2、ⅠⅠⅠ-5、ⅠⅠⅠ-8またはⅠⅠⅠ-9において、 L^1 が、以下からなる群より選ばれてもよい（下の連結手であるNまたはCが L^2 に連結する）：

40

50



10

【0052】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9における L^1 が、二つまたはそれ以上の環を有し、かつ1-4個の各自それぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する置換されてもよい7-12員ヘテロシクリンであってもよく、置換される場合、置換基が二つまたはそれ以上の環におけるいずれかまたは複数に連結してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 L^1 が、1-4個のそれぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する置換されてもよい8-12員縮合、スピロまたは架橋二環系ヘテロシクリンであってもよく、二環系ヘテロシクリンのそれぞれの環が、飽和、部分的に不飽和、または芳香的であってもよく、かつ、二環系ヘテロシクリンのそれぞれの環が、0、1、2または3個の環形成複素原子を有してもよく、ただし、二環系ヘテロシクリンが、一つの全体として、完全な芳香性を持たず、かつ二環系ヘテロシクリンにおける複素原子の合計が4以下である。いくつかの実施形態では、 L^1 が、1-3個のそれぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する置換されてもよい8-11員縮合二環系ヘテロシクリンであってもよく、(1)二つの縮合環中の一つが、フェニルまたは5または6員ヘテロアリアルであり、および(2)二つの縮合環中のもう一つが、一つまたは二つのそれぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する5-7員複素環であり、好ましくは、前記5-7員複素環が、少なくとも一個の環形成窒素原子を有する。いくつかの実施形態では、 L^1 が、1-4個のそれぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する置換されてもよい8-11(例えば、8、9または10)員スピロ二環系ヘテロシクリンであってもよく、(1)二つのスピロ環中の一つが、一つまたは二つのそれぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する5-7員複素環であり、好ましくは、前記5-7員複素環が、一個の環形成窒素原子を有し、(2)二つのスピロ環中のもう一つが、1-3個のそれぞれ独立してO、NまたはSである環形成複素原子を有する4-6員複素環であり、例えば、二つのスピロ環の中の一つが、ピロール環、ピペリジン環、窒素含有環であり、二つのスピロ環中のもう一つが、アゼチジン、ピロール、ピロリドン、ピペリジノン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、チアゾリン、イソチアゾリンなどである。

20

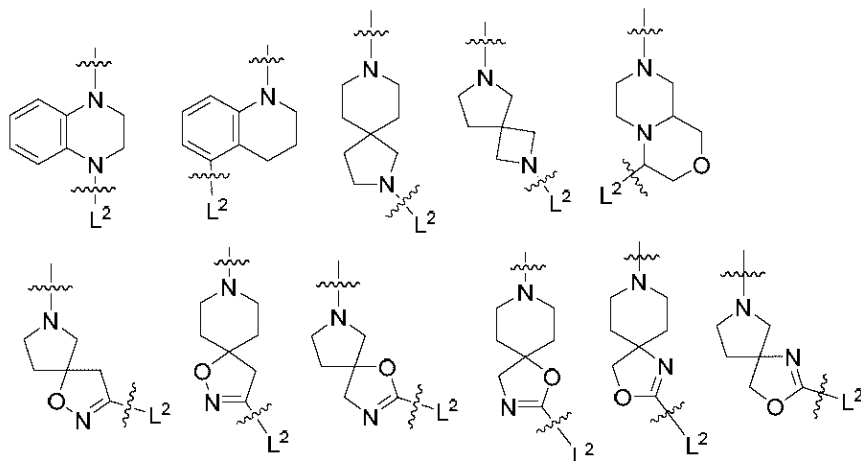
30

40

【0053】

例えば、いくつかの好ましい実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9における L^1 が、以下からなる群より選ばれてもよい(下の連結手であるNまたはCが L^2 に連結する)：

50



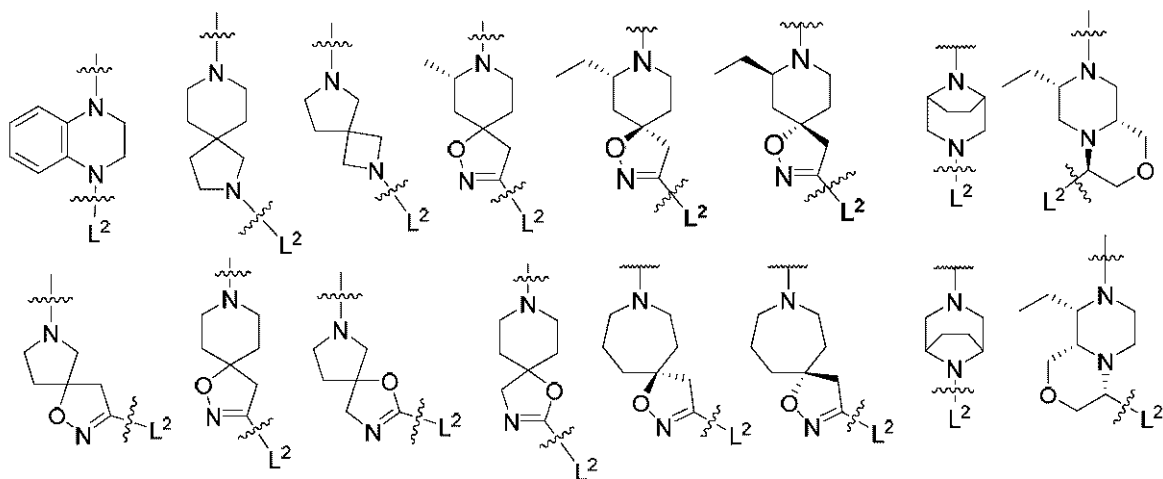
10

式中、それぞれの二環系ヘテロシクリレンにおいて、二つの環のそれぞれがいずれも、1-3個の R^{10} で置換されてもよく、 R^{10} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、オキソ（適用される場合）、 R^J 、 OR^J 、CN、 $NH(R^J)$ または $N(R^J)_2$ であり、 R^J が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニルまたは置換されてもよい3-4員環である。

20

【0054】

いくつかの好ましい実施形態では、式III-1、III-2、III-5、III-8またはIII-9における L^1 が、以下からなる群より選ばれてもよい（下の連結手であるNまたはCが L^2 に連結する）：



30

【0055】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-5、III-8またはIII-9における L^1 が、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})-$ 、例えば、 $-N(CH_3)-$ であってもよい。

40

【0056】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 L^2 が、非存在であってもよい。

【0057】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11

50

1またはIII-12における L^2 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキレンであってもよく、例えば、本願で定義される一つまたは複数の R^{13} 基で置換されるものであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、表すたびに、独立してハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 COR^K 、 $COOR^K$ 、 $CONH(R^K)$ 、 $CON(R^K)_2$ 、 SO_2R^K 、 $SO_2NH(R^K)$ 、 $SO_2N(R^K)_2$ 、 R^K 、 OR^K 、 $NH(R^K)$ 、 $N(R^K)_2$ 、 SR^K 、 SOR^K 、 SO_2R^K または $P(O)(R^K)_2$ からなる群より選ばれ、 R^K が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、1-4個のそれぞれ独立してO、NまたはSからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい5または6員ヘテロアリアル、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルである。

10

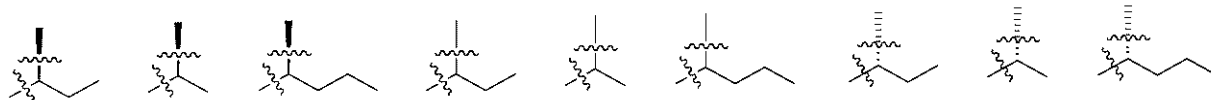
【0058】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12における L^2 が、未置換の C_{1-4} アルキレン、例えば、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(C_2H_5)$ 、 $CH(C_3H_7)$ などであってもよい。

【0059】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12における L^2 が、未置換の C_{1-4} アルキレンであってもよく、 CH_2 、または

20

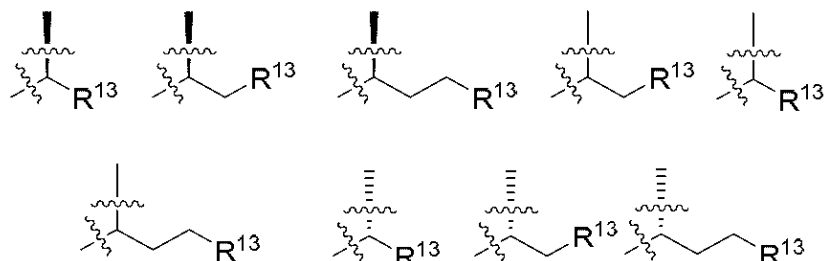


からなる群より選ばれてもよい。

【0060】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12における L^2 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキレンであってもよく、

30



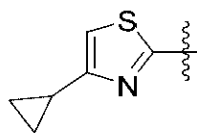
40

からなる群より選ばれ、

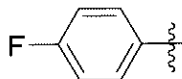
式中、 R^{13} が、水素、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 COR^K 、 $COOR^K$ 、 $CONH(R^K)$ 、 $CON(R^K)_2$ 、 SO_2R^K 、 $SO_2NH(R^K)$ 、 $SO_2N(R^K)_2$ 、 R^K 、 OR^K 、 $NH(R^K)$ 、 $N(R^K)_2$ 、 SR^K 、 SOR^K 、 SO_2R^K または $P(O)(R^K)_2$ からなる群より選ばれ、 R^K が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニ

50

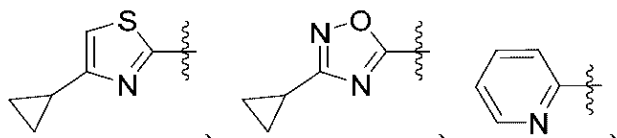
ル、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい 1-4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4-7 員ヘテロシクリルであり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、5 または 6 員ヘテロアリールまたは 4-7 員ヘテロシクリルが 1-3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキルおよび F および／またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）からなる群より選ばれる。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{13} が、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、 C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピルなどである。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、本願で定義される R^K である。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、OH または OR^K であり、 R^K が、本願で定義され、例えば、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、CN、OH、COOH、CONH₂、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、置換されてもよいフェニル、または 1-3 個の独立して N、O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリールであり、置換される場合、置換されてもよいフェニルまたは 5 または 6 員ヘテロアリールが 1-3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および／またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、3-4 員環であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどであり、それらが、置換されてもよく、例えば、F および／またはメチルで置換される。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{13} が、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、置換されてもよいフェニルまたは 1-3 個の独立して N、O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリールであり、例えば、置換されてもよいフェニルまたはチアゾリルであり、それらが、1-3 個の置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキルおよび F および／またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）からなる群より選ばれる。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{13} が、



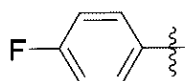
または



である。いくつかの実施形態では、 R^{13} が、OH、メトキシ、シクロプロピル、フェニル、



または



10

である。

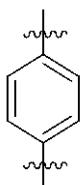
【0061】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-3、ⅢⅢ-4、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-6、ⅢⅢ-7、ⅢⅢ-8、ⅢⅢ-9、ⅢⅢ-10、ⅢⅢ-11またはⅢⅢ-12において、 L^2 が、C(O)であってもよい。いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-3、ⅢⅢ-4、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-6、ⅢⅢ-7、ⅢⅢ-8、ⅢⅢ-9、ⅢⅢ-10、ⅢⅢ-11またはⅢⅢ-12において、 L^2 が、Oであってもよく、好ましくは、式ⅢⅢ-4において、 L^2 が、Oでない。

20

【0062】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-3、ⅢⅢ-4、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-6、ⅢⅢ-7、ⅢⅢ-8、ⅢⅢ-9、ⅢⅢ-10、ⅢⅢ-11またはⅢⅢ-12において、 L^2 が、置換されてもよいフェニレン、例えば、

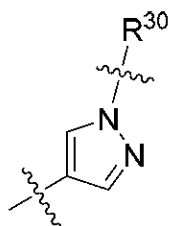


30

であってもよい。

【0063】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-3、ⅢⅢ-4、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-6、ⅢⅢ-7、ⅢⅢ-8、ⅢⅢ-9、ⅢⅢ-10、ⅢⅢ-11またはⅢⅢ-12において、 L^2 が、置換されてもよい5または6員ヘテロアリーレン、例えば、



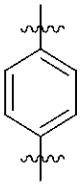
40

であってもよい。

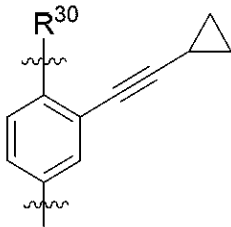
【0064】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 L^1 が、 $-N(R^E)-$ であってもよく、 L^2 が、置換されてもよいフェニレン、例えば、

50



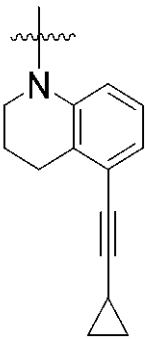
または



10

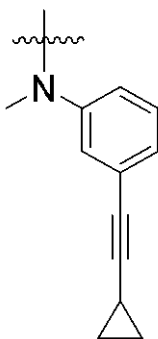
であり、かつ、 R^{30} が、水素である。例えば、いくつかの実施形態では、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって、

20



30

または



40

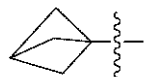
である。

【0065】

いくつかの実施形態では、式 III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11 または III-12 において、 R^{30} が、置換されてもよいフェニル、例えば、1-3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、COOH、CONH₂、COOR^M、CONH(R^M)、CON(R^M)₂

50

、 $\text{NHCO}(\text{R}^{\text{M}})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{M}})\text{CO}(\text{R}^{\text{M}})$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{M}}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{\text{M}}$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{\text{M}})\text{R}^{\text{M}}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{M}})_2$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{\text{M}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{M}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{M}}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{M}})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{M}})_2$ 、 $\text{NH}(\text{R}^{\text{M}})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{M}})_2$ 、 SR^{M} または SF_5 であり、 R^{M} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、1-4個の独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい5または6員ヘテロアリール、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2,2}$ の一つの例が、ハロゲン、例えば、F、ClまたはBrであり、および $\text{R}^{2,2}$ の残りの例（存在する場合）が、本願で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2,2}$ の二つまたは三つの例が、ハロゲンであり、それぞれ独立して、F、ClまたはBrであり、且つ $\text{R}^{2,2}$ の残りの例（存在する場合）が、本願で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2,2}$ の一つの例が、CNであり、 $\text{R}^{2,2}$ の残りの例（存在する場合）が、本願で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2,2}$ の一つの例が、 R^{M} 、 OR^{M} 、 SR^{M} 、 SF_5 または $\text{SO}_2\text{R}^{\text{M}}$ であり、 R^{M} が、本願で定義され、例えば、フッ素で置換されてもよい C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_3 、 CF_2CH_3 、 CHF_2 など）またはシクロプロピルであり、かつ、 $\text{R}^{2,2}$ の残りの例（存在する場合）が、本願で定義されたとおりである。例えば、いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{3,0}$ が、1-3（例えば、1または2）個の $\text{R}^{2,2}$ で置換されるフェニルであり、 $\text{R}^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 $\text{R}^{\text{M}1}$ 、 $\text{OR}^{\text{M}1}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{M}1}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{M}1})_2$ 、 $\text{SR}^{\text{M}1}$ または SF_5 であり、 $\text{R}^{\text{M}1}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルを含む）であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは3-4員環が、1-3個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、OH、CN、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、Fおよび／またはメチルで置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルを含む）からなる群より選ばれる。より好ましくは、 $\text{R}^{3,0}$ が、1-3（例えば、1または2）個の $\text{R}^{2,2}$ で置換されるフェニルであり、 $\text{R}^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 $\text{R}^{\text{M}2}$ 、 $\text{OR}^{\text{M}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{M}2}$ または SF_5 であり、 $\text{R}^{\text{M}2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、CN、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、 CH_3 、 CF_3 など）、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など）、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチルまたは

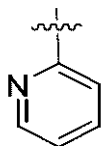


であってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、 $\text{R}^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- （シクロプロピル）である。

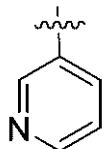
【0066】

いくつかの実施形態では、式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11またはIII-12において、 $\text{R}^{3,0}$ が、置換されてもよい5員または6員ヘテロアリールであり、例えば、1-3（例えば、1または2）個の $\text{R}^{2,2}$ で置換されるピリジル（

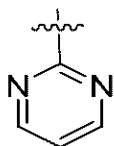
例えば、



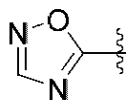
または



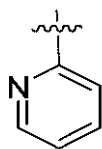
) またはピリミジル (例えば、



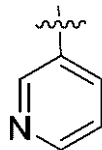
) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、COOH、CONH $_2$ 、COOR ^{M} 、CONH(R^M)、CON(R^M) $_2$ 、NHCO(R^M)、N(R^M)CO(R^M)、SO $_2$ R ^{M} 、SO $_2$ NH $_2$ 、S(O)(NH)R ^{M} 、S(O)(NR ^{M})R ^{M} 、SO $_2$ N(R^M) $_2$ 、NH SO $_2$ R ^{M} 、N(R^M)SO $_2$ R ^{M} 、P(O)(R ^{M}) $_2$ 、P(O)(OR ^{M}) $_2$ 、NH(R ^{M})、N(R ^{M}) $_2$ 、SR ^{M} または SF $_5$ であり、 R^M が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C $_1$ –4 アルキル、置換されてもよい C $_2$ –4 アルケニル、置換されてもよい C $_2$ –4 アルキニル、置換されてもよい C $_3$ –6 シクロアルキル、置換されてもよいフェニル、1–4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール、または置換されてもよい 4–7 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{22} の一つの例が、ハロゲンであり、例えば、F、Cl または Br であり、かつ、 R^{22} の残りの例 (存在する場合) が、本願で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、 R^{22} の二つまたは三つの例が、ハロゲンであり、それぞれ独立して、F、Cl または Br であり、および R^{22} の残りの例 (存在する場合) が、本願で定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、 R^{22} の一つの例が、 R^M 、 OR^M 、SR ^{M} 、SF $_5$ または SO $_2$ R ^{M} であり、 R^M が、本願で定義されたとおりに、例えば、フッ素で置換されてもよい C $_1$ –3 アルキル (例えば、CF $_3$ 、CF $_2$ CH $_3$ 、CHF $_2$ など) またはシクロプロピルであり、かつ、 R^{22} の残りの例 (存在する場合) が、本願で定義されたとおりである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{30} が、化合物が許容される場合、1–3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、



) またはピリジル (例えば、

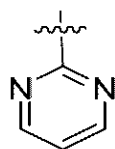


または



10

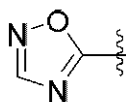
) またはピリミジル (例えば、



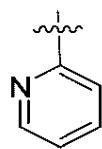
20

) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは 3-4 員環が、1-3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン (好ましくは、F または Cl)、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、F および / またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) からなる群より選ばれる。より好ましくは、 R^{30} が、化合物が許容される場合、1-3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、

30

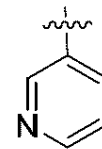


) またはピリジル (例えば、



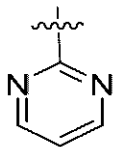
40

または

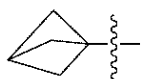


50

) またはピリミジル (例えば、



) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル (例えば、 CH_3 、 CF_3 など)、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ (例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など)、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチルまたは



である。いくつかの好ましい実施形態では、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- (シクロプロピル) である。

【0067】

いくつかの実施形態では、式 III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11 または III-12 において、 R^{30} が、以下の式 S-1、S-2、S-3 または S-4 の構造を有してもよい。

 S-1	 S-2
 S-3	 S-4

式中、環 B が、 L^2 に連結し、

環 B が、0、1 または 2 個の環形成複素原子を含む 5-7 員環であり、1-3 個の R^G で置換されてもよく、 R^G が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン、OH、オキソ、 NH_2 、 NH (C_{1-4} アルキル)、 N (C_{1-4} アルキル) (C_{1-4} アルキル)、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい C_{1-4} アルコキシであり；

式 S-1、S-2、S-3 または S-4 におけるフェニル、ピリジルまたはピリミジルが、q 個の R^8 の例で置換されてもよく；

q が、化合物が許容される範囲である 0-3 の整数であり、好ましくは、1 または 2 であり、

R^8 が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^H 、 OR^H 、 $NH(R^H)$ 、 $N(R^H)_2$ 、 SR^H 、 SF_5 、また

は二つまたはそれ以上の環を有する置換されてもよい5-8員炭素環であり、 R^H が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキル、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または置換されてもよい4-7員ヘテロシクリルであり；

置換される場合、前記置換されてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、5-8員炭素環、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは4-7員ヘテロシクリルが、一つまたは複数の（例えば、1-3個の）置換基で置換されてもよく、例えば、それぞれの置換基が、独立してハロゲン（例えば、F）、OH、CN、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれてもよい。なお、S-1、S-2、S-3またはS-4構造式の表示では、 R^8 （存在する場合）が構造中のフェニル、ピリジルまたはピリミジル部分に連結し、即ち、環Bにないと理解され、環Bが置換される場合、本願で定義される1-3個の R^G で置換されると理解されるべきである。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、S-1、S-2、S-3またはS-4において、環Bが、環形成複素原子を含まない。いくつかの実施形態では、S-1、S-2、S-3またはS-4において、環Bが、一個の環形成複素原子を含み、例えば、O、NまたはSを含む。いくつかの実施形態では、S-1、S-2、S-3またはS-4において、環Bが、環形成複素原子を含まれず、かつ、置換されない。いくつかの実施形態では、S-1、S-2、S-3またはS-4において、環Bが、環形成複素原子を含まれず、かつ、本願で記載される一つまたは複数の置換基で置換されてもよく、例えば、いくつかの実施形態では、環Bが、1-3個の R^{G1} で置換されてもよく、 R^{G1} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、OH、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、または1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシである。

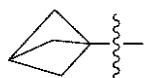
20

【0069】

S-1、S-2、S-3またはS-4のフェニル、ピリジルまたはピリミジル部分は、一般的に、1個の R^8 で置換され、即ち、qが1であり、 R^8 が、本願で定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、S-1、S-2、S-3またはS-4のフェニル、ピリジルまたはピリミジル部分が、2個の R^8 で置換されてもよく、 R^8 が、本願で定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、 R^8 が、表すたびに、それぞれ独立して、 R^{H1} 、 OR^{H1} 、 SR^{H1} 、 SF_5 または二つまたはそれ以上の環を有する置換されてもよい5-8員炭素環であり、 R^{H1} が、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシまたは1-3個の置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、前記置換基が、独立してF、OH、メチルおよびメトキシからなる群より選ばれ、置換される場合、置換されてもよい5-8員炭素環が1-3個の置換基で置換され、それぞれの置換基が、独立してハロゲン（例えば、F）、OH、CN、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、 R^8 が、二つまたはそれ以上の環を有する置換されてもよい5-8員炭素環であってもよく、例えば、二環系炭素環である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^8 が、5-8員二環系炭素環であってもよく、例えば、架橋二環系炭素環、例えば、

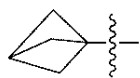
30

40

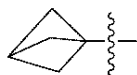


であり、それらが置換されてもよく、置換される場合、前記二環系炭素環が、一つまたは複数の（例えば、1-3個の）置換基で置換されてもよく、例えば、それぞれの置換基が、独立してハロゲン（例えば、F）、OH、CN、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシからなる群より選ばれてもよい。いくつかの実施形態では、 R^8 が、

50



であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^8 が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、 CH_3 、 CF_3 など）、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、 OCH_3 、 OCF_3 、など）、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチルまたは

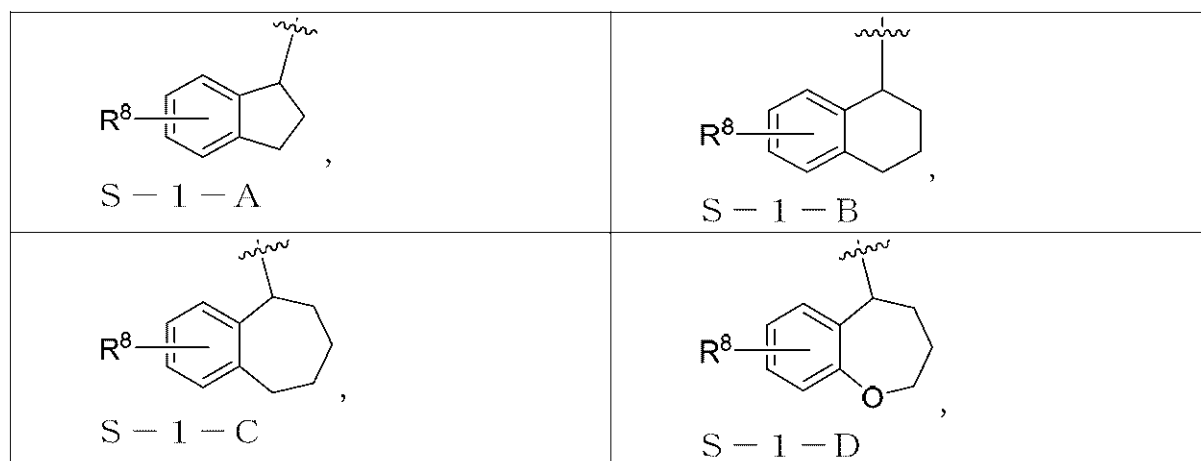


10

であってもよい。

【0070】

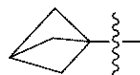
例えば、いくつかの実施形態では、 R^{30} が、S-1-A、S-1-B、S-1-CまたはS-1-Dの構造を有してもよい。



20

30

式中、 R^8 が、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、 CH_3 、 CF_3 など）、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など）、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチル、または



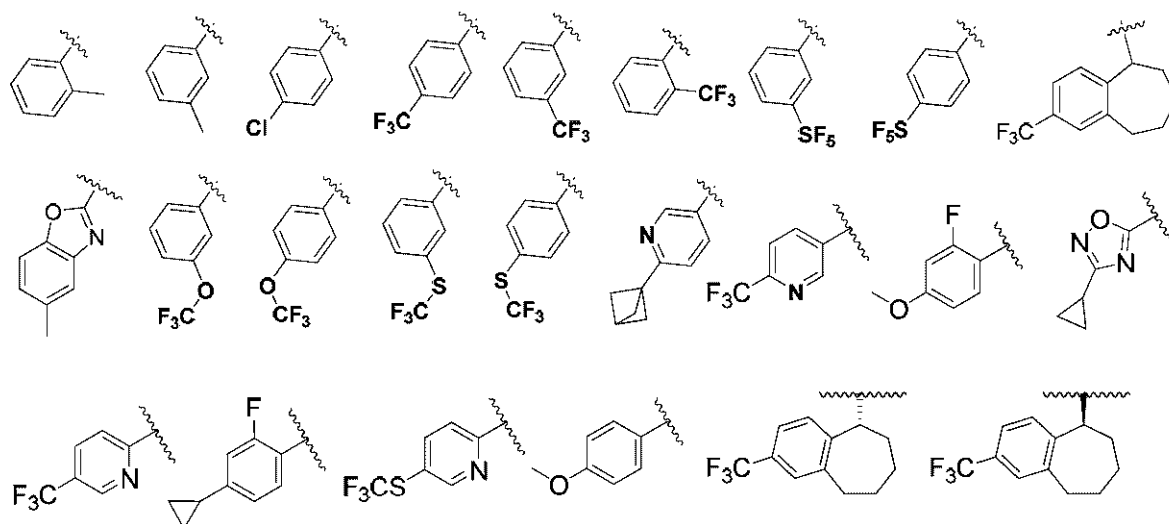
である。

【0071】

いくつかの好ましい実施形態では、式III-1からIII-12における R^{30} が、以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

40

50

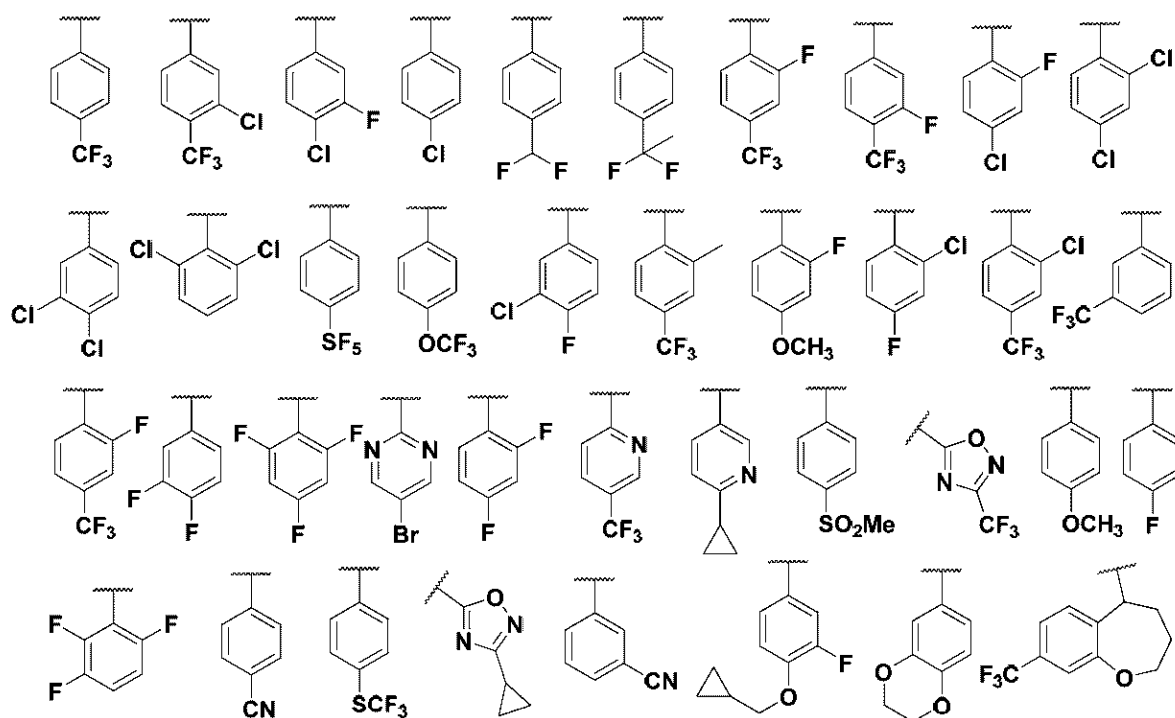


10

【0072】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ⅲ-1からⅢ-12におけるR³⁰が、以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

20



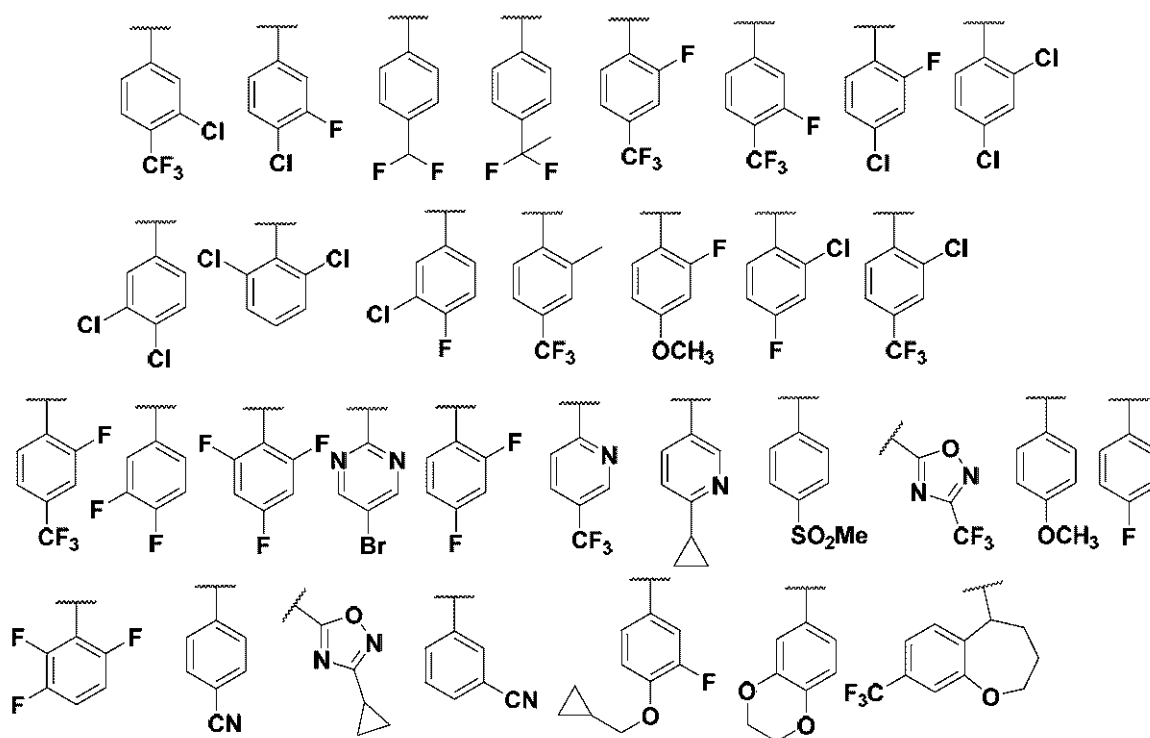
30

40

【0073】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ⅲ-1からⅢ-12におけるR³⁰が、以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

50

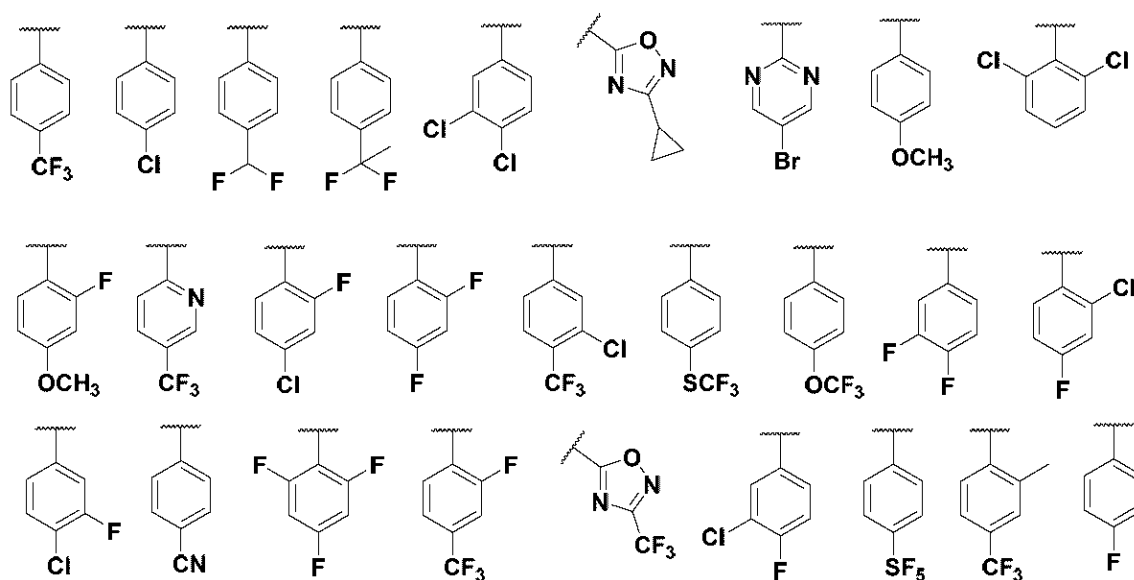


10

20

【0074】

いくつかの好ましい実施形態では、式III-1からIII-12における R^{30} が、以下の項目からなる群より選ばれてもよい：



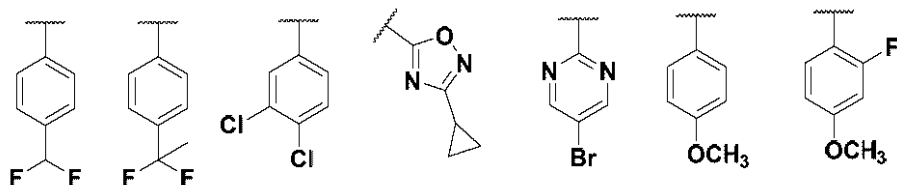
30

40

【0075】

いくつかの好ましい実施形態では、式III-1からIII-12における R^{30} が、以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

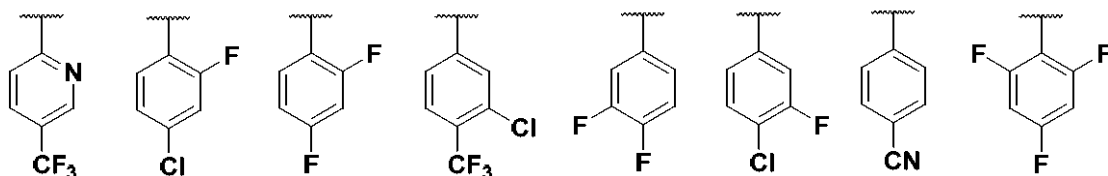
50



【 0 0 7 6 】

いくつかの好ましい実施形態では、式ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12における R^{30} が、
以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

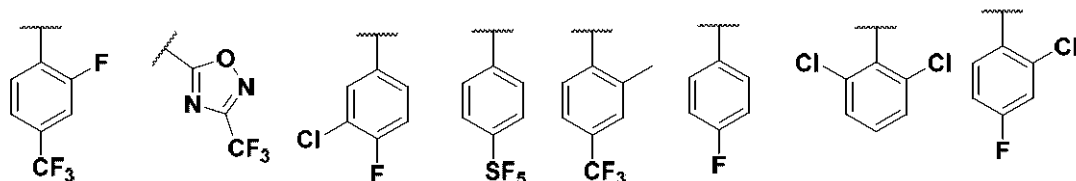
10



【 0 0 7 7 】

いくつかの好ましい実施形態では、式ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12における R^{30} が、
以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

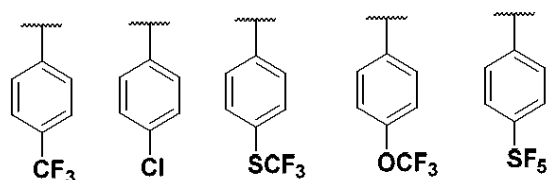
20



【 0 0 7 8 】

いくつかの好ましい実施形態では、式ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12における R^{30} が、
以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

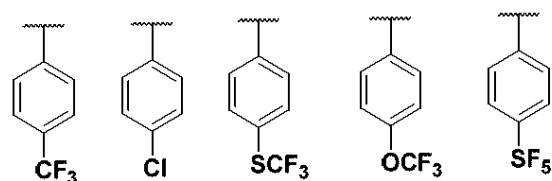
30



【 0 0 7 9 】

いくつかの好ましい実施形態では、式ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12における R^{30} が、
以下の項目からなる群より選ばれない：

40

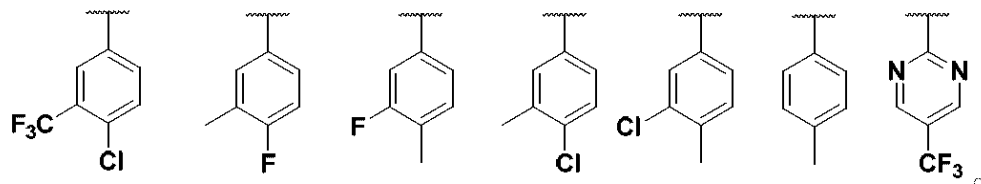


【 0 0 8 0 】

いくつかの好ましい実施形態では、式ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12における R^{30} が、

50

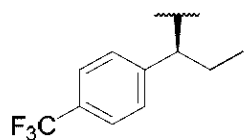
以下の項目からなる群より選ばれてもよい：



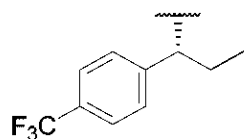
【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、式 I I I - 1 から I I I - 1 2 において、 $-L^2-R^{30}$ が

10



または



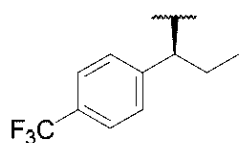
20

であってもよい。

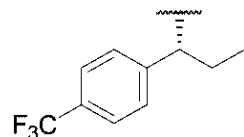
【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、式 I I I - 1 から I I I - 1 2 において、 $-L^2-R^{30}$ が

30



または



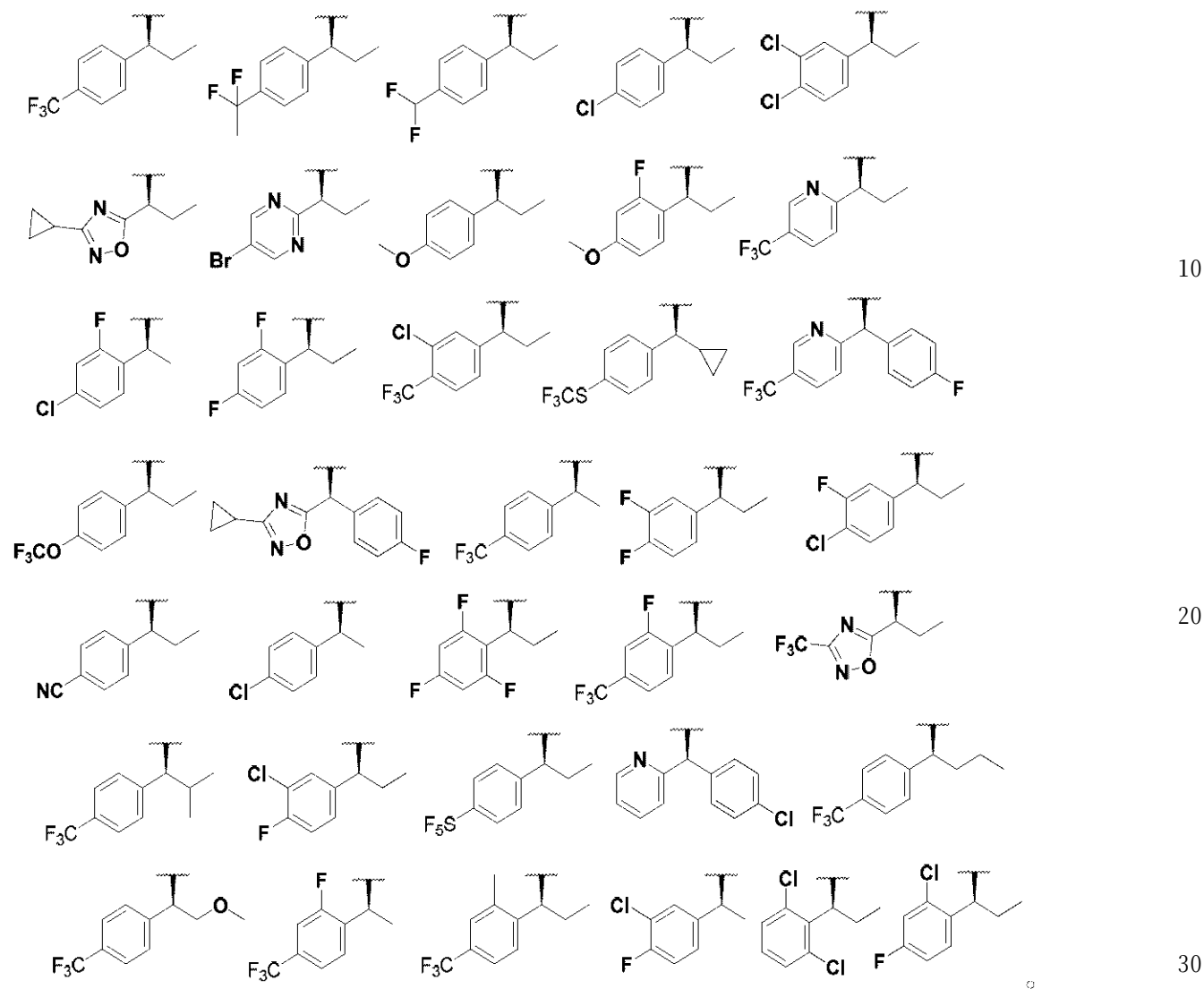
40

ではない。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、式 I I I - 1 から I I I - 1 2 において、 $-L^2-R^{30}$ が、以下の項目からなる群より選ばれてもよい：

50

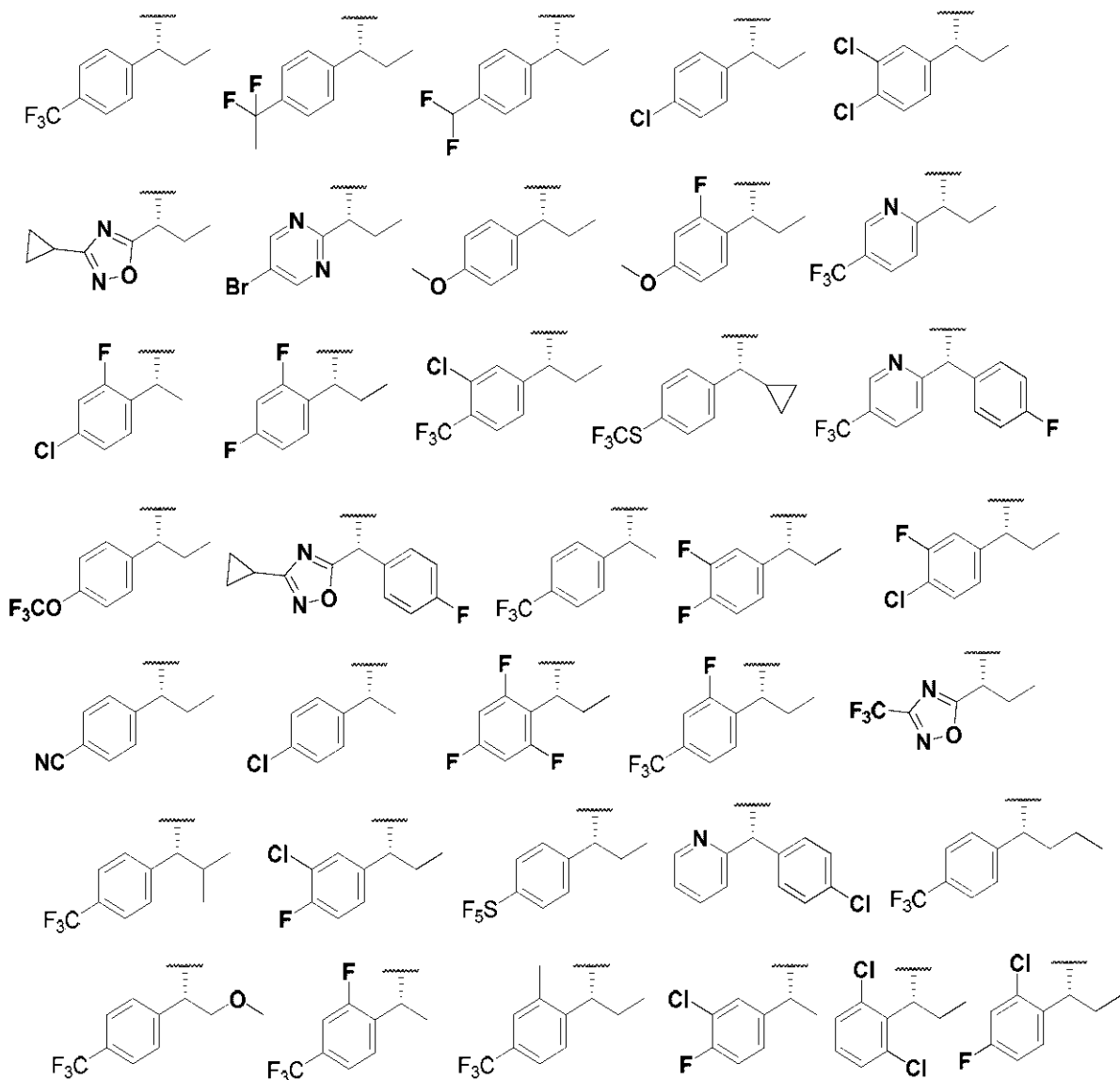


【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、式 I I I - 1 から I I I - 1 2 において、 $-L^2-R^{30}$ が、以下からなる群より選ばれてもよい：

40

50



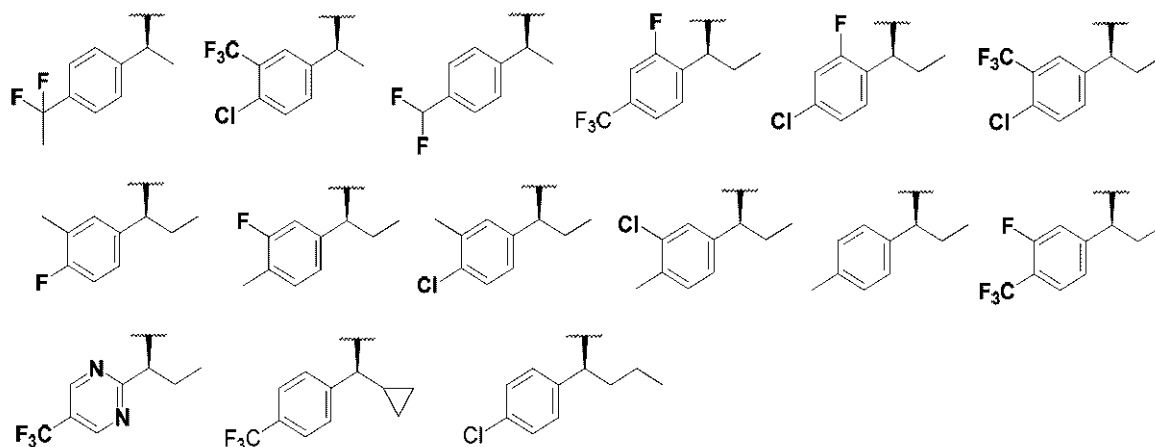
10

20

30

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、式 I I I - 1 から I I I - 1 2 において、 $-L^2-R^{30}$ が、以下からなる群より選ばれてもよい：

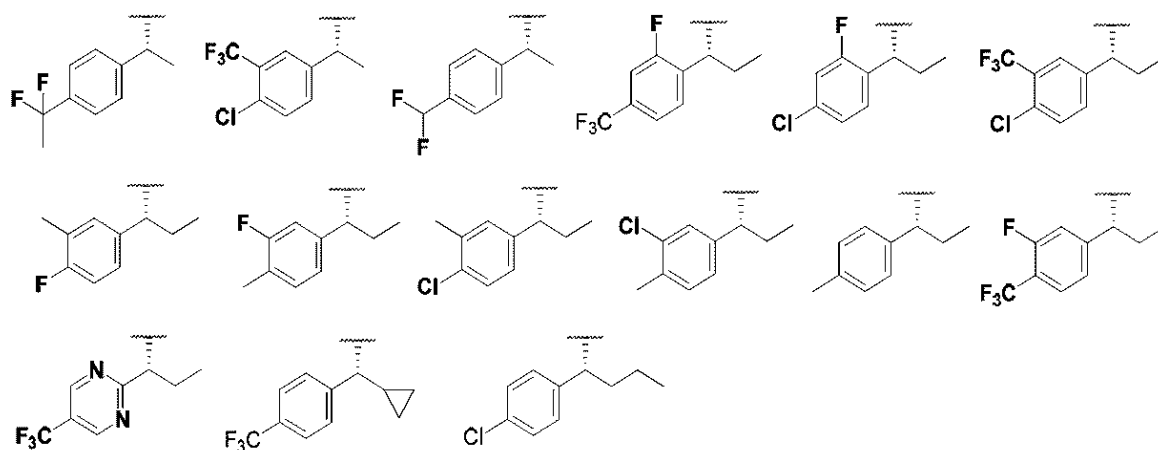


40

50

【0086】

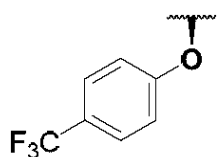
いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12において、 $-L^2-R^{30}$ が、以下からなる群より選ばれてもよい：



10

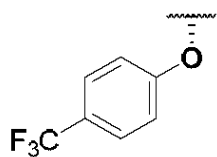
【0087】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12において、 $-L^2-R^{30}$ が、



20

または

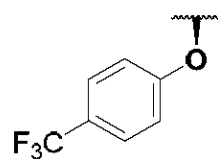


30

であってもよい。

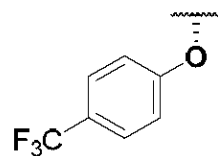
【0088】

いくつかの実施形態では、式中ⅢⅢ-1からⅢⅢ-12、 $-L^2-R^{30}$ が、



40

または

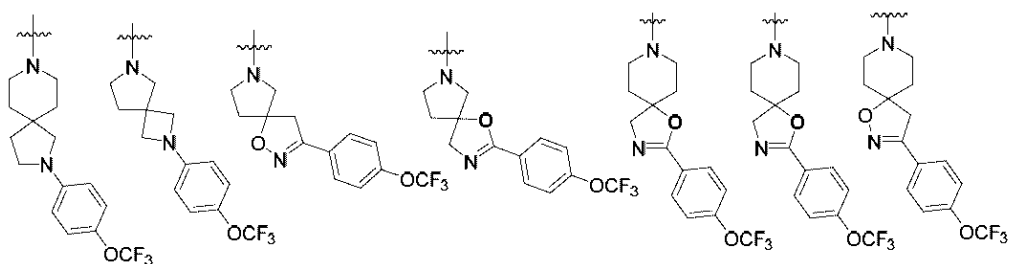


50

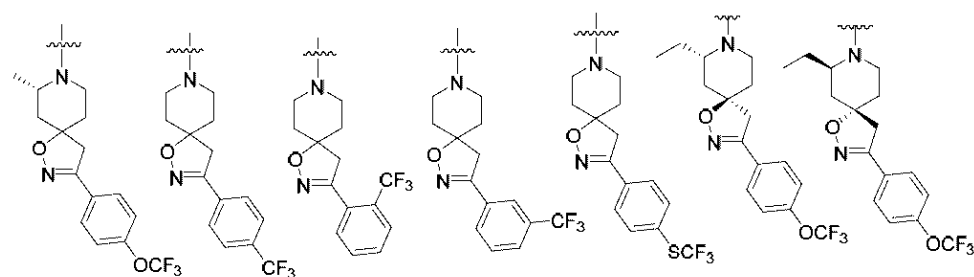
ではない。

【0089】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 L^1 、 L^2 および R^{30} （即ち、 $L^1-L^2-R^{30}$ ）が、一緒になって、以下からなる群より選ばれてもよい：



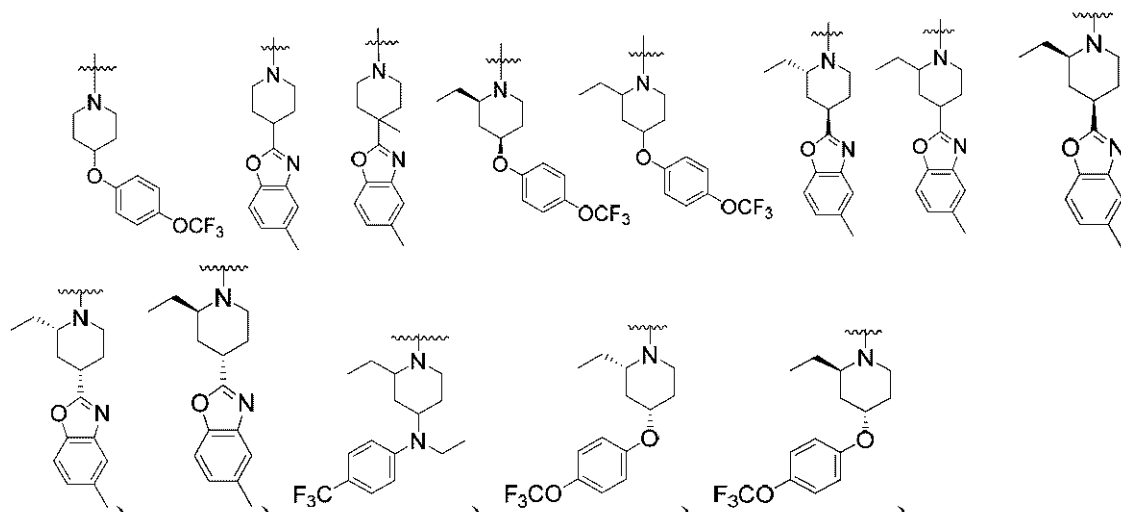
10



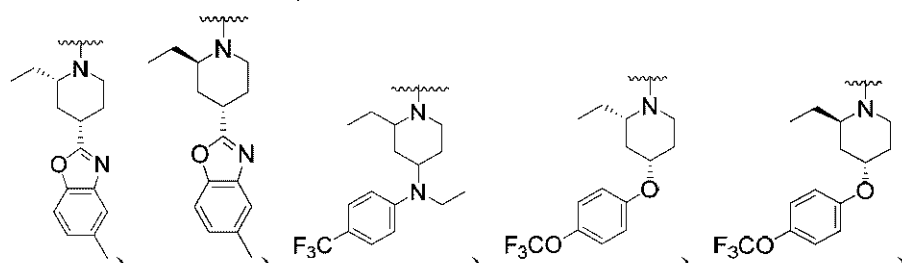
20

【0090】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれてもよい：

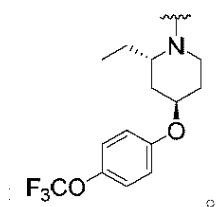


30



40

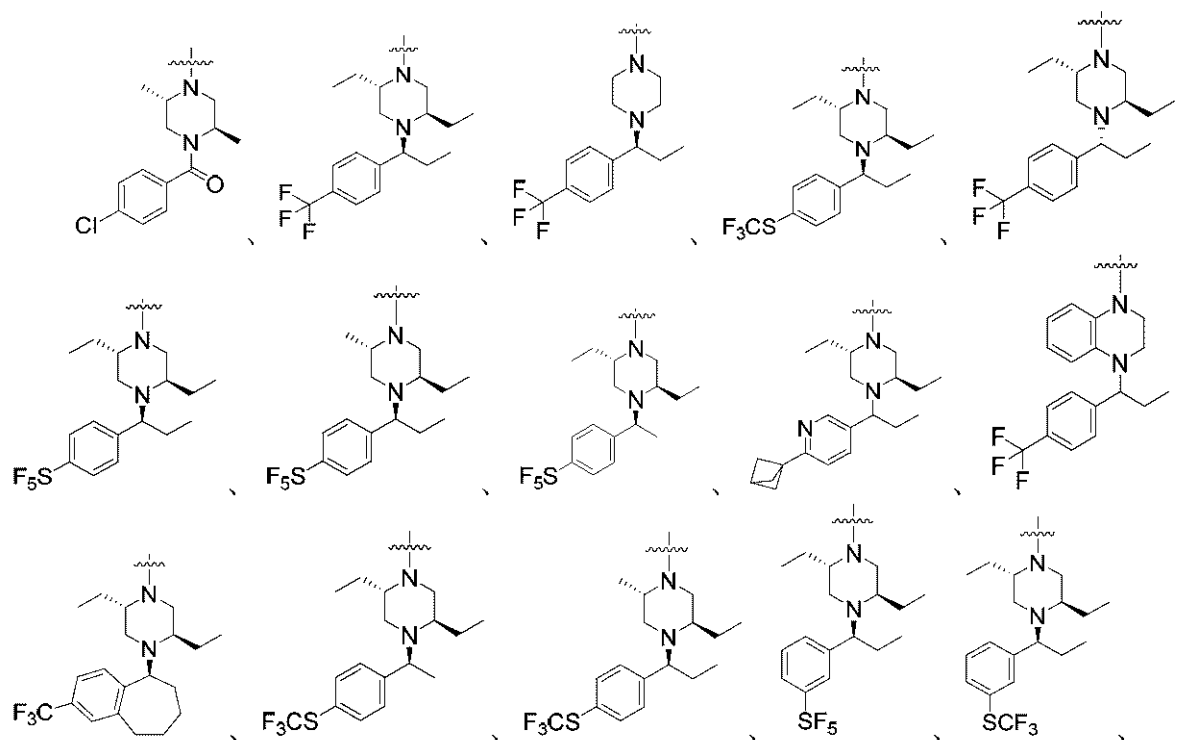
または



50

【0091】

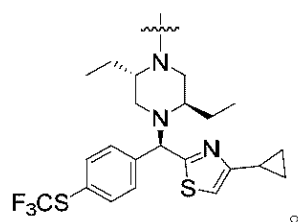
いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれてもよい：



10

20

または



30

【0092】

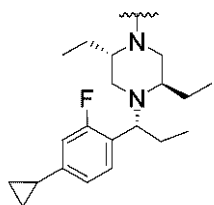
いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 $L^1-L^2-R^{30}$ が、以下からなる群より選ばれる：

40

50

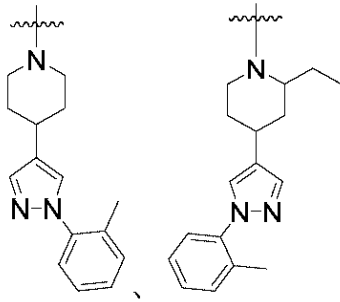


または



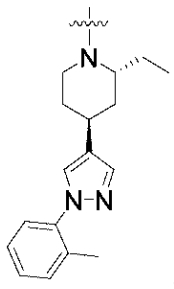
【0093】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれてもよい：



10

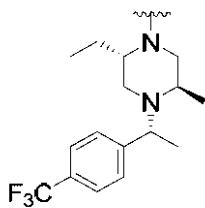
または



20

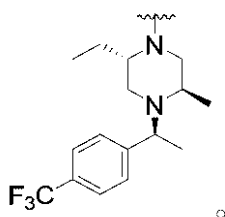
【0094】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれてもよい：



30

または

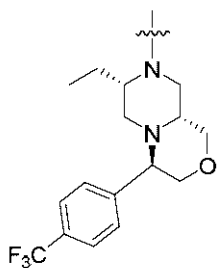


40

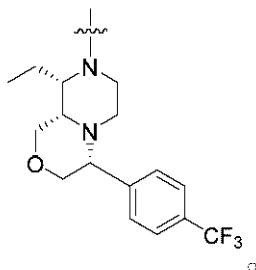
【0095】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢ-1、ⅢⅢ-2、ⅢⅢ-5、ⅢⅢ-8またはⅢⅢ-9において、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、一緒になって、以下からなる群より選ばれてもよい：

50



または



10

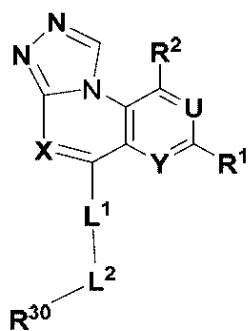
【0096】

20

いくつかの実施形態では、本開示は、以下で挙げられる例示的な実施形態 A 1 ～ A 3 8 を提供している。

実施形態 A 1 ～ A 3 8

実施形態 A 1 . 式 I I I - 2 の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、



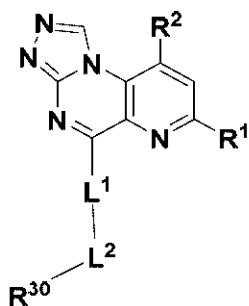
30

式 I I I - 2

式中、変数 X、Y、U、R 1、R 2、L 1、L 2 および R 3 0 が、本願で定義されておりである。

実施形態 A 2 . 式 I I I - 2 - A の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

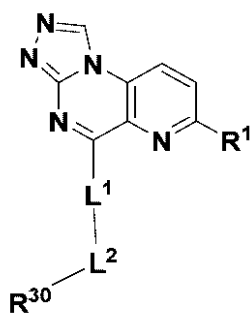
40



式 I I I - 2 - A。

50

実施形態 A 3 . 式 I I I - 2 - B の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 の化合物、またはその薬理的に許容される塩：

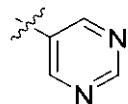


式 I I I - 2 - B。

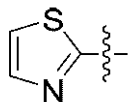
実施形態 A 4 . (i) R^1 が、CN であり； (i i) R^1 が、ハロゲン、例えば、F または Cl であり； (i i i) R^1 が、



であり； (i v) R^1 が、置換されてもよい 1 - 4 個の独立して O、S および N からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリアルであり、例えば、置換されてもよいピリミジルまたは置換されてもよいチアゾリルであり、例えば、 R^1 が、



または



であり；あるいは、(v) R^1 が、 SR^{A1} であり、 R^{A1} が、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 R^1 が、 $SC H_3$ である、実施形態 A 1 ~ A 3 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 A 5 . L^1 が、以下の項目からなる群より選ばれる（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）：

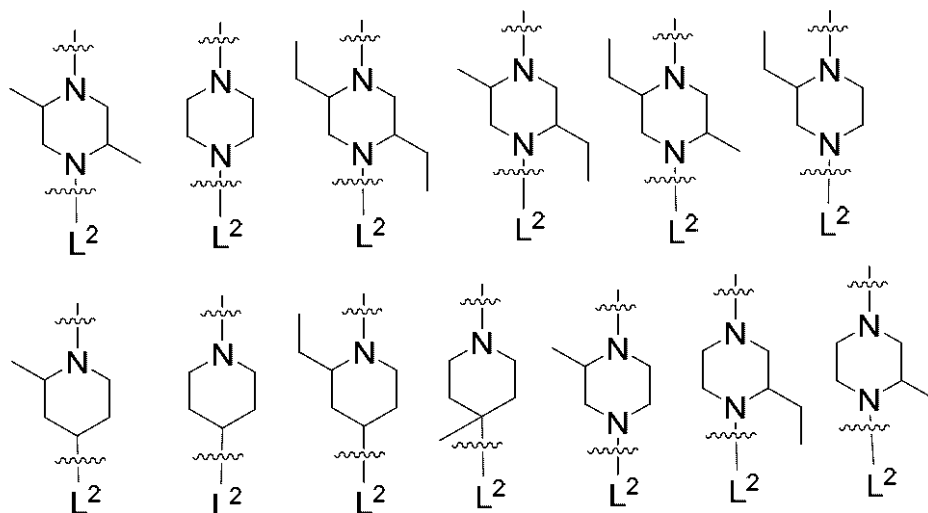
10

20

30

40

50

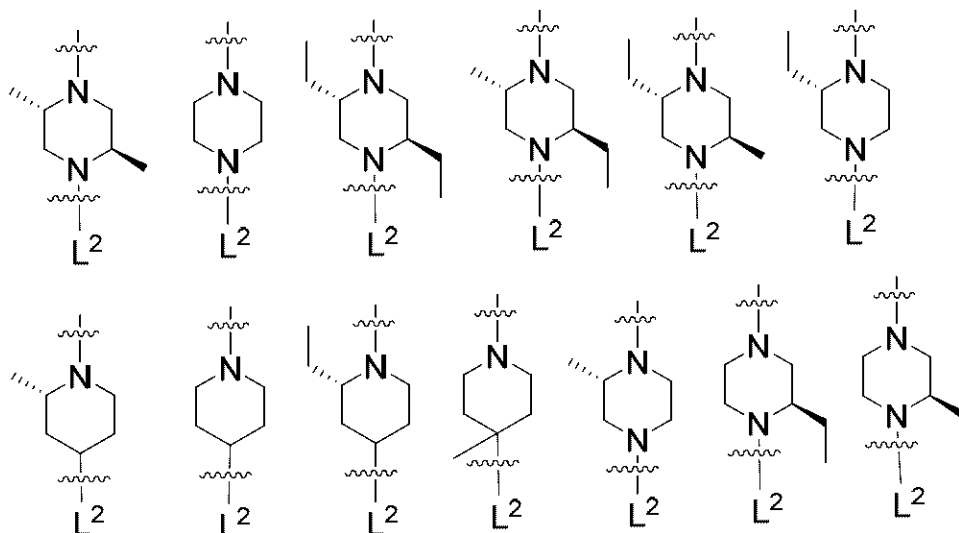


10

実施形態 A 1 ～ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 A 6 . L^1 が、以下の項目からなる群より選ばれる（下の連結手である N または C が L^2 に連結する）：

20



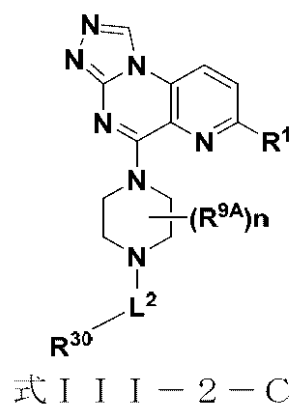
30

実施形態 A 1 ～ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 A 7 . 式 I I I - 2 - C の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 ～ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、

40

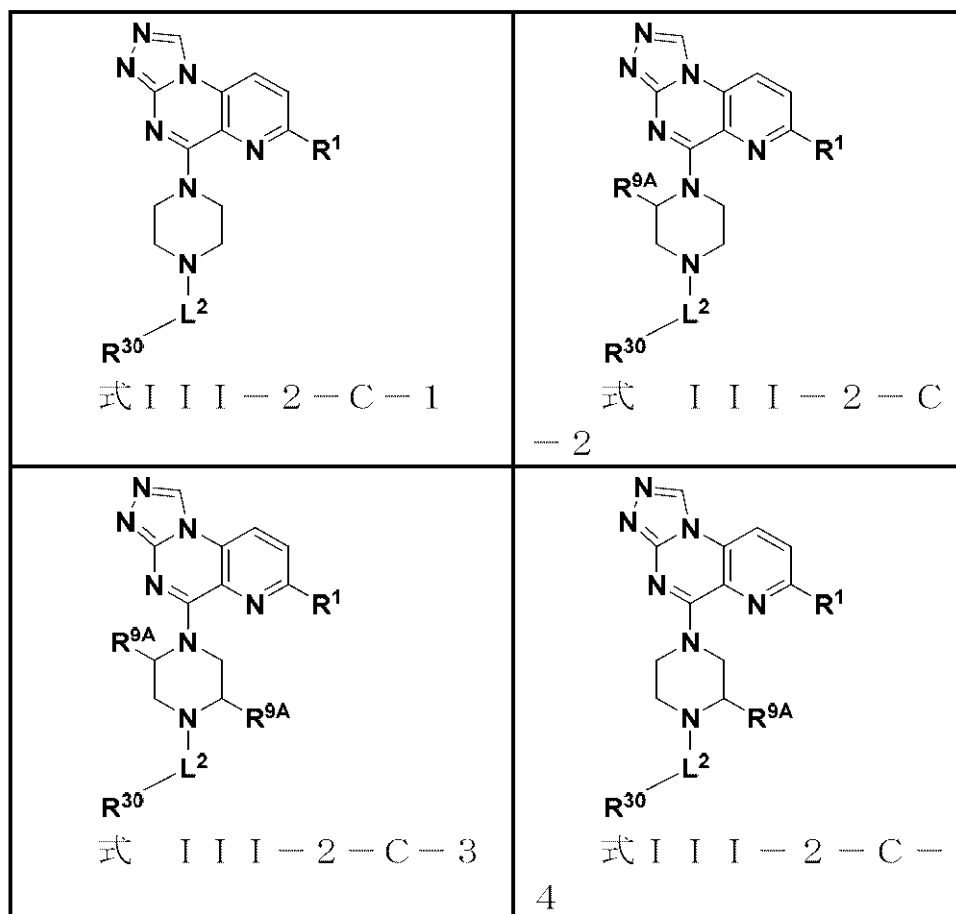
50



10

式中、 n が、0、1、2または3であり、 R^{9A} が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 A 8．式 III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3または III-2-C-4の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 7記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、



20

30

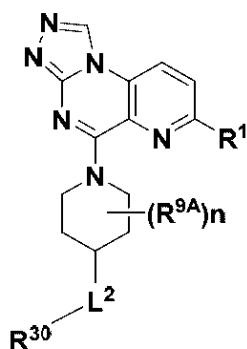
40

式中、式 III-2-C-3における二個の R^{9A} が、独立して選択される。

実施形態 A 9． R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ である、実施形態 A 7 または A 8 記載の化合物。

50

実施形態 A 1 0 . 式 I I I - 2 - D の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 ~ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、



式 I I I - 2 - D、

式中、 n が、0、1、2 または 3 であり、 R^{9A} が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 A 1 1 . 式 I I I - 2 - D - 1、I I I - 2 - D - 2、I I I - 2 - D - 3 または I I I - 2 - D - 4 の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 0 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、

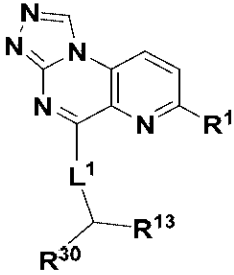
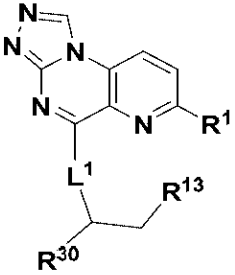
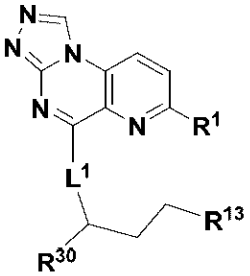
式 I I I - 2 - D - 1	式 I I I - 2 - D - 2
式 I I I - 2 - D - 3	式 I I I - 2 - D - 4

式中、式 I I I - 2 - D - 3 における二個の R^{9A} が、独立して選択される。

実施形態 A 1 2 . R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換 C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ である、実施形態 A 1 0 または A 1 1 記載

の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 A 1 3 . 式 I I I - 2 - E - 1、I I I - 2 - E - 2 または I I I - 2 - E - 3 の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 ~ A 1 2 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、

 式 I I I - 2 - E - 1	 式 I I I - 2 - E - 2
 式 I I I - 2 - E - 3	

10

20

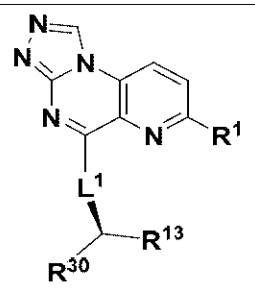
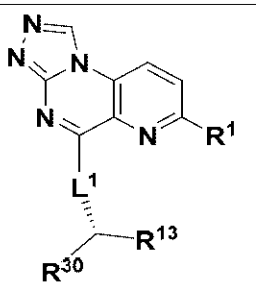
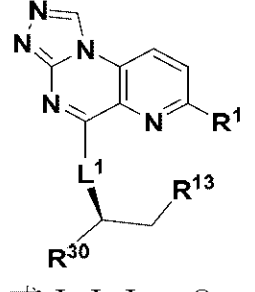
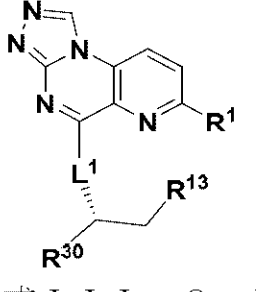
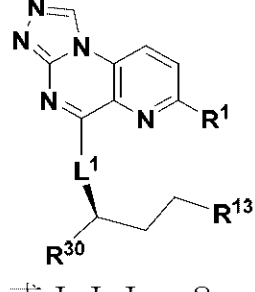
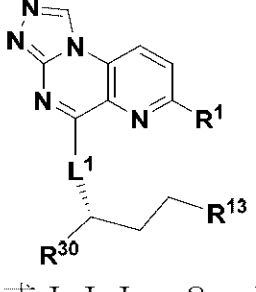
式中、R¹³が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 A 1 4 . 式 I I I - 2 - E - 1 a、I I I - 2 - E - 2 a、I I I - 2 - E - 3 a、I I I - 2 - E - 1 b、I I I - 2 - E - 2 b または I I I - 2 - E - 3 b の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 ~ A 1 2 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、

30

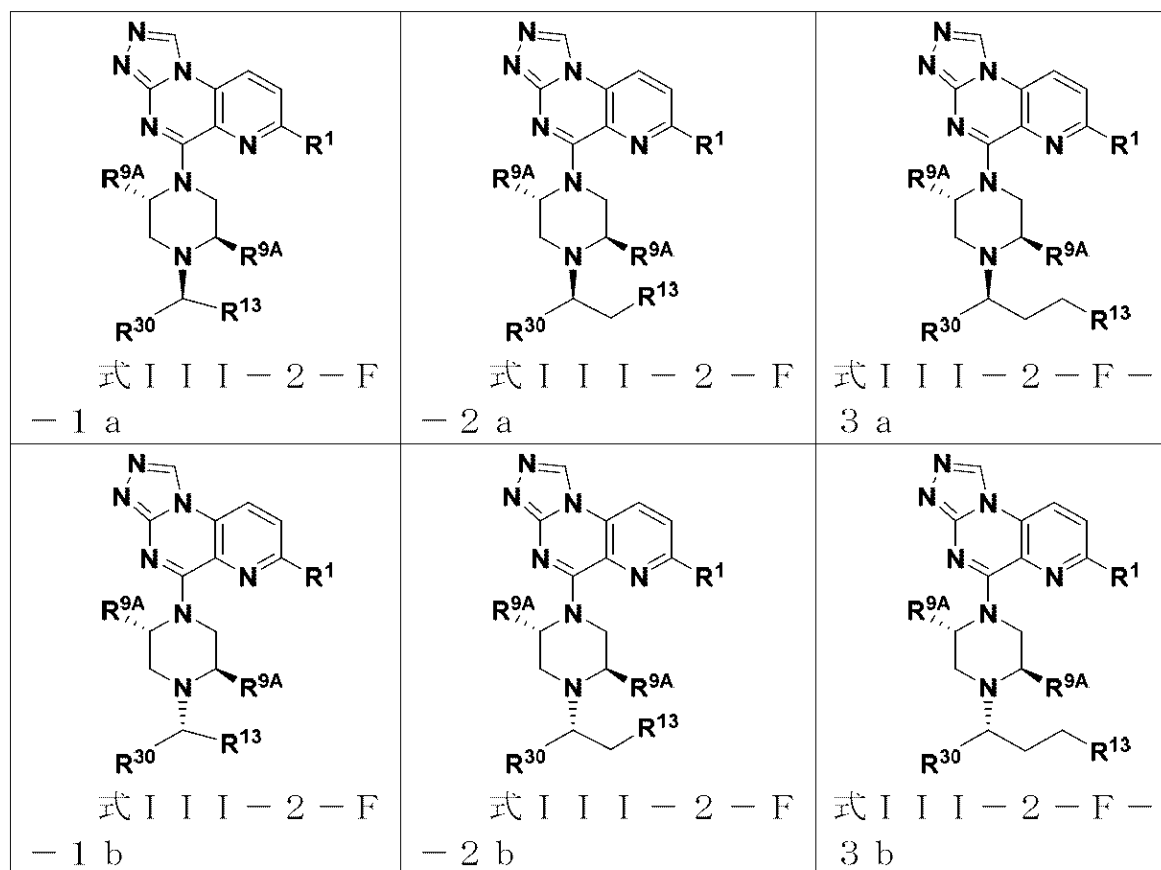
40

50

 式 III-2-E-1 a	 式 III-2-E-1 b
 式 III-2-E-2 a	 式 III-2-E-2 b
 式 III-2-E-3 a	 式 III-2-E-3 b

式中、R¹³が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 A15．式 III-2-F-1 a、III-2-F-1 b、III-2-F-2 a、III-2-F-2 b、III-2-F-3 aまたは III-2-F-3 bの構造を有することを特徴とする、実施形態 A13 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、



10

20

30

40

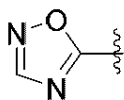
式中、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ であり、好ましくは、 R^{9A} が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 または $CH_2CH_2CH_3$ であり、より好ましくは、 R^{9A} が、表すたびに、 CH_2CH_3 である。

実施形態 A 16. R^{13} が、水素、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル、イソプロピルなど）、 CN 、 OH 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよい 1-3 個の独立して N、O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリールであり、置換される場合、置換されてもよいフェニルまたは 5 または 6 員ヘテロアリールが 1-3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、F または Cl）、 OH 、 CN 、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）からなる群より選ばれ、より好ましくは、 R^{13} が、水素である、実施形態 A 13 - A 15 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

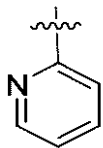
実施形態 A 17. L^2 が、非存在である、あるいは O または $C(O)$ である実施形態 A 1 ~ A 12 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 A 18. R^{30} が、置換されてもよいフェニルまたは 5 員または 6 員ヘテロアリール（例えば、オキサジアゾリル（例えば、

50

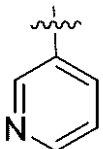


)、ピリジル (例えば、



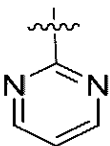
10

または



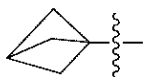
) またはピリミジル (例えば、

20



) であり、例えば、置換される場合、フェニルまたは5員または6員ヘテロアリアルが、1-3 (例えば、1または2) 個の R^{22} で置換されてもよく、 R^{22} が、表すたびに、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル (例えば、 CH_3 、 CF_3 など)、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ (例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など)、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチルまたは

30



である、実施形態 A1 ~ A17 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 A19. R^{30} が、1-3 (例えば、1または2) 個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} または SF_5 であり、 R^{M1} が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは 3-4 員環が、独立して以下からなる群より選ばれる 1-3 個の置換基で置換される：ハロゲン (好ましくは、F または Cl)、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む)、好ましくは、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5

40

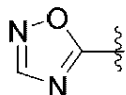
50

5、OMe、CN、メチル、CHF₂、CF₂CH₃、シクロプロピル、CH₃SO₂およびOCH₂—（シクロプロピル）である、実施形態A1～A17のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

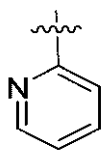
実施形態A20. R³⁰が、1-3（例えば、1または2）個のR²²で置換されるフェニルであり、R²²が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、R^{M2}、OR^{M2}、SR^{M2}またはSF₅であり、R^{M2}が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3個のFで置換されてもよいC₁₋₄アルキル、例えば、CF₃である、実施形態A1～A17のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態A21. R³⁰が、化合物が許容される場合、1-3（例えば、1または2）個のR²²で置換される5員ヘテロアリール（例えば、

10

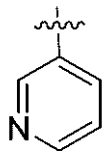


) またはピリジル（例えば、



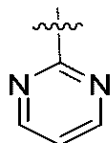
20

または



) またはピリミジル（例えば、

30

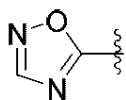


) であり、R²²が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、R^{M1}、OR^{M1}、SO₂R^{M1}、P(O)(R^{M1})₂、SR^{M1}またはSF₅であり、R^{M1}が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよいC₁₋₄アルキルまたは置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）であり、置換される場合、置換されてもよいC₁₋₄アルキルまたは3-4員環が、独立して以下からなる群より選ばれる1-3個の置換基で置換される：ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、OH、CN、1-3個のFで置換されてもよいC₁₋₄アルキル、1-3個のFで置換されてもよいC₁₋₄ヘテロアルキル、Fおよび／またはメチルで置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）、好ましくは、R²²が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、OMe、CN、メチル、CHF₂、CF₂CH₃、シクロプロピル、CH₃SO₂およびOCH₂—（シクロプロピル）である、実施形態A1～A17のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

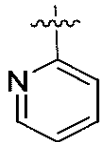
40

50

実施形態 A 2 2 . R^{30} が、化合物が許容される場合、1 - 3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、

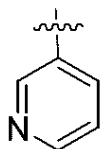


) またはピリジル (例えば、



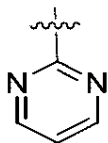
10

または



20

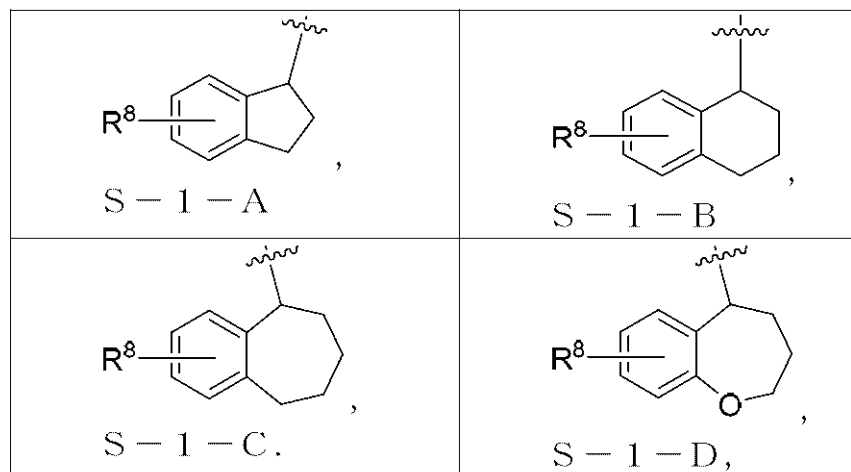
) またはピリミジル (例えば、



) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1 - 3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、実施形態 A 1 ~ A 1 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

30

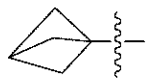
実施形態 A 2 3 . R^{30} が、S - 1 - A、S - 1 - B、S - 1 - C または S - 1 - D の構造を有することを特徴とする、実施形態 A 1 ~ A 1 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、



40

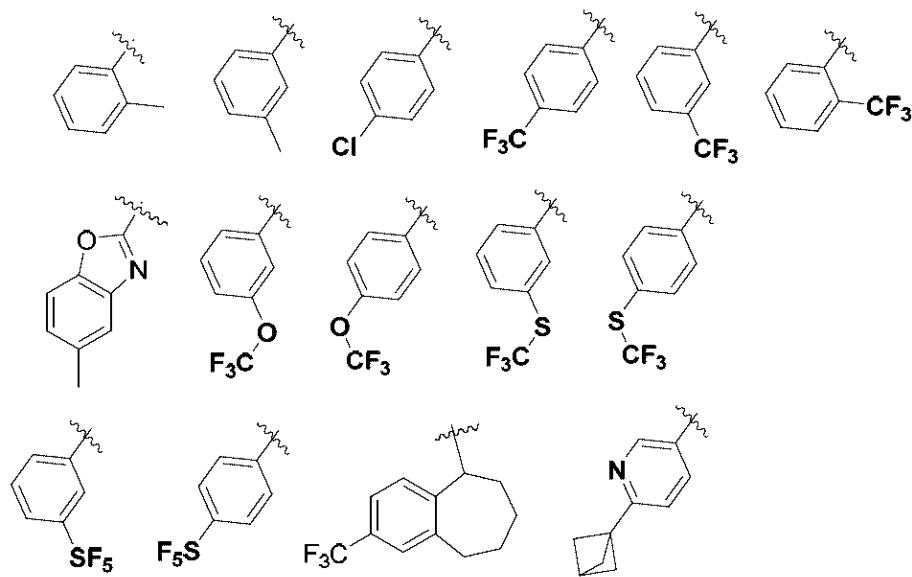
50

式中、 R^8 が、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、 CH_3 、 CF_3 など）、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など）、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチル、または

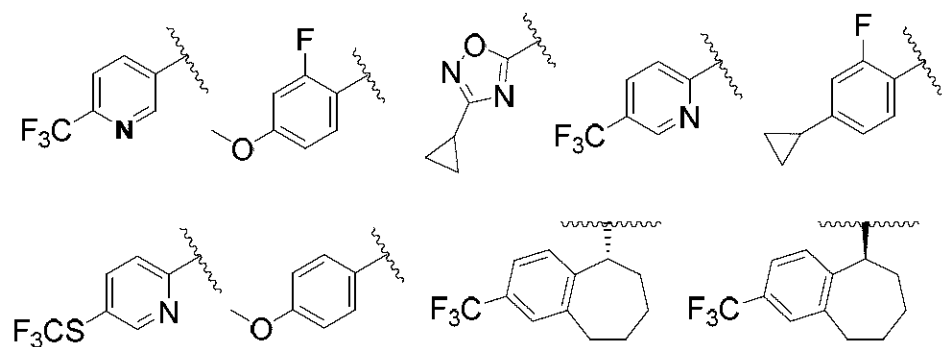


である。

実施形態A24． R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態A1～A17のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



実施形態A25． R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態A1～A17のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



実施形態A26． R^{30} が、以下の項目からなる群より選ばれる、実施形態A1～A17のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

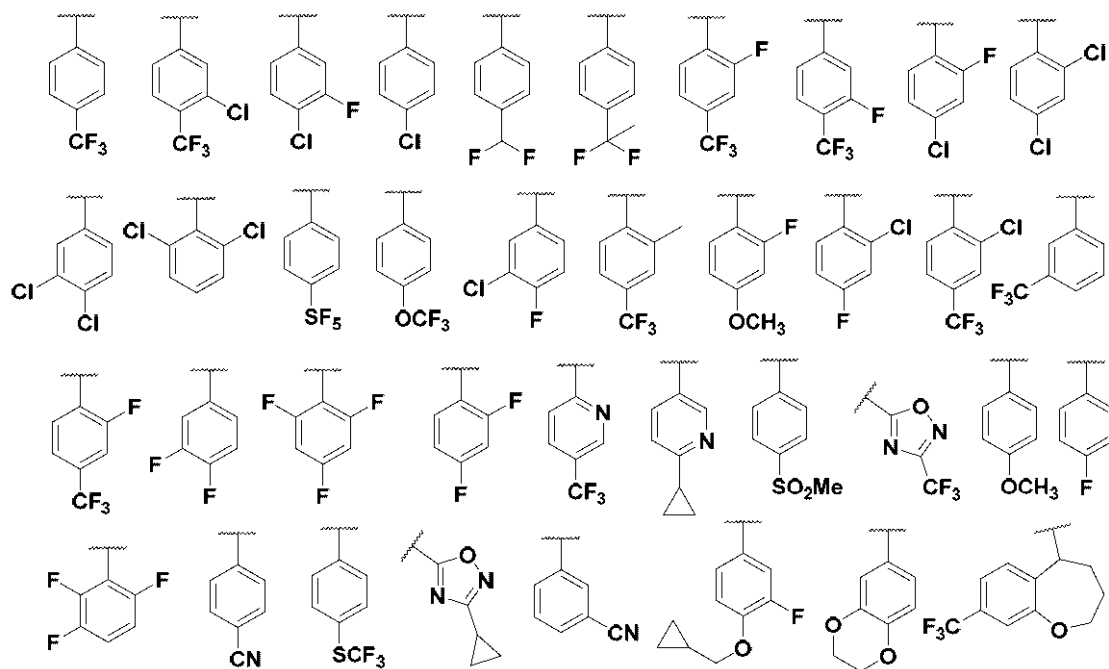
10

20

30

40

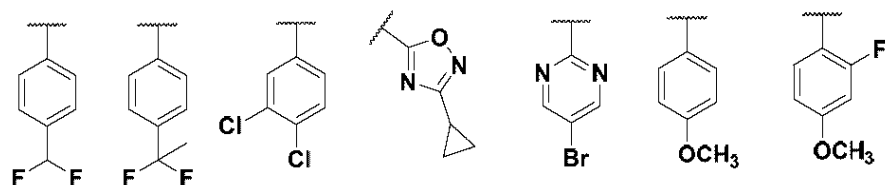
50



10

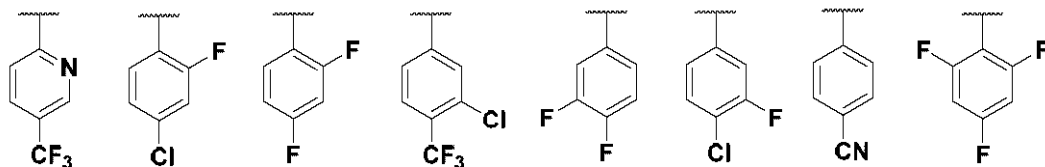
20

実施形態 A 2 7 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ~ A 1 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

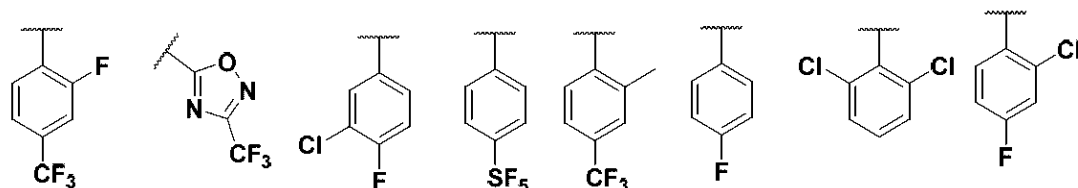


30

実施形態 A 2 8 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ~ A 1 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



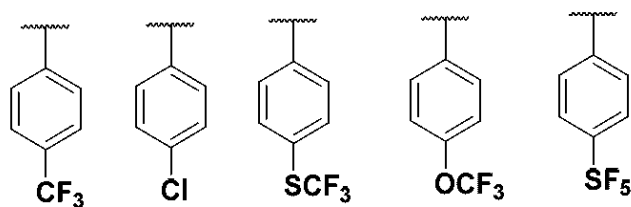
実施形態 A 2 9 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ~ A 1 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



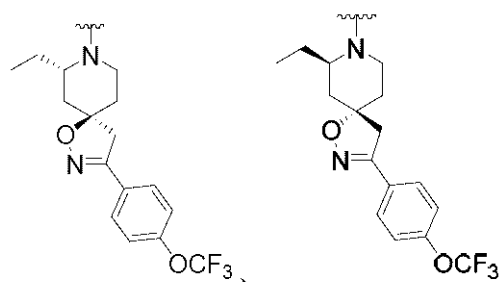
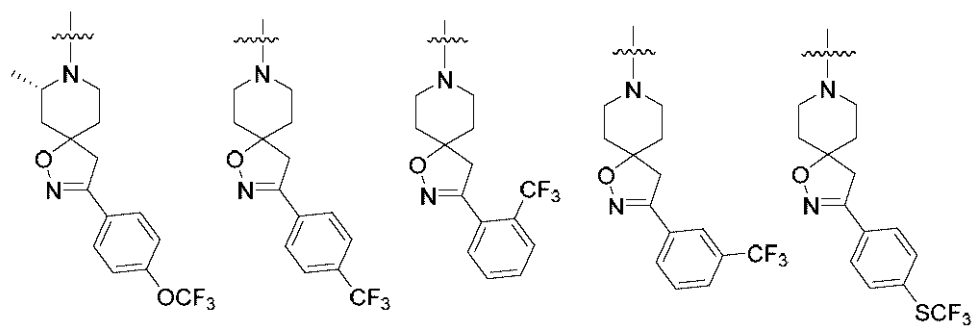
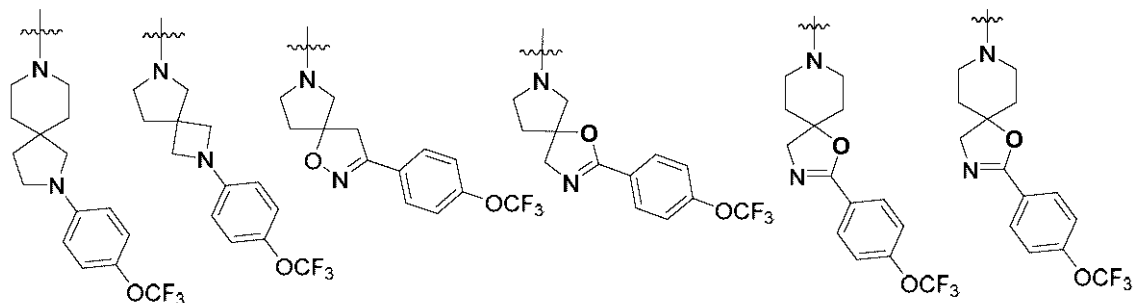
40

実施形態 A 3 0 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ~ A 1 7 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

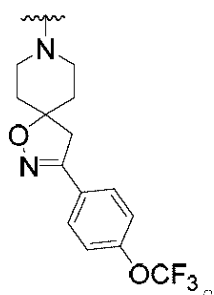
50



実施形態 A 3 1 . $L^1 - L^2 - R^{30}$ が、以下の項目からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ~ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

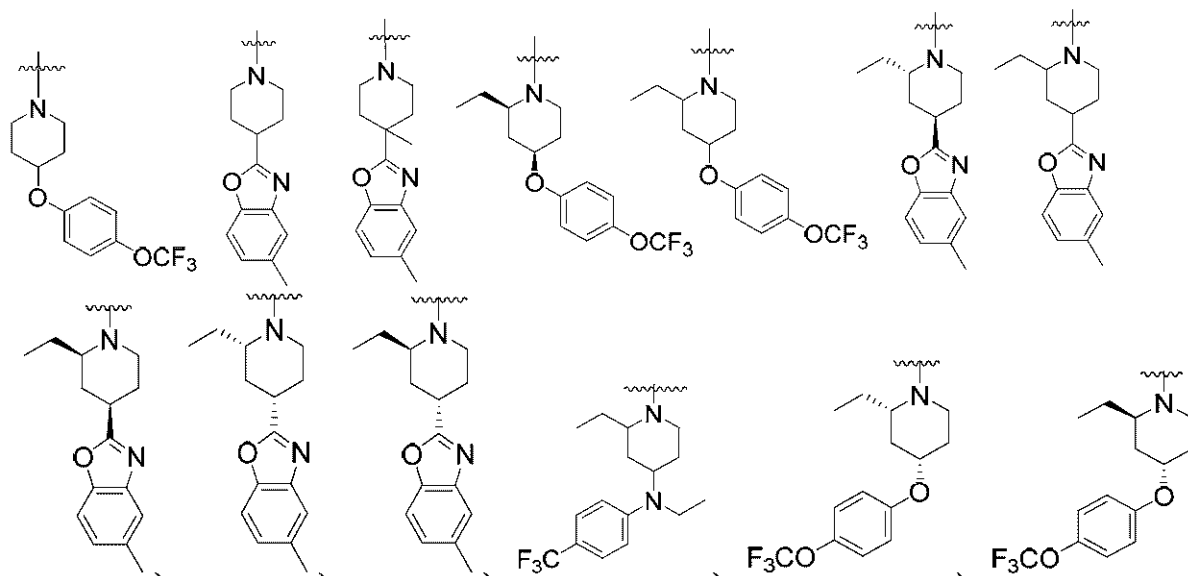


または



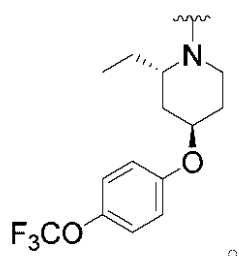
実施形態 A 3 2 . $L^1 - L^2 - R^{30}$ が、以下の項目からなる群より選ばれる、実施形

態 A 1 ～ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



10

または



20

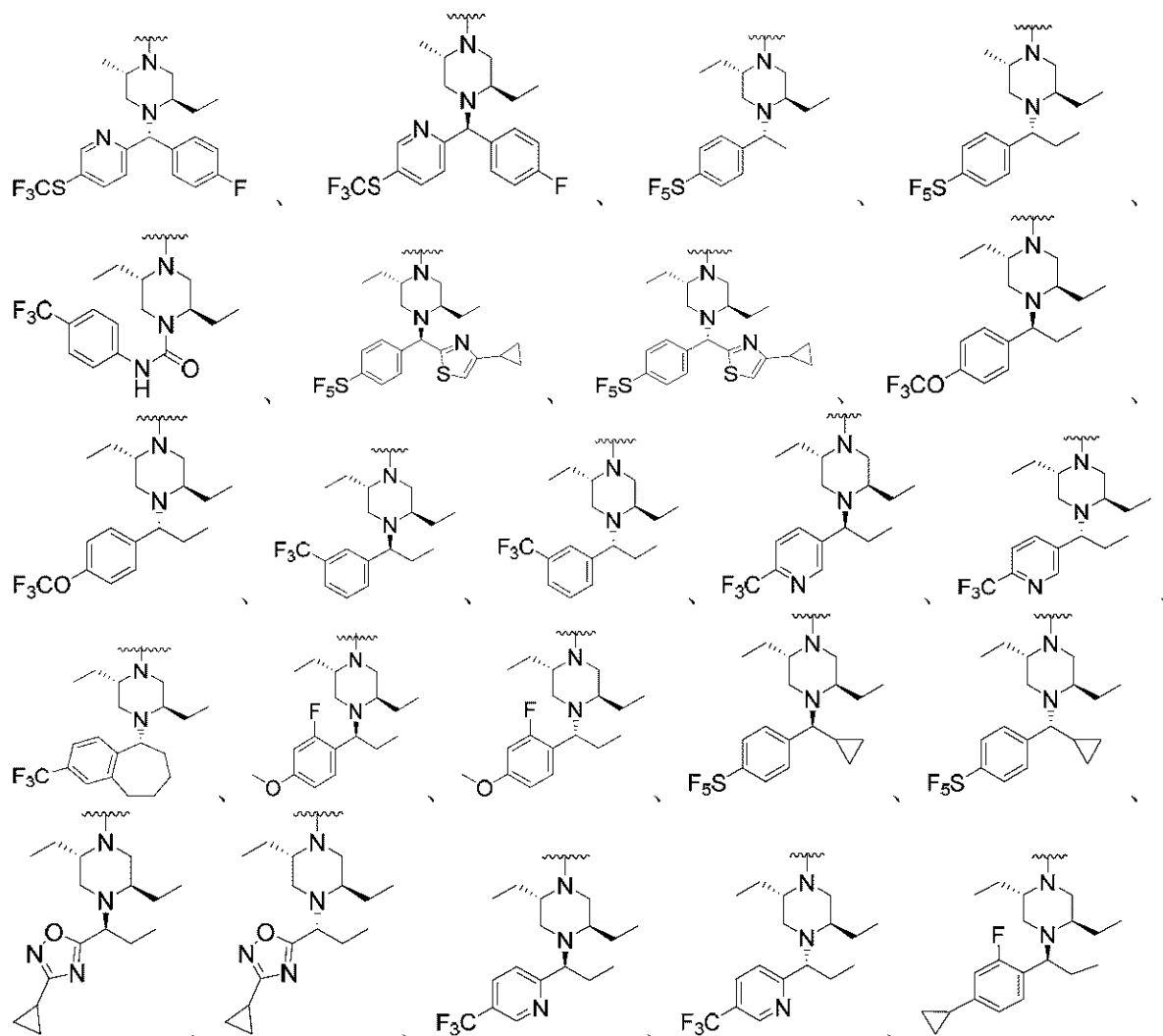
実施形態 A 3 3 . $L^1 - L^2 - R^{30}$ が、以下の項目からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ～ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

30

40

50



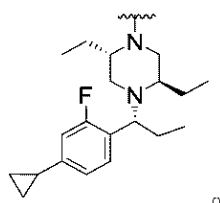


10

20

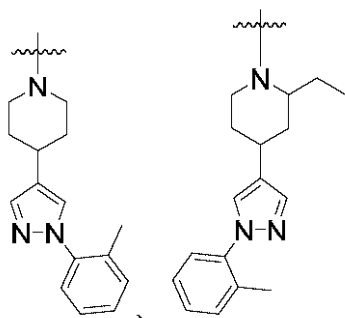
30

または



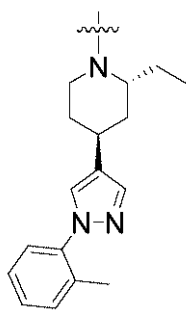
実施形態 A 3 4 . L ¹ - L ² - R ^{3 0} が、以下の項目からなる群より選ばれ：

40



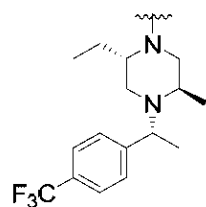
50

または



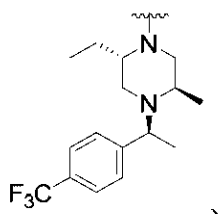
10

あるいは、 $L^1 - L^2 - R^{30}$ が、以下の項目からなる群より選ばれ：



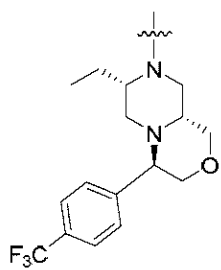
20

または



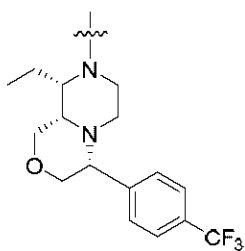
30

あるいは、 $L^1 - L^2 - R^{30}$ が、以下の項目からなる群より選ばれ：



40

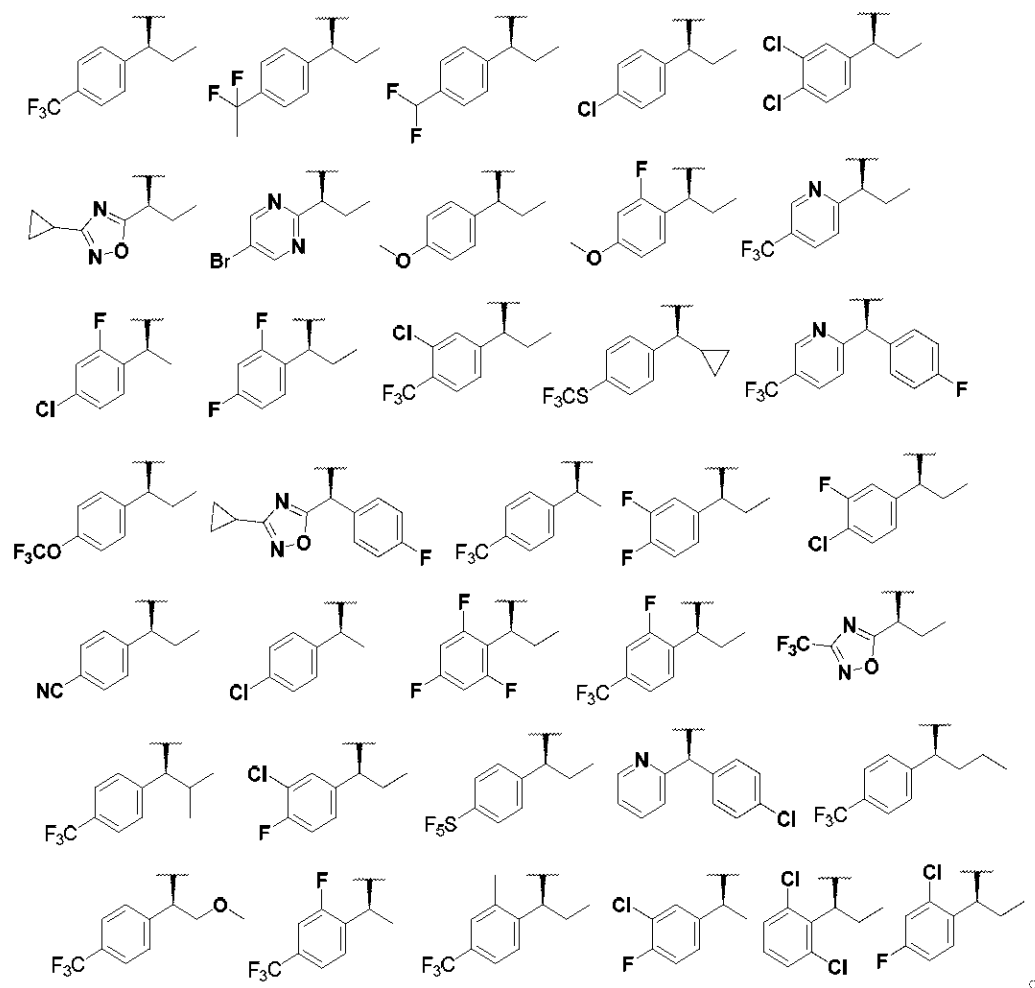
または



50

実施形態 A 1 ～ A 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 A 3 5 . L² - R^{3 0} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ～ A 1 2 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



10

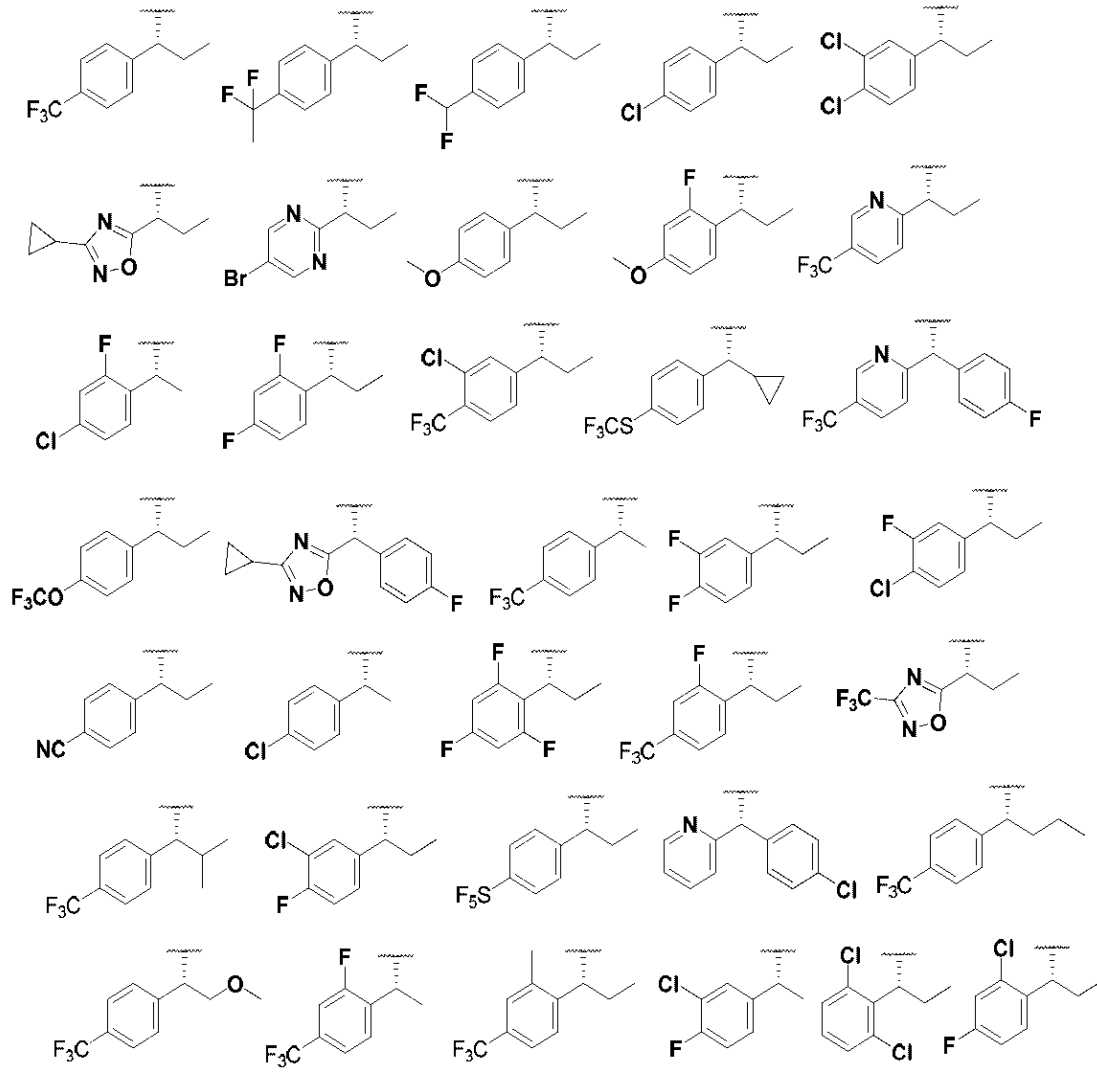
20

30

実施形態 A 3 6 . L² - R^{3 0} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 A 1 ～ A 1 2 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

40

50



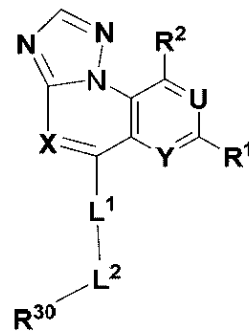
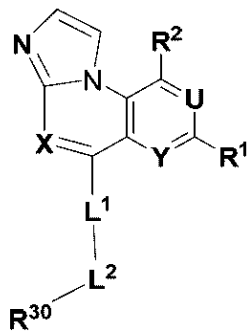
10

20

30

実施形態 A 3 7 . 環 C が、イミダゾールまたはトリアゾール環であり、変数 X、Y、U、R¹、R²、L¹、L² および R³⁰ が、本願で定義されるとおりであり、実施形態 A 2 - A 3 6 で示される式 I I I - 2 に関する定義のいずれかを含む、式 I I I - 8 の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 A 3 8 . I I I - 8 - A または I I I - 8 - B の構造式を有することを特徴とする、実施形態 A 3 7 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、



40

式 I I I - 8 - A、
式 I I I - 8 - B、

50

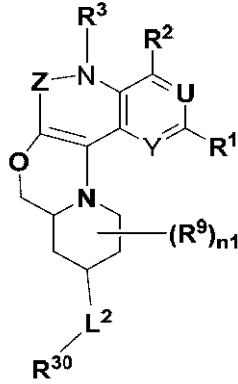
式中、変数 X 、 Y 、 U 、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 および R^{30} が、本願で定義されたとおりであり、実施形態 A2-A36 で示される式 III-2 に関する定義のいずれかを含む。

【0097】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下で挙げられる例示的な実施形態 B1~B45 を提供する。

実施形態 B1~B45

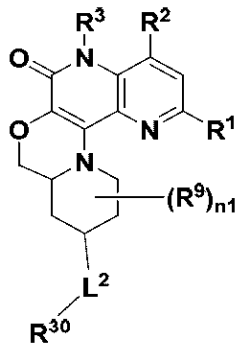
実施形態 B1. 式 III-3 の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、



式 III-3

式中、変数 Y 、 U 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 $n1$ 、 L^2 および R^{30} が、本願で定義されたとおりである。

実施形態 B2. 式 III-3-A の構造を有することを特徴とする、実施形態 B1 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩：



式 III-3-A。

実施形態 B3. 式 III-4 の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、

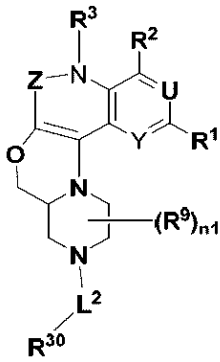
10

20

30

40

50

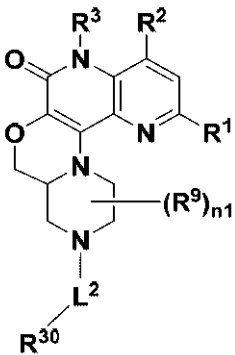


式 I I I - 4

10

式中、変数 Y、U、Z、R¹、R²、R³、R⁹、n₁、L² および R³⁰ が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 B 4．式 I I I - 4 - A の構造を有することを特徴とする、実施形態 B 3 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

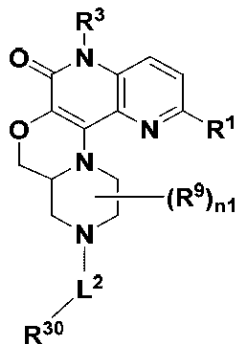


式 I I I - 4 - A。

20

30

実施形態 B 5．式 I I I - 4 - B の構造を有することを特徴とする、実施形態 B 3 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

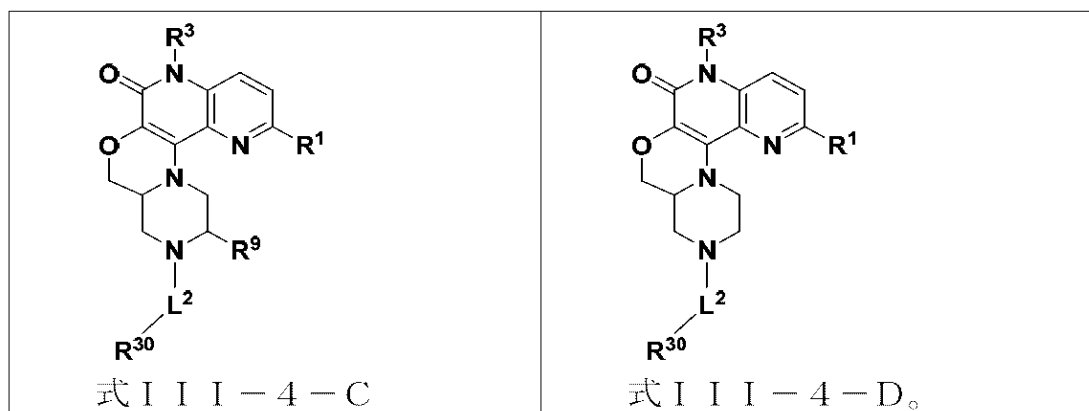


式 I I I - 4 - B。

40

実施形態 B 6．式 I I I - 4 - C または I I I - 4 - D の構造を有することを特徴とする、実施形態 B 5 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

50



10

実施形態 B 7 . 式 III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1 または III-4-D-2 の構造を有することを特徴とする、実施形態 B 6 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

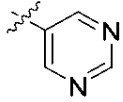
20

30

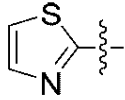
40

50

換されてもよいピリミジルまたは置換されてもよいチアゾリルであり、例えば、 R^1 が、



または

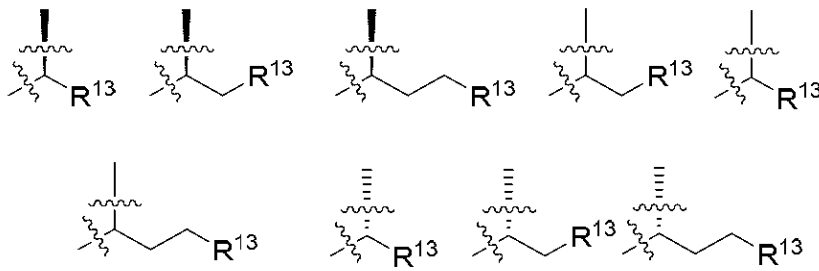


であり；あるいは、(v) R^1 が、 SR^{A1} であり、 R^{A1} が、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり、例えば、 R^1 が、 SCH_3 である、実施形態B1～B8のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態B10. R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、フッ素置換の C_{1-3} アルキル（例えば、 CF_2H ）、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 または $CH_2NHC(O)OCH_3$ であり、好ましくは、 R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 または $CH_2CH_2CH_3$ であり、より好ましくは、 R^9 が、表すたびに、それぞれ独立して、 CH_2CH_3 である、実施形態B1～B9のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態B11. L^2 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキレンである、実施形態B1～B10のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態B12. L^2 が、以下の項目からなる群より選ばれる、実施形態B1～B10のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、



式中、 R^{13} が、本願で定義されるとおりである。

実施形態B13. 式III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4fの構造を有することを特徴とする、実施形態B1～B10のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、

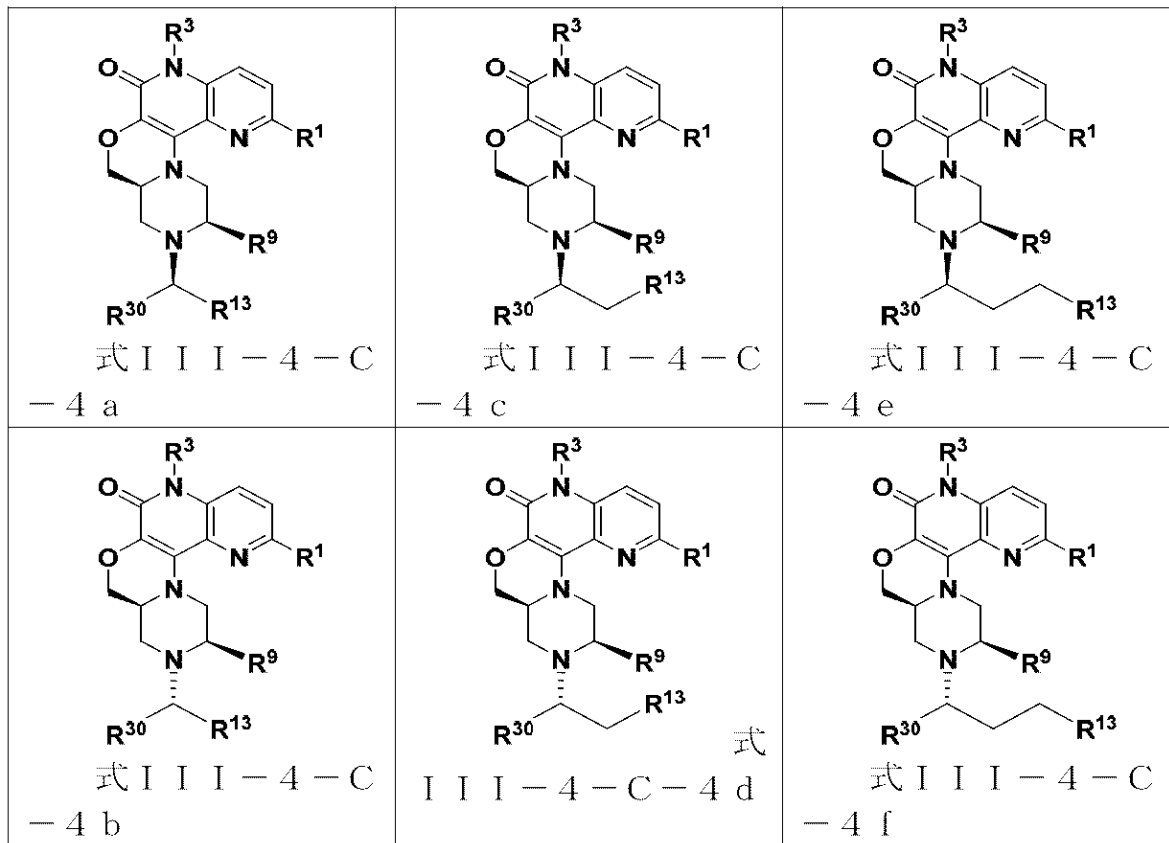
10

20

30

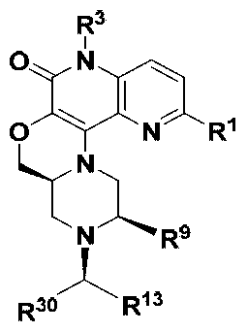
40

50



式中、 R^{13} が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 B 1 4 . 式 I I I - 4 - C - 4 a の構造を有することを特徴とする、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、



式 I I I - 4 - C - 4 a

式中、 R^{13} が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 B 1 5 . 基本的に立体異性純粋であり、例えば、鏡像体過剰率 (「ee」) が 80% 以上、例えば、90% ee、95% ee、98% ee、99% ee 以上であり、かつ、基本的に式 I I I - 4 - C - 4 b に対応する立体異性体を含まなく、

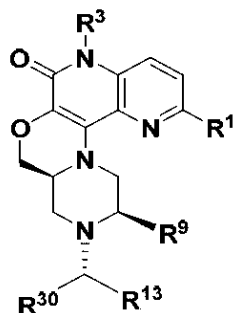
10

20

30

40

50

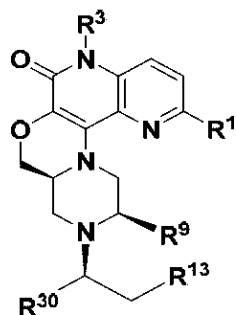


式 III-4-b、

10

例えば、HPLCまたはSFC面積%および／または重量で測定されるように、5%未満、例えば、2%未満、1%未満、0.5%未満または0.1%未満の式 III-4-bに対応する立体異性体を有する、実施形態 B14 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 B16. 式 III-4-c の構造を有することを特徴とする、実施形態 B1～B10 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、

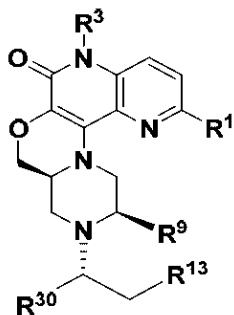


式 III-4-c

20

式中、R¹³ が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 B17. 基本的に立体異性純粋であり、例えば、鏡像体過剰率（「ee」）が80%以上、例えば、90% ee、95% ee、98% ee、99% ee 以上であり、かつ、基本的に式 III-4-b に対応する立体異性体を含まなく、



式 III-4-d、

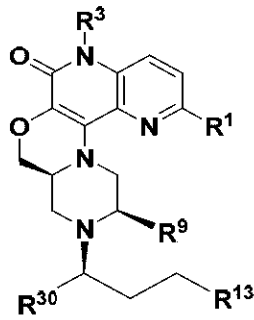
40

例えば、HPLCまたはSFC面積%および／または重量で測定されるように、5%未満、例えば、2%未満、1%未満、0.5%未満または0.1%未満の式 III-4-dに対応する立体異性体を有する、実施形態 B16 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 B18. 式 III-4-e の構造を有することを特徴とする、実施形態

50

B 1 ～ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩であって、

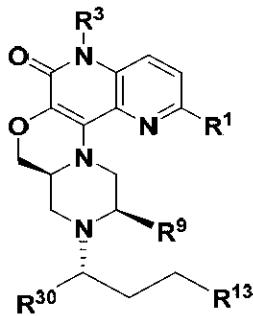


式 I I I - 4 - C - 4 e

10

式中、 R^{13} が、本願で定義されるとおりである。

実施形態 B 1 9 . 基本的に立体異性純粋であり、例えば、鏡像体過剰率 (「ee」) が 80 % 以上、例えば、90 % ee、95 % ee、98 % ee、99 % ee 以上であり、かつ、基本的に式 I I I - 4 - C - 4 b に対応する立体異性体を含まなく、



式 I I I - 4 - C - 4 f、

20

例えば、HPLC または SFC 面積 % および / または重量で測定されるように、5 % 未満、例えば、2 % 未満、1 % 未満、0.5 % 未満または 0.1 % 未満の式 I I I - 4 - C - 4 f に対応する立体異性体を有する、実施形態 B 1 9 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

30

実施形態 B 2 0 . R^{13} が、水素、CN、OH、COOH、CONH₂、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、置換されてもよいフェニル、または 1 - 3 個の独立して N、O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリアルであり、置換される場合、置換されてもよいフェニルまたは 5 または 6 員ヘテロアリアルが、1 - 3 個の置換基で置換され、前記置換基が、独立してハロゲン (好ましくは、F または Cl)、OH、CN、1 - 3 個の F で置換されてもよい C₁ - 4 アルキル、1 - 3 個の F で置換されてもよい C₁ - 4 ヘテロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3 - 4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) からなる群より選ばれ、より好ましくは、 R^{13} が、水素である、実施形態 B 1 2 ～ B 1 9 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

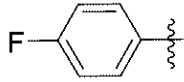
40

実施形態 B 2 1 . R^{13} が、一つまたは複数の独立して F、OH または C₁ - 4 アルコキシからなる群より選ばれる置換基で置換されてもよい C₁ - 4 アルキルであり、例えば、 R^{13} が、メチル、エチル、イソプロピル、CH₂OH、CH₂OMe などである、実施形態 B 1 2 ～ B 1 9 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 B 2 2 . R^{13} が、1 - 3 個の置換基で置換されてもよいフェニルであり、前記置換基が、独立してハロゲン (好ましくは、F または Cl)、OH、CN、1 - 3 個の F で置換されてもよい C₁ - 4 アルキル、1 - 3 個の F で置換されてもよい C₁ - 4 ヘテ

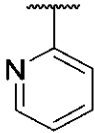
50

ロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3 - 4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）からなる群より選ばれ、例えば、 R^{13} が、

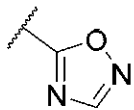


である、実施形態 B 1 2 ~ B 1 9 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

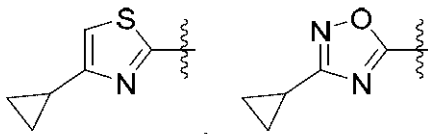
実施形態 B 2 3 . R^{13} が、1 - 3 個の置換基で置換されてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール、例えば、



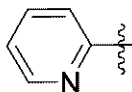
または



であり、前記置換基が、独立してハロゲン（好ましくは、F または Cl）、OH、CN、1 - 3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1 - 3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3 - 4 員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）からなる群より選ばれ、例えば、 R^{13} が、



または



である、実施形態 B 1 2 ~ B 1 9 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 B 2 4 . L^2 が、非存在である、あるいは、O または C (O) である、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 B 2 5 . R^{30} が、置換されてもよいフェニルまたは 5 または 6 員ヘテロアリール（例えば、オキサジアゾリル（例えば、

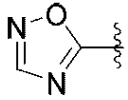
10

20

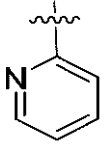
30

40

50

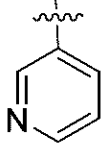


)、ピリジル (例えば、



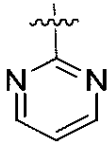
10

または



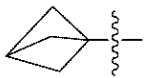
) またはピリミジル (例えば、

20



) であり、例えば、置換される場合、フェニルまたは5または6員ヘテロアリアルが、1-3 (例えば、1または2) 個の $R^{2,2}$ で置換されてもよく、 $R^{2,2}$ が、表すたびに、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル (例えば、 CH_3 、 CF_3 など)、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ (例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など)、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチルまたは

30



である、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれかが記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 B 2 6. $R^{3,0}$ が、1-3 (例えば、1または2) 個の $R^{2,2}$ で置換されるフェニルであり、 $R^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン (例えば、F、Cl または Br)、CN、OH、 $R^{M,1}$ 、 $OR^{M,1}$ 、 $SO_2R^{M,1}$ 、 $P(O)(R^{M,1})_2$ 、 $SR^{M,1}$ または SF_5 、 $R^{M,1}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、であり置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む) であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは 3-4 員環 1-3 個が、独立して以下からなる群より選ばれる置換基で置換され：ハロゲン (好ましくは、F または Cl)、OH、CN、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、および F および / またはメチルで置換されてもよい 3-4 員環 (シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む)、好ましくは、 $R^{2,2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、

40

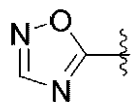
50

OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- （シクロプロピル）である、実施形態B1～B24のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

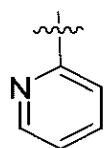
実施形態B27. R^{30} が、1-3（例えば、1または2）個の R^{22} で置換されるフェニルであり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 $\text{R}^{\text{M}2}$ 、 $\text{OR}^{\text{M}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{M}2}$ または SF_5 であり、 $\text{R}^{\text{M}2}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、実施形態B1～B24のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

実施形態B28. R^{30} が、化合物が許容される場合、1-3（例えば、1または2）個の R^{22} で置換される5員ヘテロアリール（例えば、

10

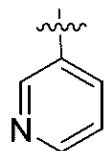


) またはピリジル（例えば、



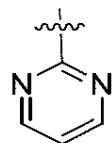
20

または



) またはピリミジル（例えば、

30

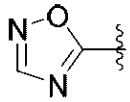


) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、F、ClまたはBr）、CN、OH、 $\text{R}^{\text{M}1}$ 、 $\text{OR}^{\text{M}1}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{M}1}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{M}1})_2$ 、 $\text{SR}^{\text{M}1}$ または SF_5 であり、 $\text{R}^{\text{M}1}$ が、表すたびに、それぞれ独立して、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）であり、置換される場合、置換されてもよい C_{1-4} アルキルまたは3-4員環1-3個が、独立して以下からなる群より選ばれる置換基で置換され：ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、OH、CN、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキル、Fおよび/またはメチルで置換されてもよい3-4員環（シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アゼチジニルなどを含む）、好ましくは、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、メチル、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、シクロプロピル、 CH_3SO_2 および OCH_2- （シクロプロピル）である、実施形態B1～B24のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

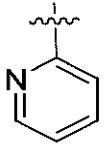
40

50

実施形態 B 2 9 . R^{30} が、化合物が許容される場合、1 - 3 (例えば、1 または 2) 個の R^{22} で置換される 5 員ヘテロアリール (例えば、

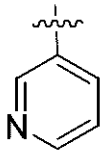


) またはピリジル (例えば、



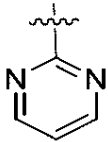
10

または



20

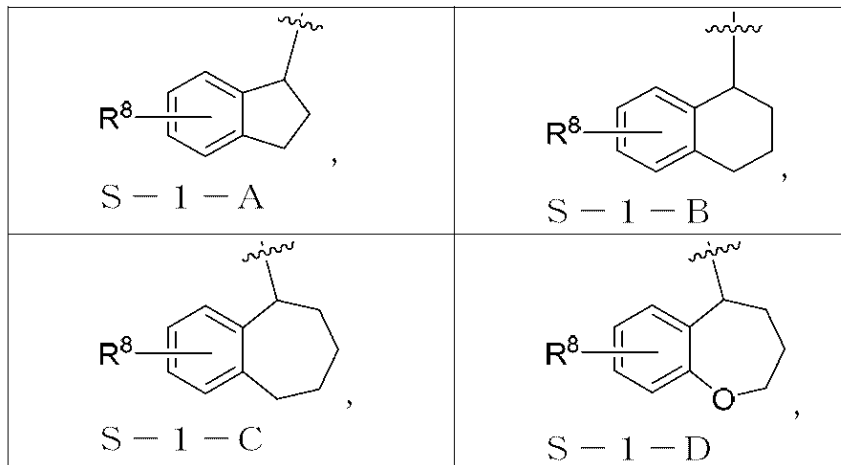
) またはピリミジル (例えば、



) であり、 R^{22} が、表すたびに、それぞれ独立して、F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} または SF_5 であり、 R^{M2} が、表すたびに、それぞれ独立して、1 - 3 個の F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル、例えば、 CF_3 である、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

30

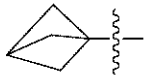
実施形態 B 3 0 . R^{30} が、S - 1 - A、S - 1 - B、S - 1 - C または S - 1 - D の構造を有することを特徴とする、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩であって、



40

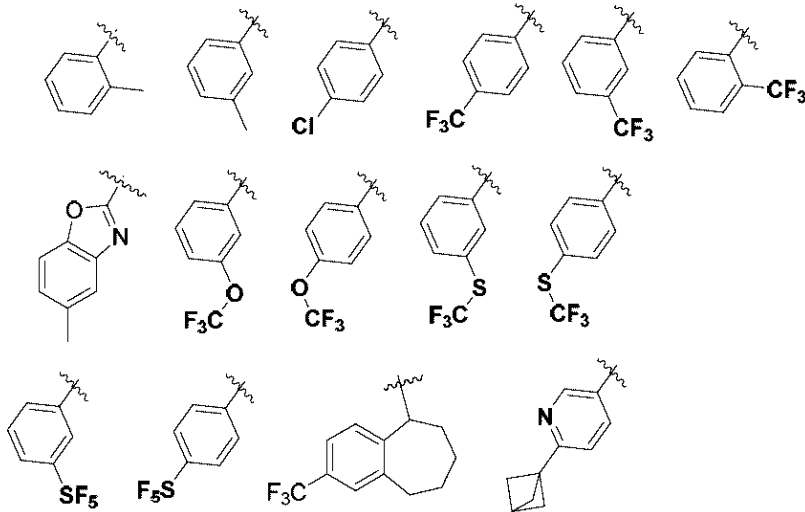
50

式中、 R^8 が、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル（例えば、 CH_3 、 CF_3 など）、1-3個のFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ（例えば、 OCH_3 、 OCF_3 など）、 SCF_3 、 SF_5 、シクロプロピル、シクロブチル、または



である。

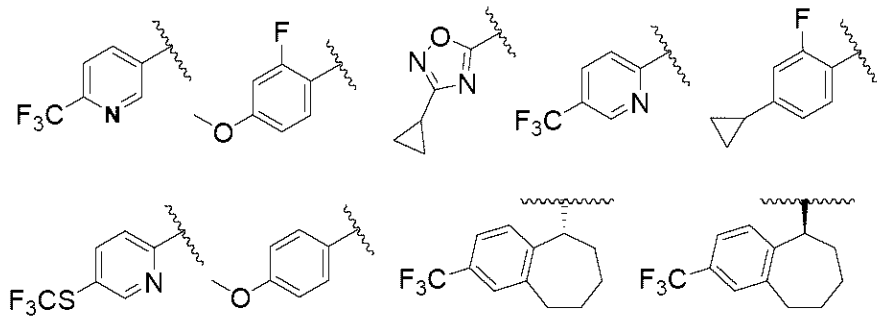
実施形態B31. R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態B1～B24のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩：



10

20

実施形態B32. R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態B1～B24のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩：

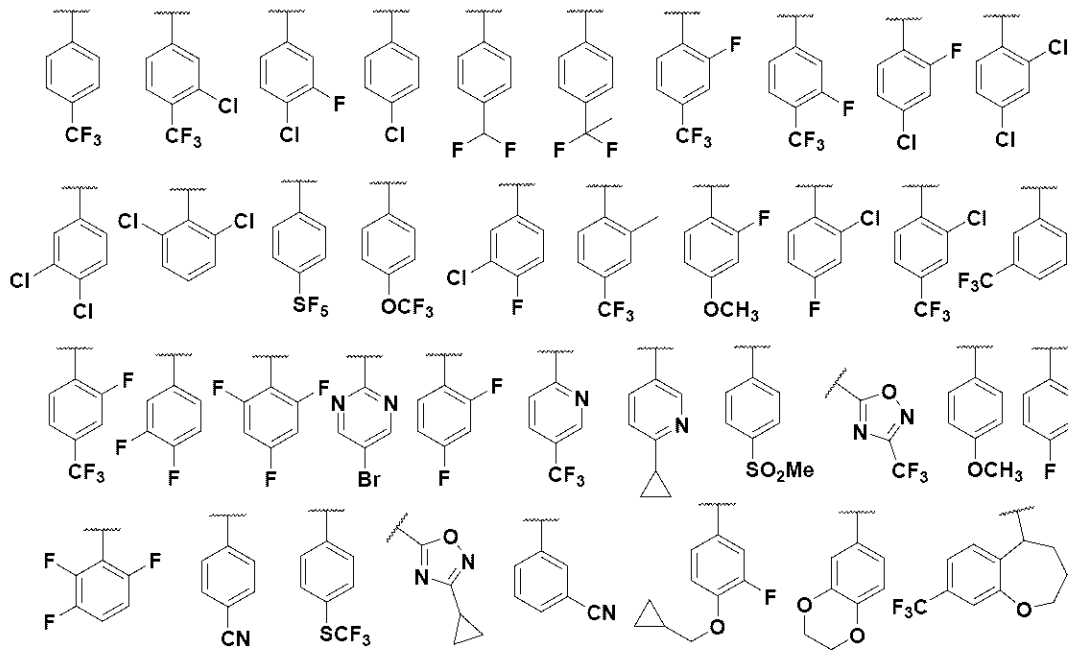


30

実施形態B33. R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態B1～B24のいずれか記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩：

40

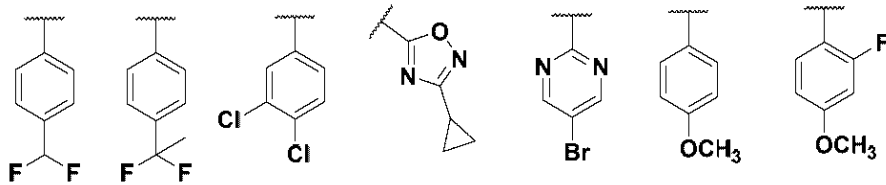
50



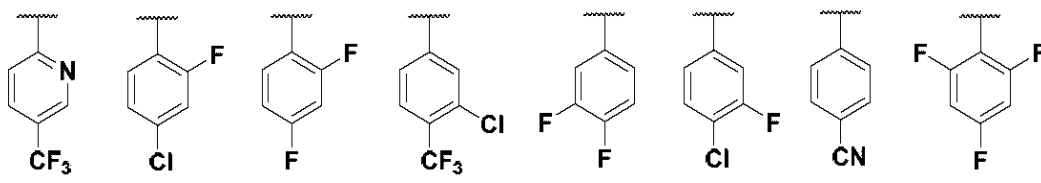
10

20

実施形態 B 3 4 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

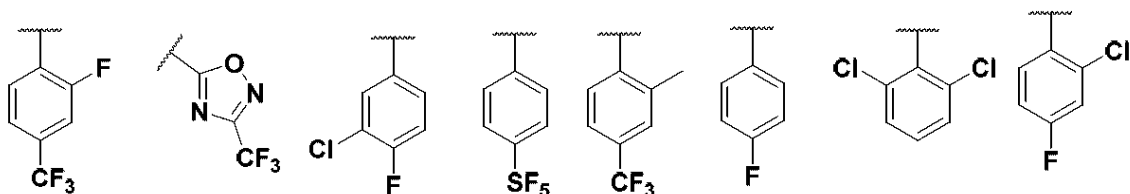


実施形態 B 3 5 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



30

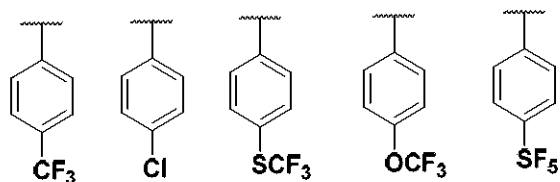
実施形態 B 3 6 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



40

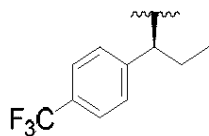
実施形態 B 3 7 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

50

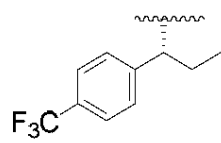


実施形態 B 3 8 . $\text{L}^2 - \text{R}^{30}$ が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

10

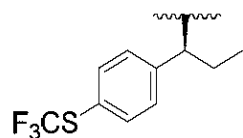


または



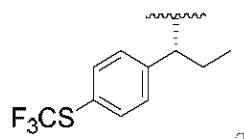
20

実施形態 B 3 9 . $\text{L}^2 - \text{R}^{30}$ が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



30

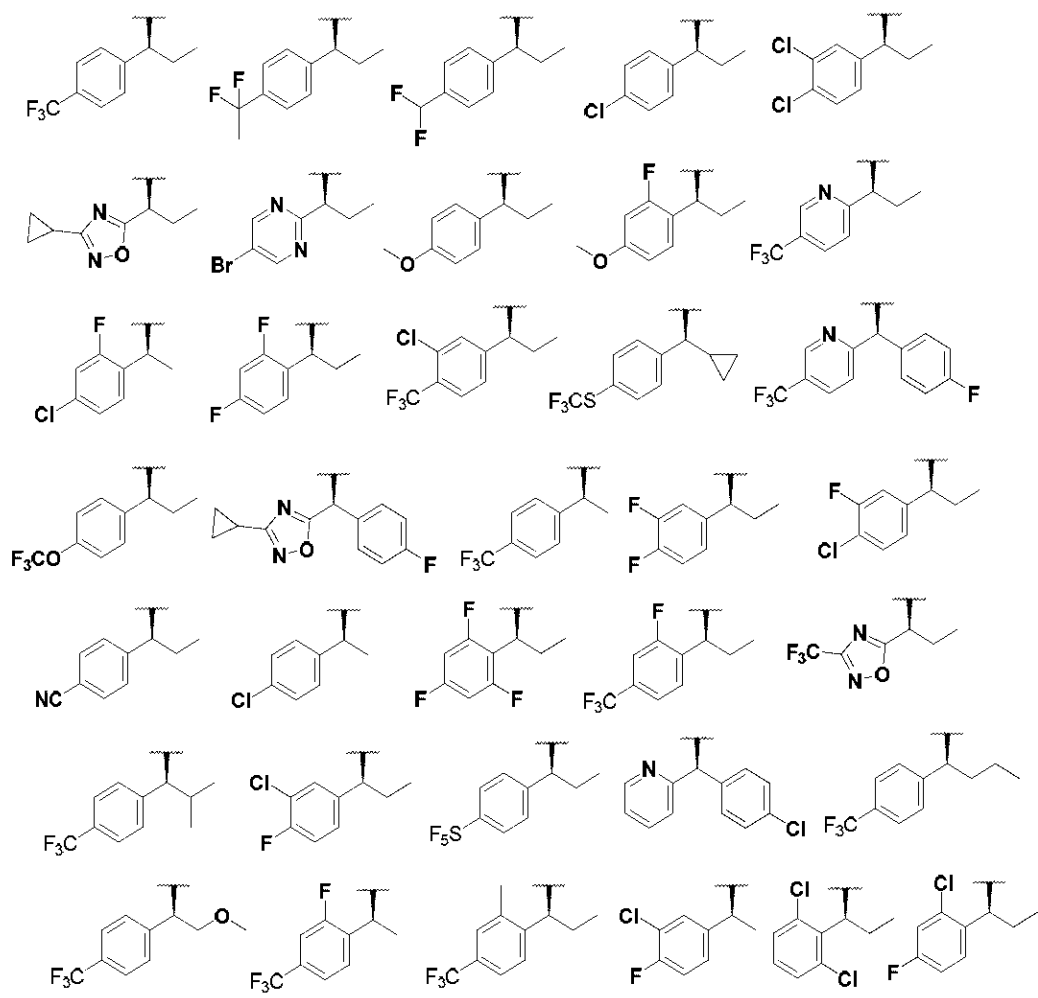
または



実施形態 B 4 0 . $\text{L}^2 - \text{R}^{30}$ が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

40

50



10

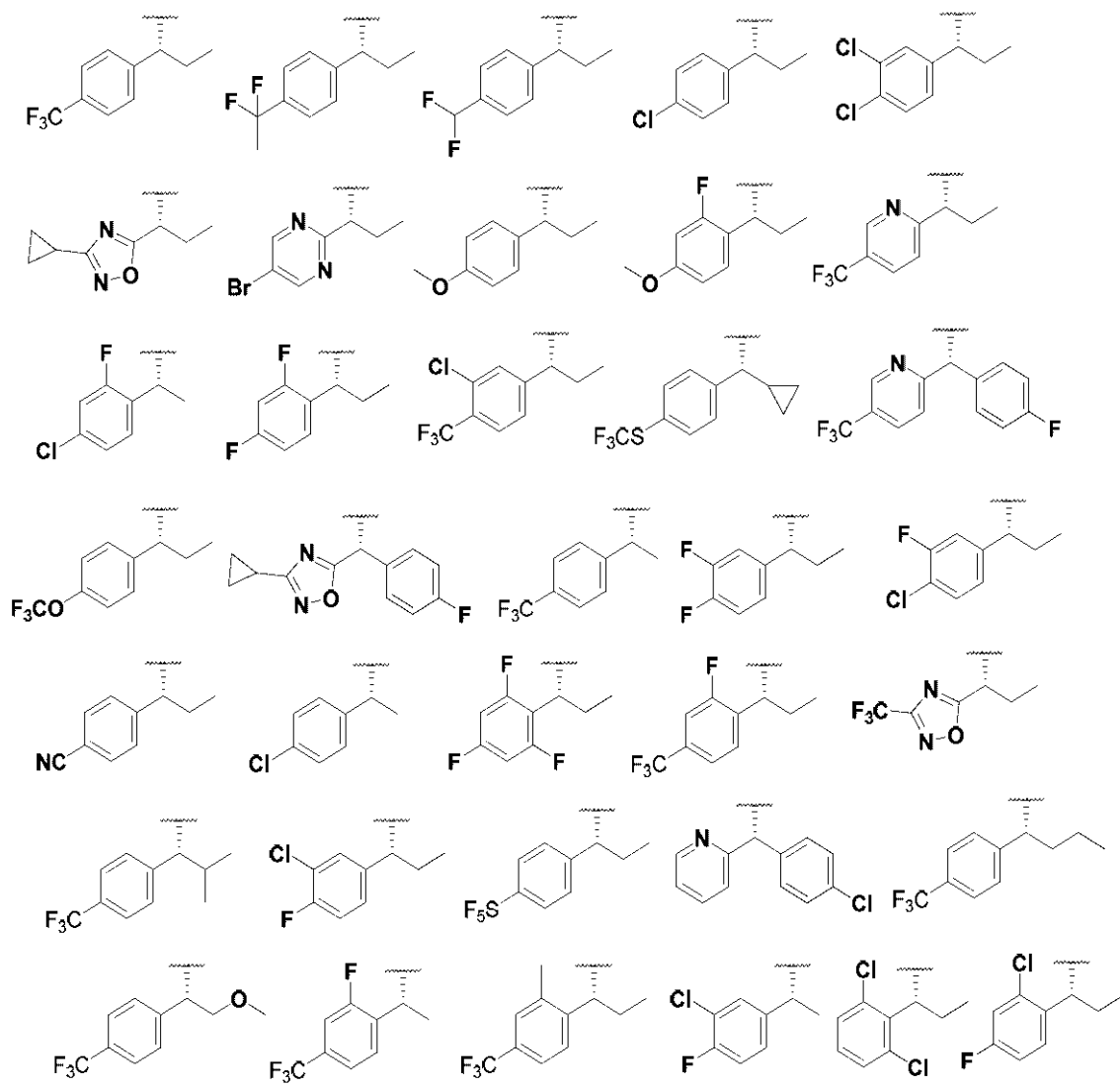
20

実施形態 B 4 1 . L ² - R ^{3 0} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

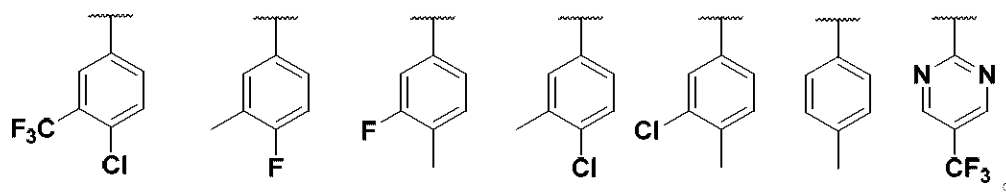
30

40

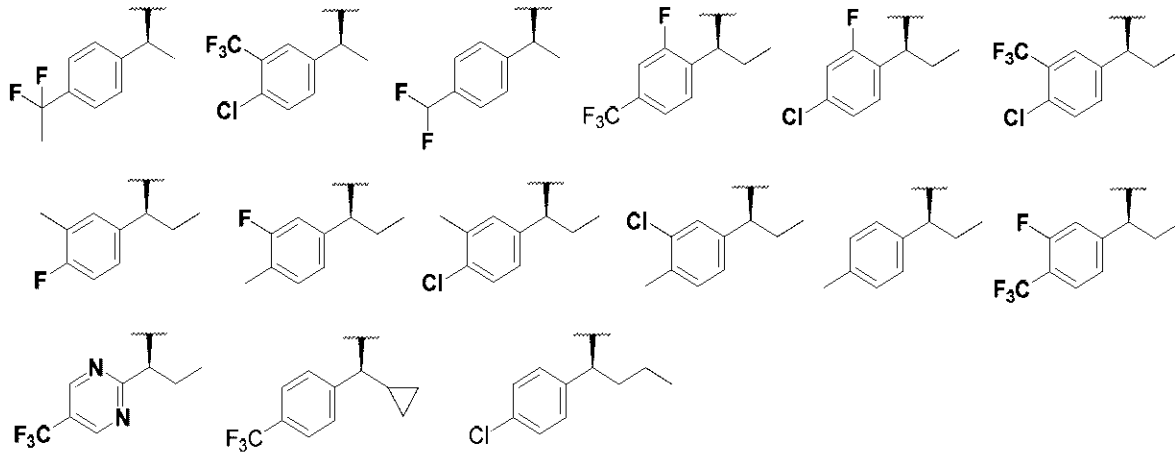
50



実施形態 B 4 2 . R^{30} が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 2 4 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：

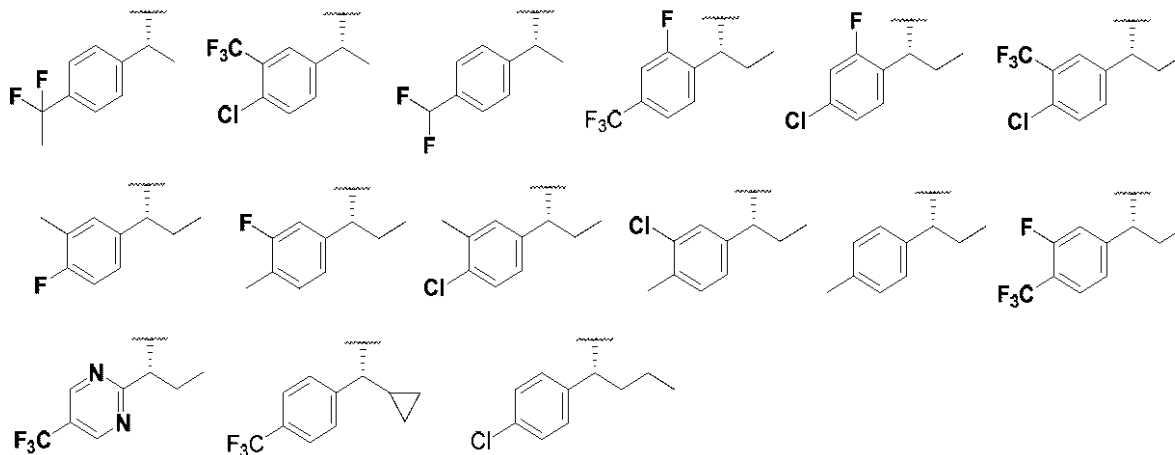


実施形態 B 4 3 . $L^2 - R^{30}$ が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



10

実施形態 B 4 4 . $L^2 - R^{30}$ が、以下からなる群より選ばれる、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩：



20

30

実施形態 B 4 5 . $-J-W-$ が、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2$ または $-NH-CH_2$ (左から右へ、即ち、J が、左から一番目の基であり、例えば、 CH_2 、 O 、 NH または NCH_3 である) を示し、変数 Z、Y、U、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $n1$ 、 R^9 、 L^2 および R^{30} が、本願で定義されるとおりであり、実施形態 B 1 ~ B 4 4 で示される式 III-3 または III-4 に関する定義のいずれかを含む、式 III-6 または III-7 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、本開示は、また、化合物番号 1 ~ 3 4 7 からなる群より選ばれる化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

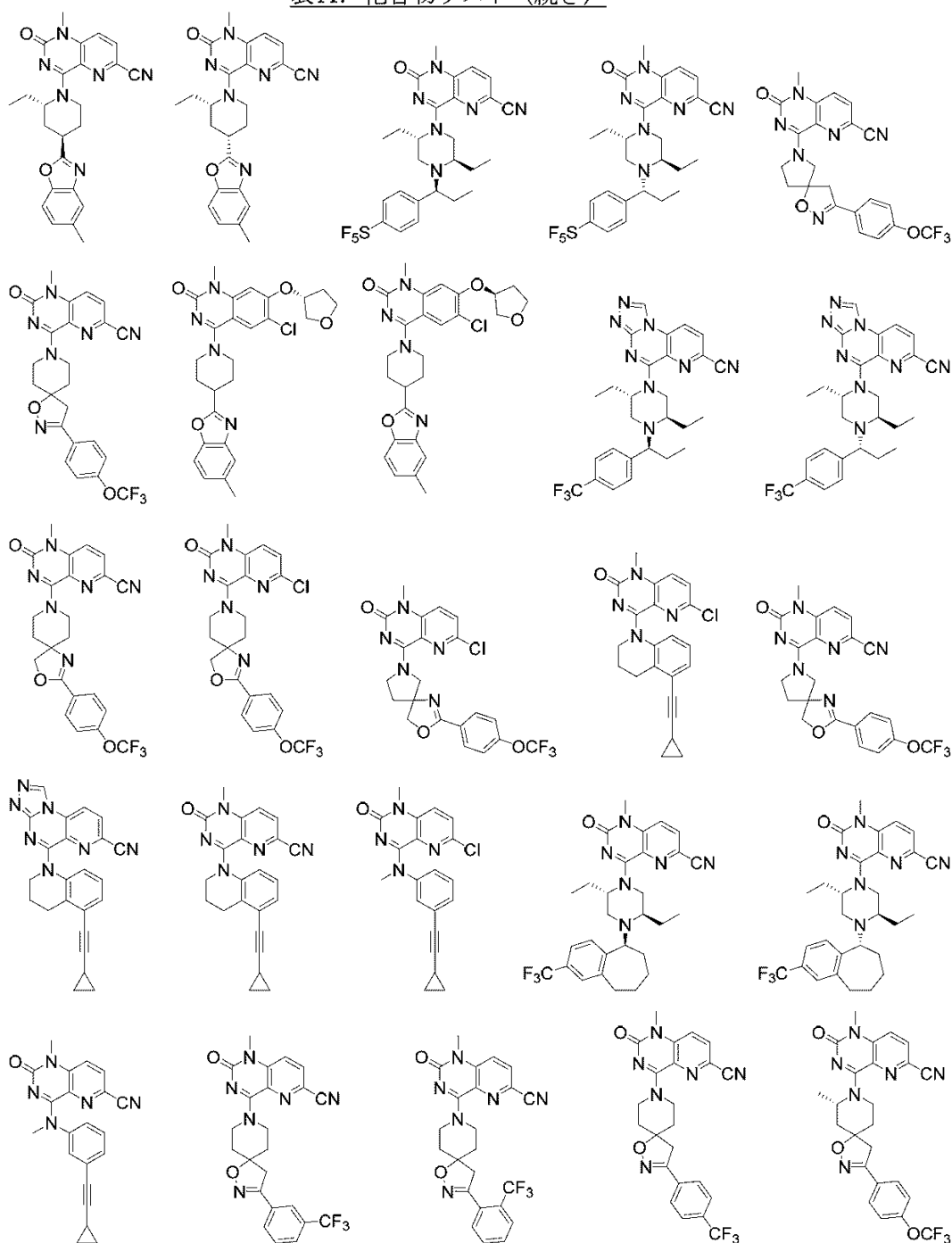
【0099】

いくつかの実施形態では、本開示は、さらに、以下の表 A で示される化合物からなる群より選ばれる化合物、またはその薬理学的に許容される塩を提供している。

50

40

表A. 化合物リスト (続き)



10

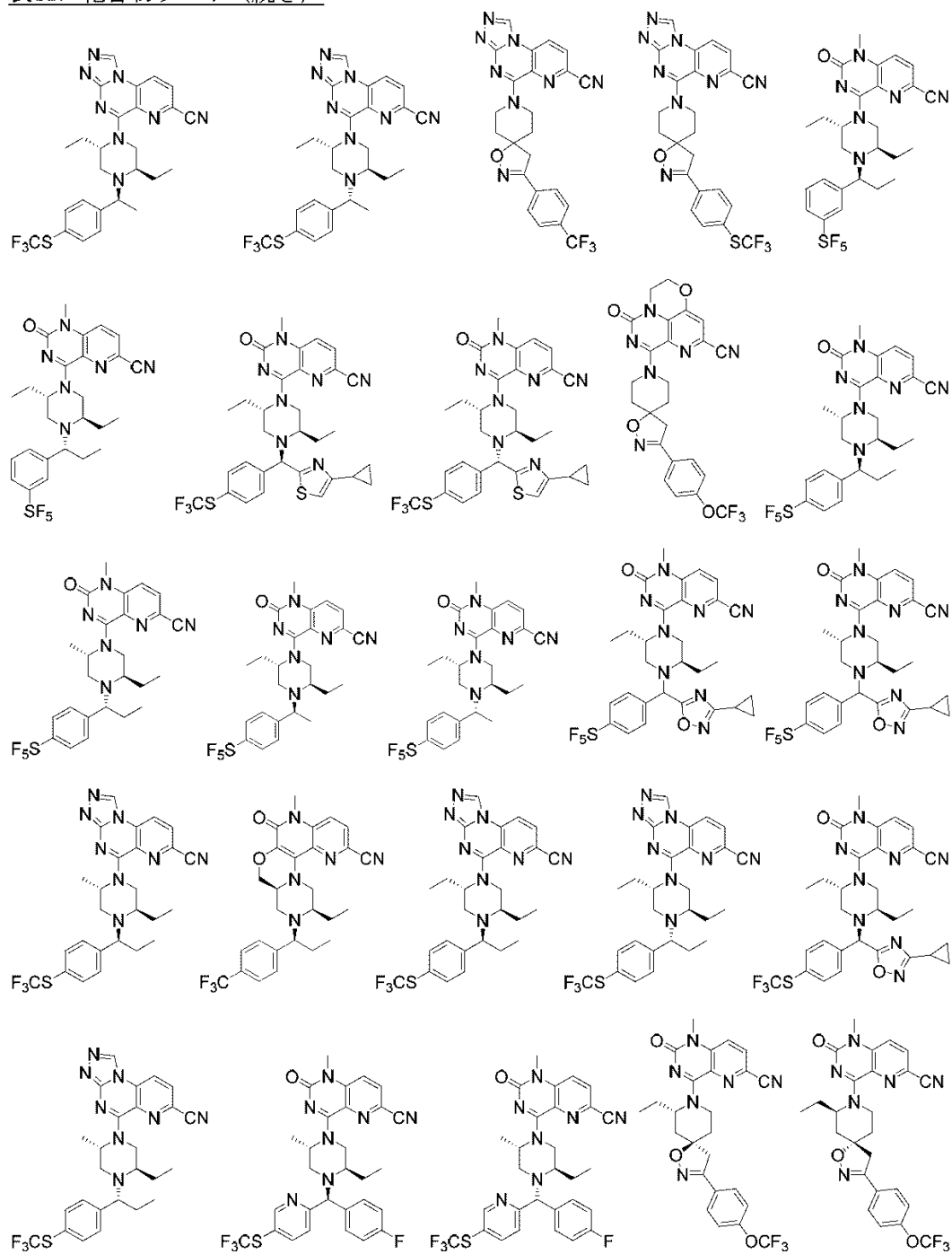
20

30

40

50

表A. 化合物リスト (続き)



10

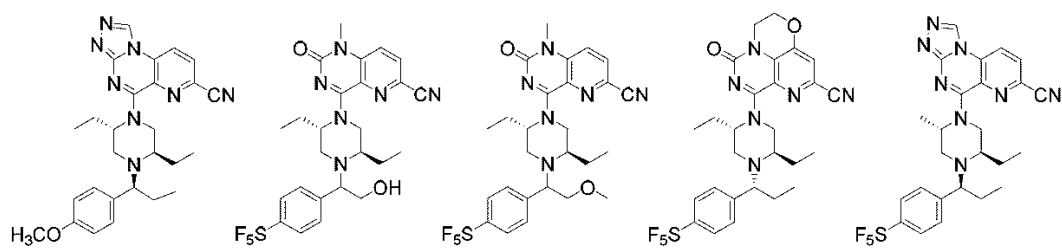
20

30

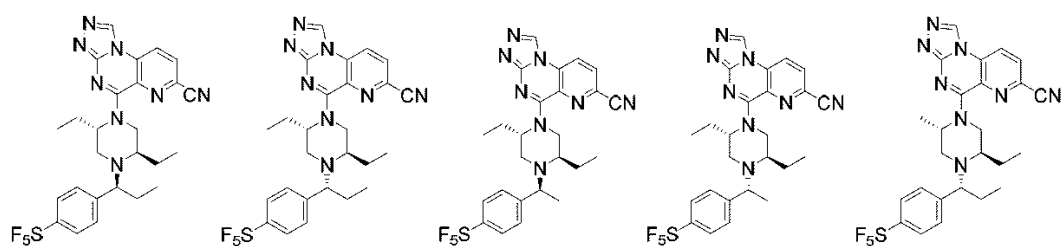
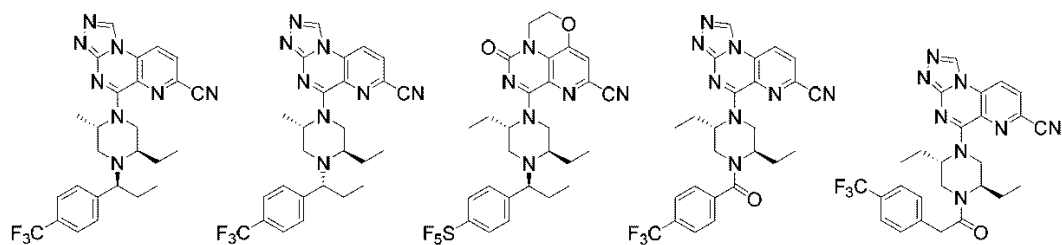
40

50

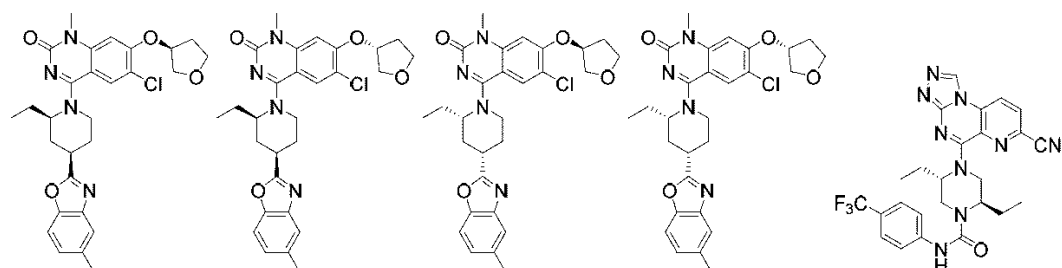
表A. 化合物リスト (続き)



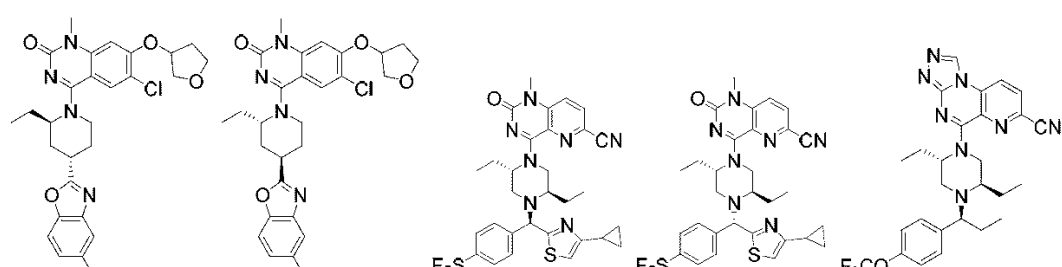
10



20



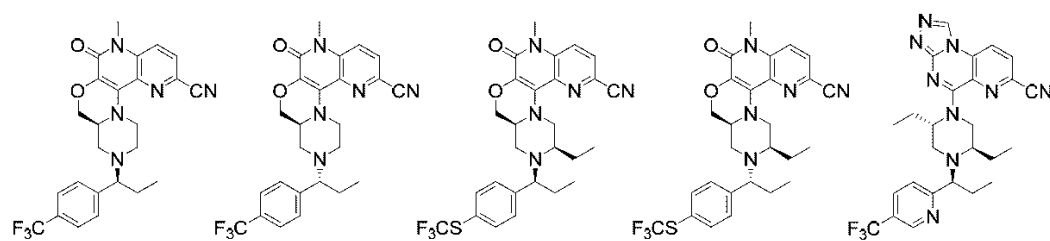
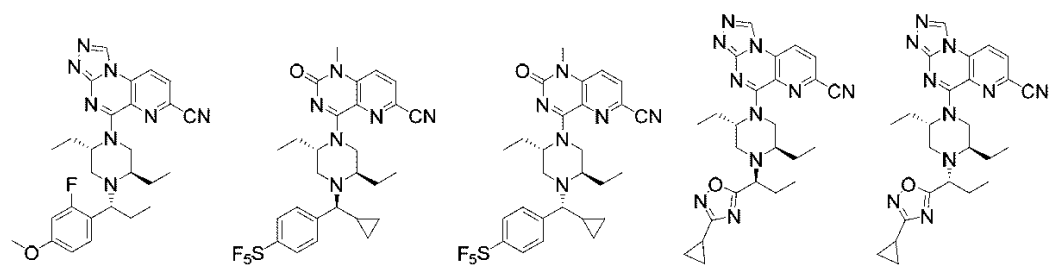
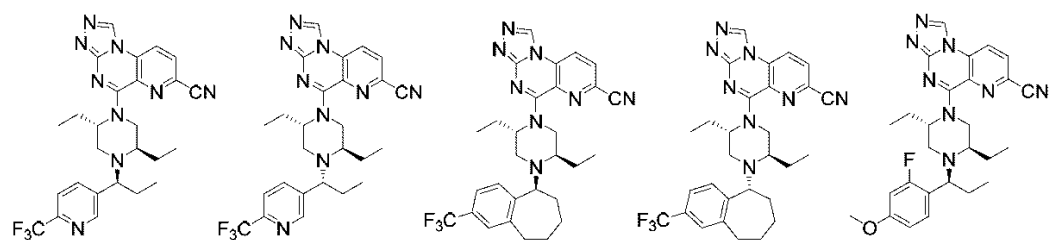
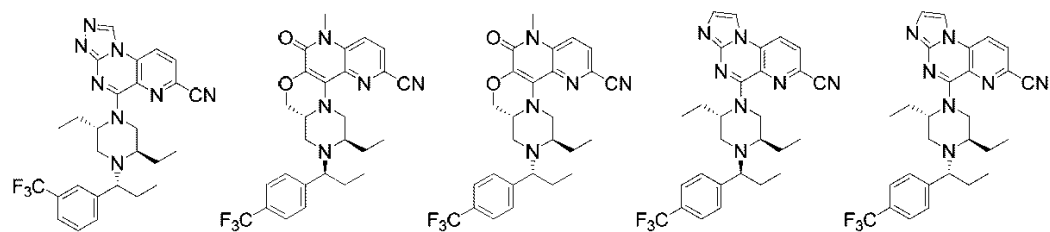
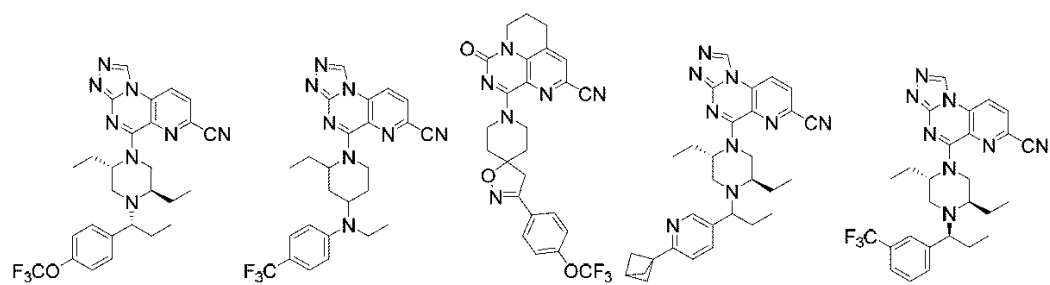
30



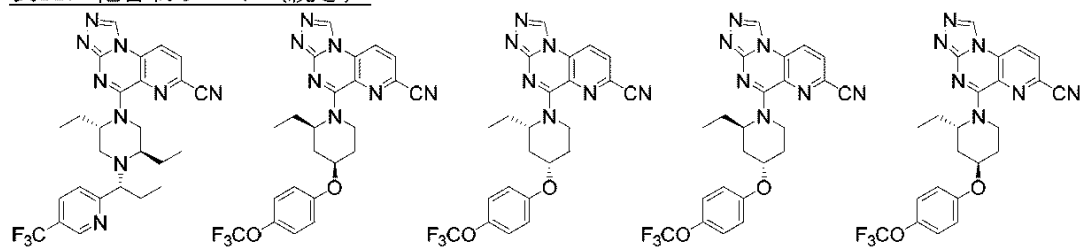
40

50

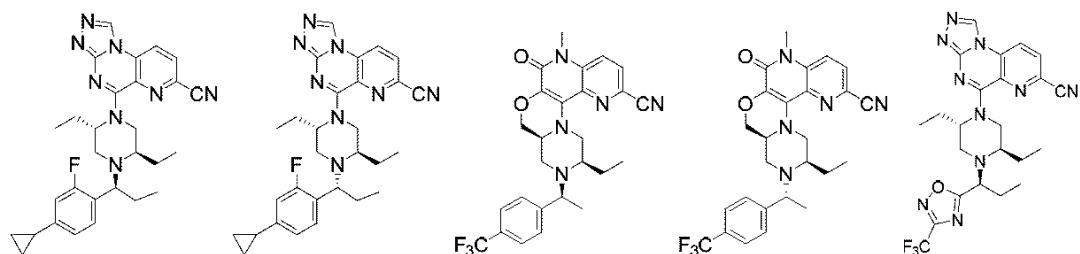
表A. 化合物リスト (続き)



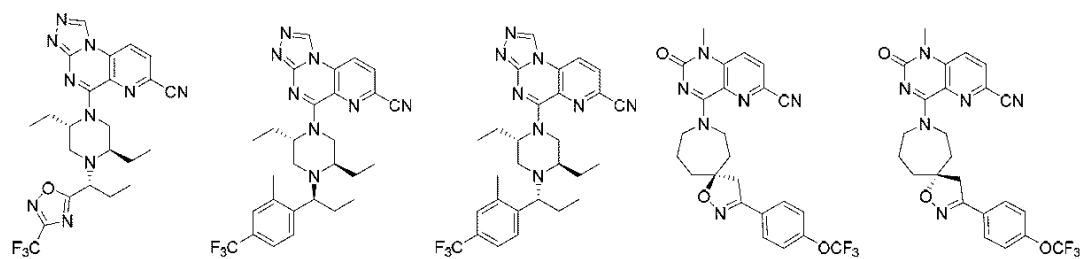
表A. 化合物リスト (続き)



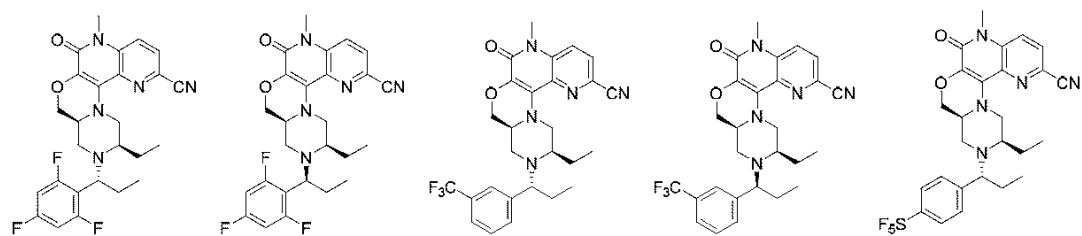
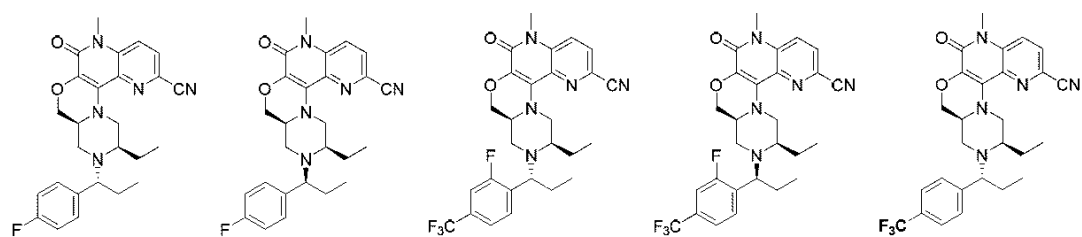
10



20



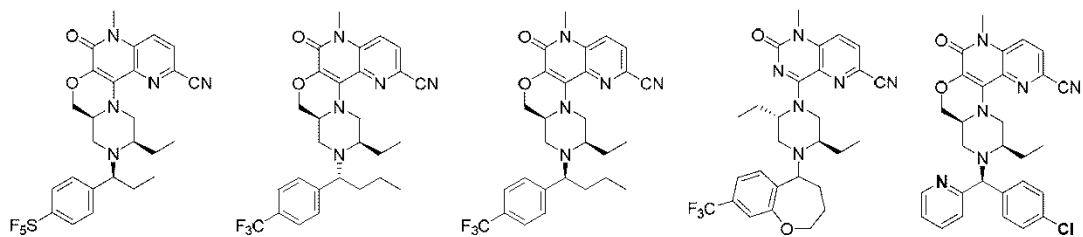
30



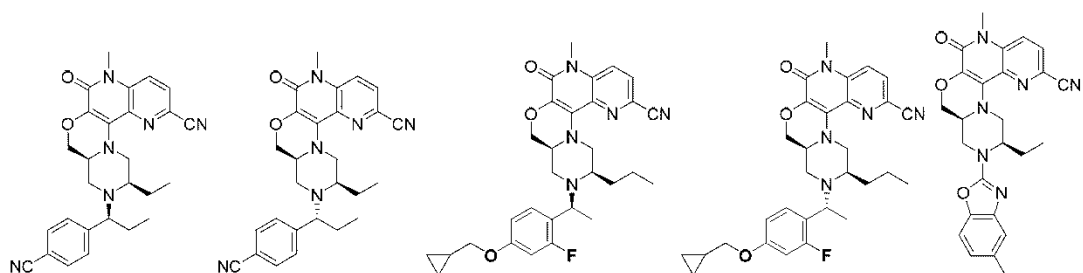
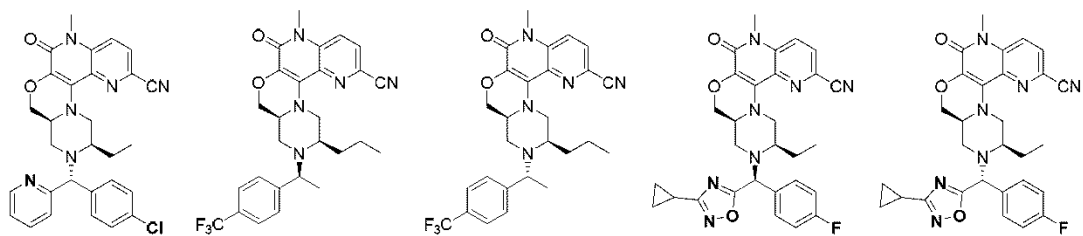
40

50

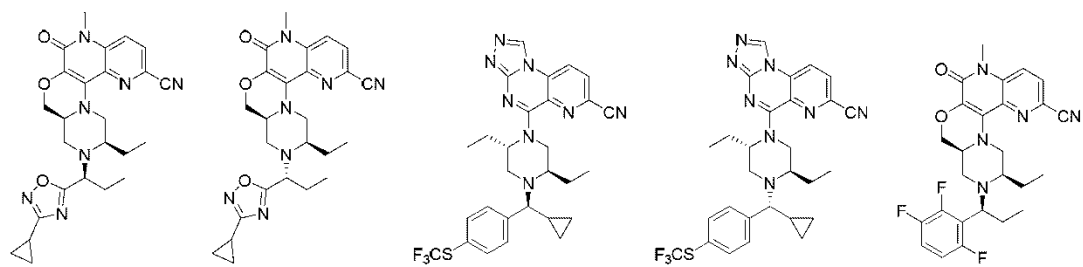
表A. 化合物リスト (続き)



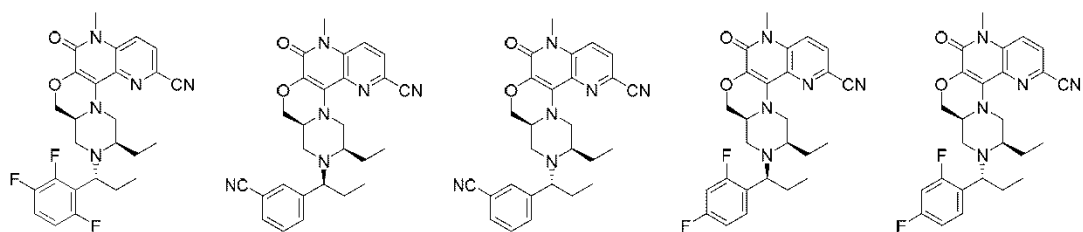
10



20



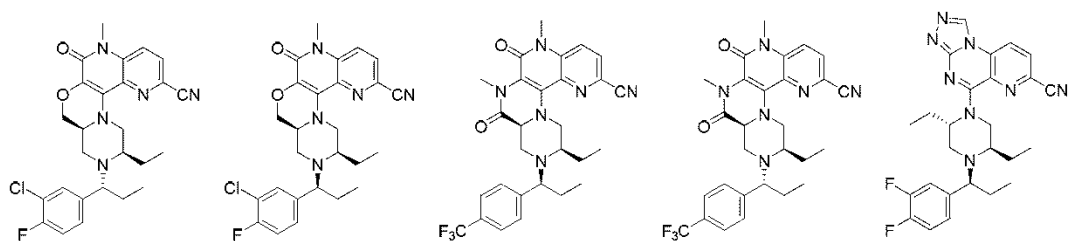
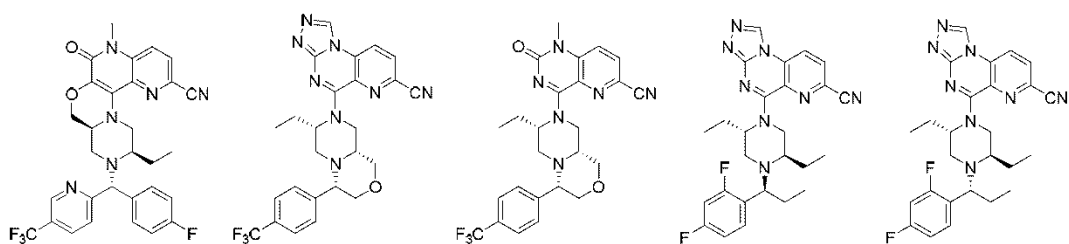
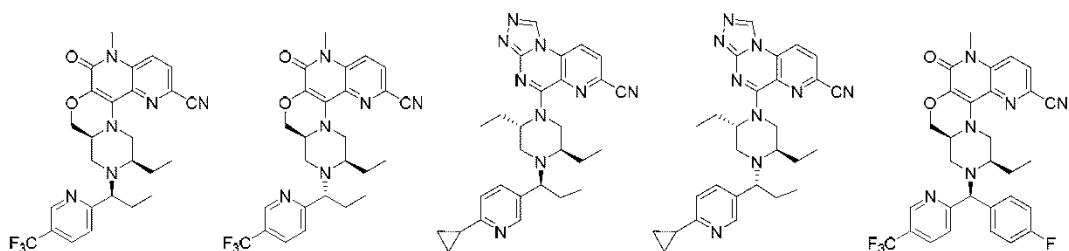
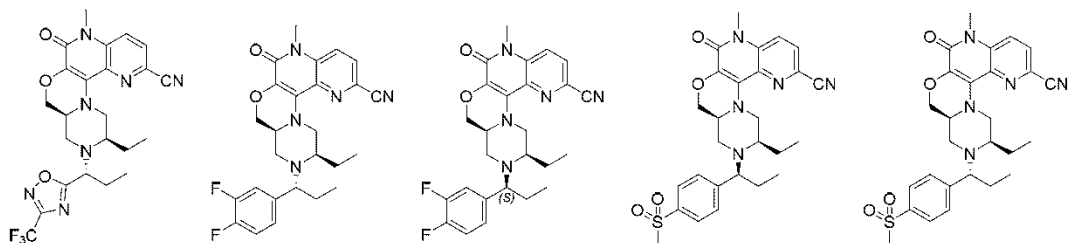
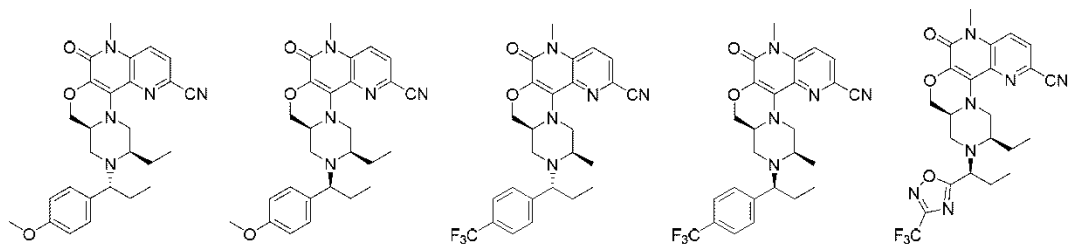
30



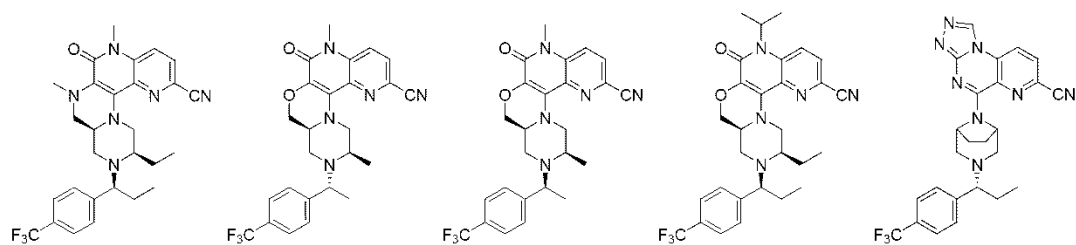
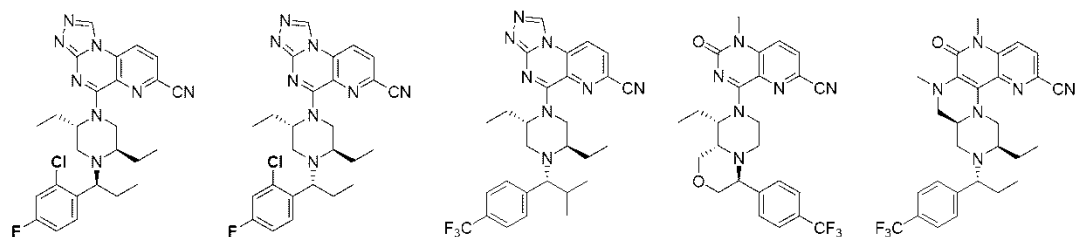
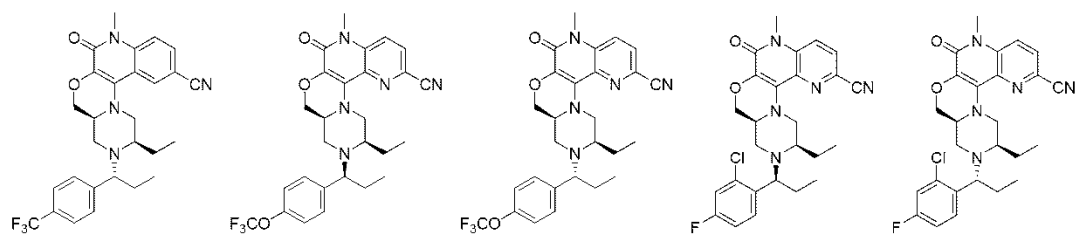
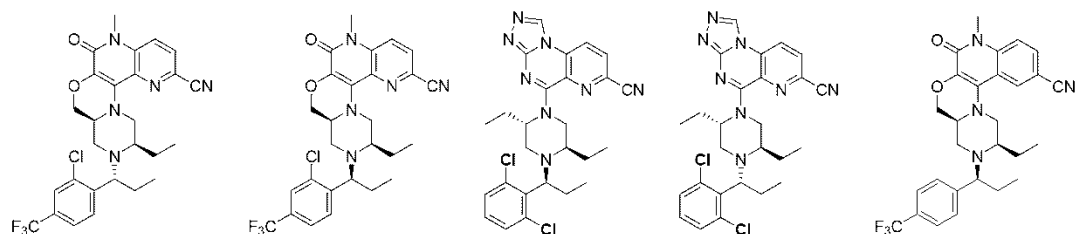
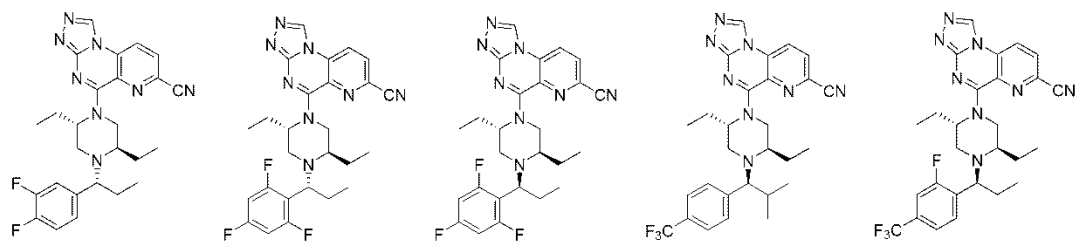
40

50

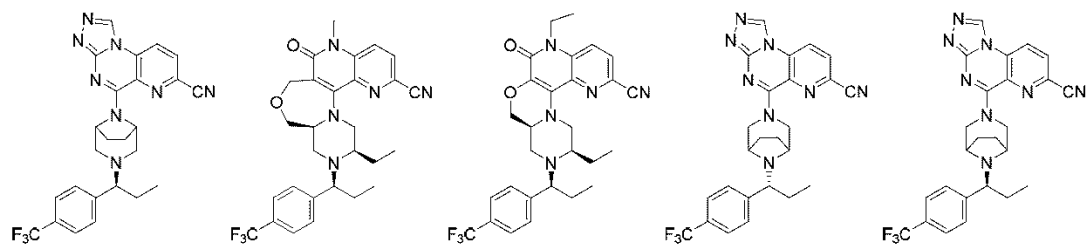
表A. 化合物リスト (続き)



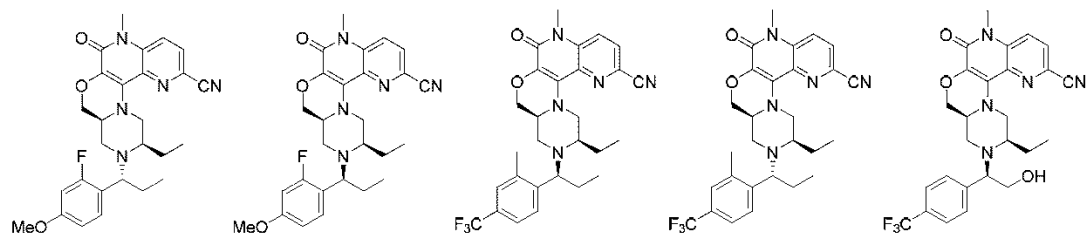
表A. 化合物リスト (続き)



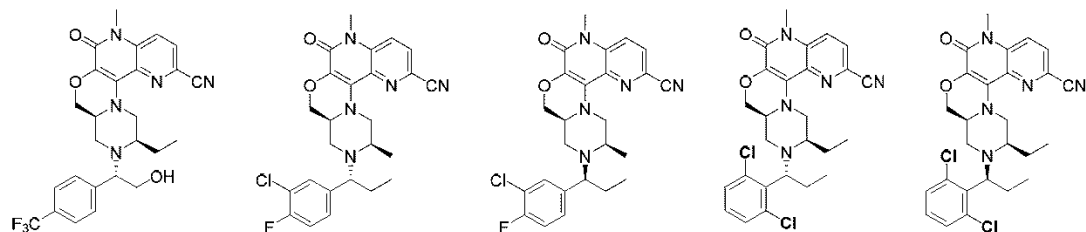
表A. 化合物リスト (続き)



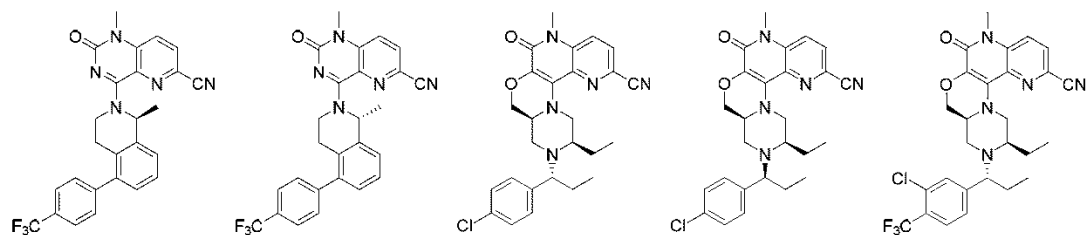
10



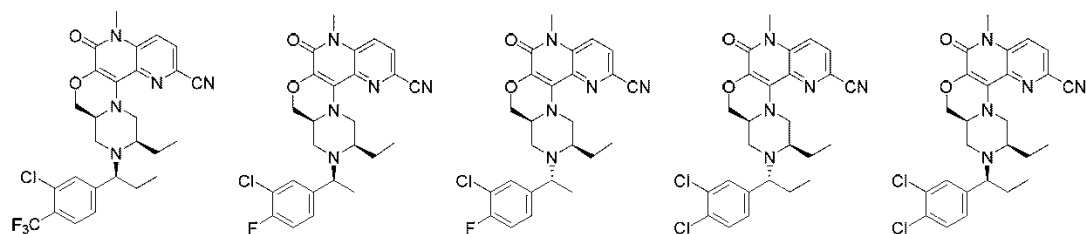
20



30

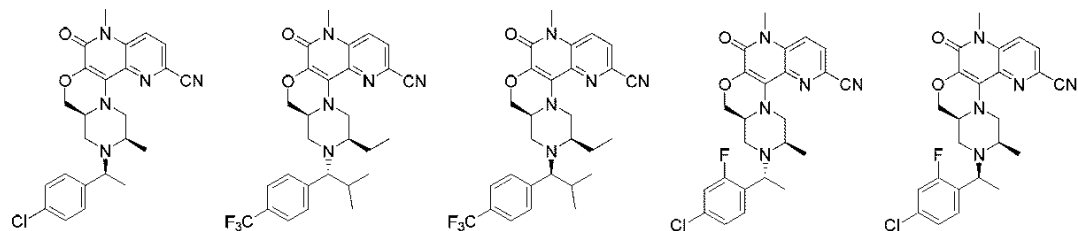
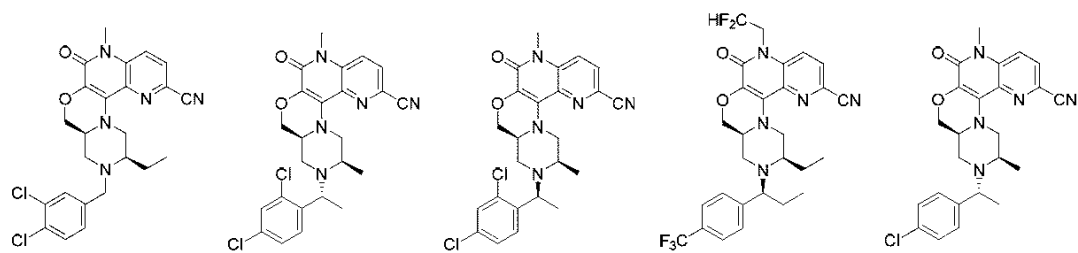
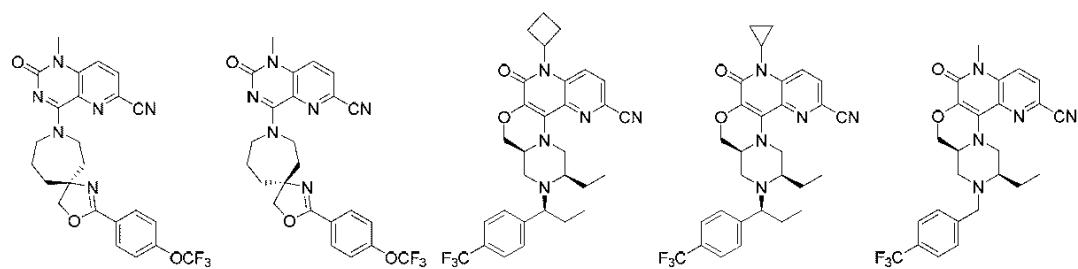
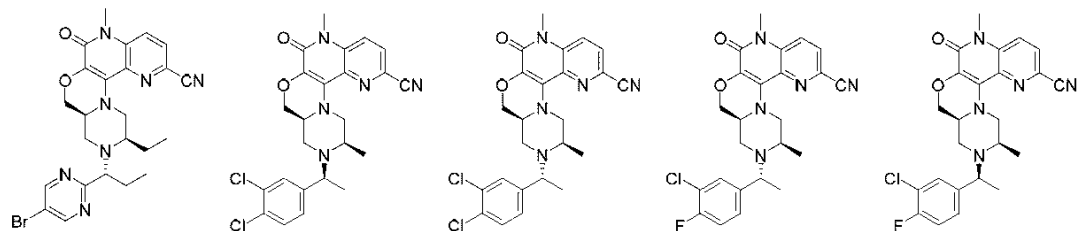
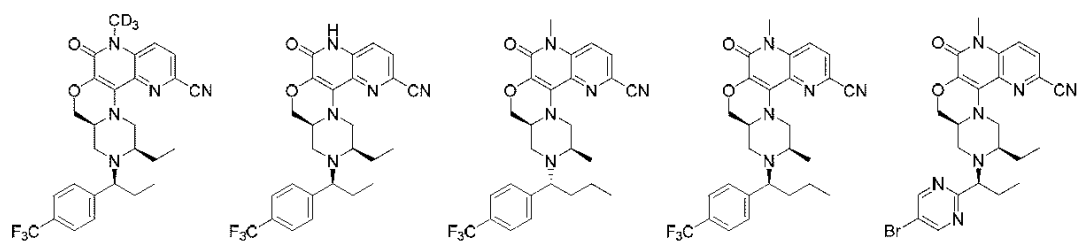


40

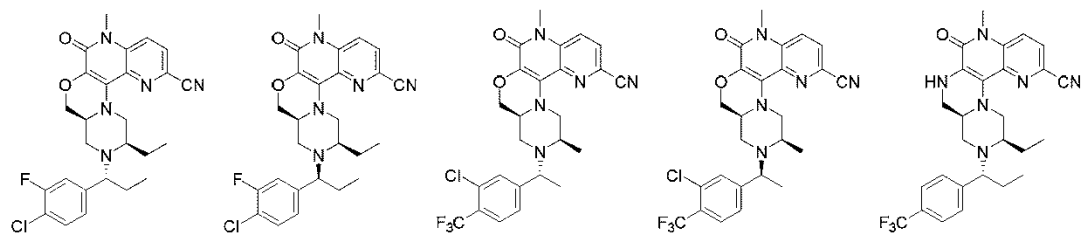
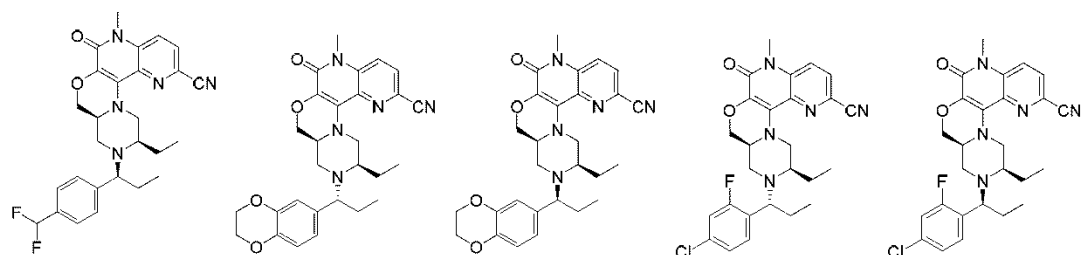
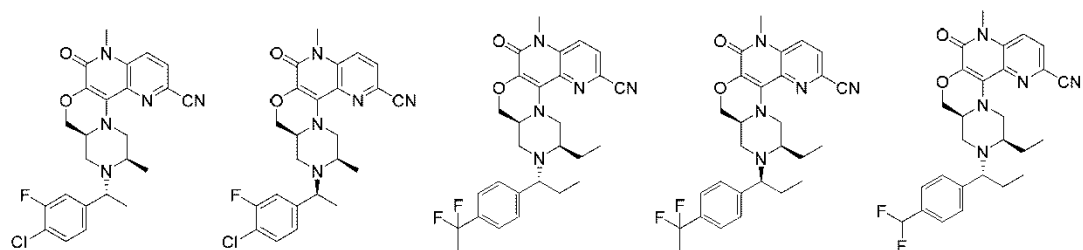
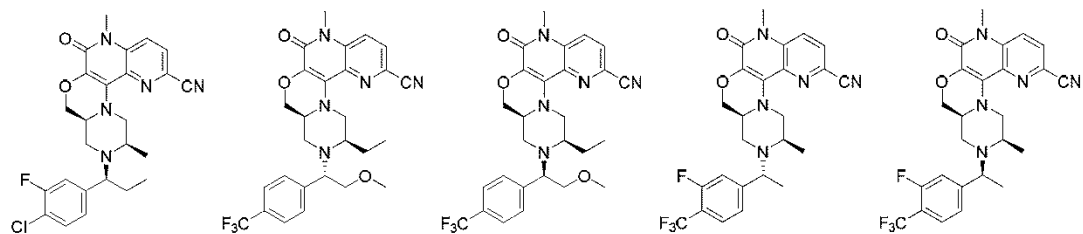
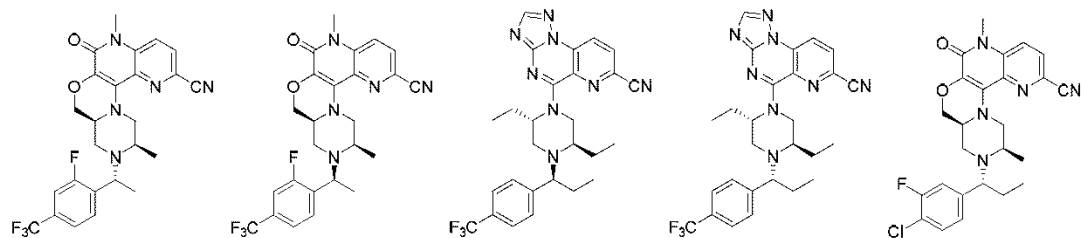


50

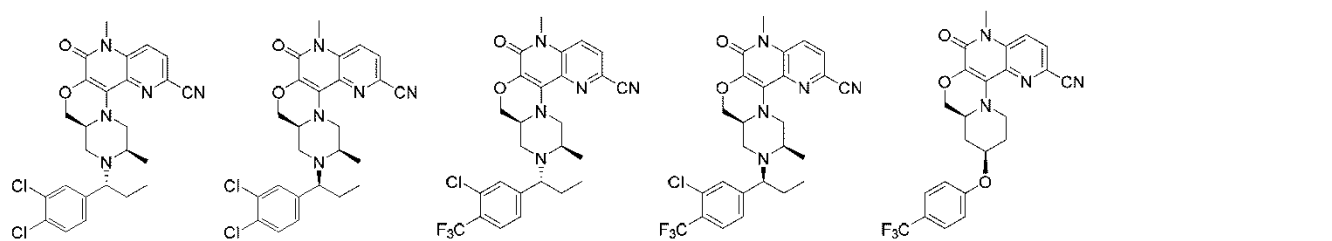
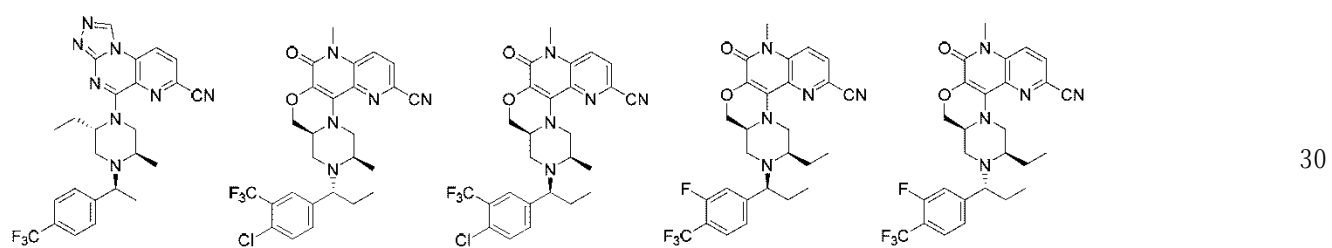
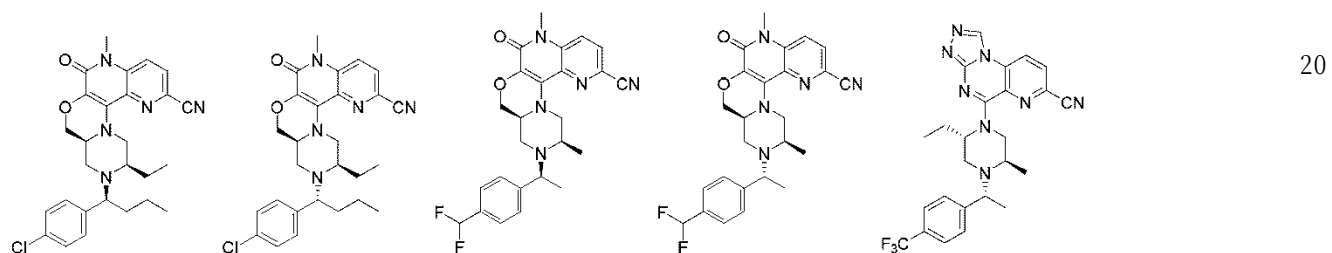
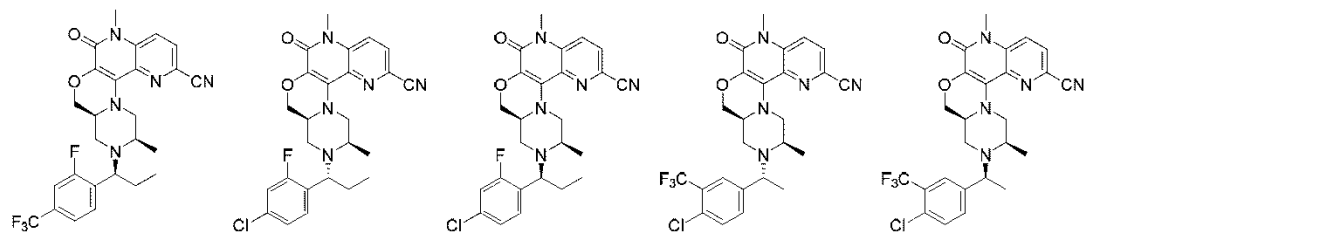
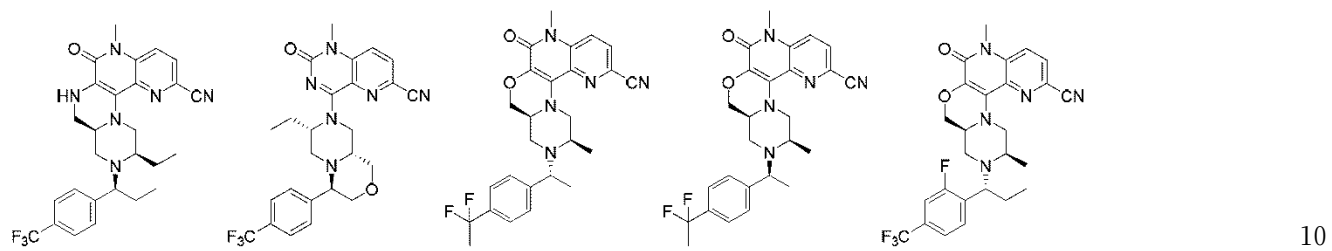
表A. 化合物リスト (続き)



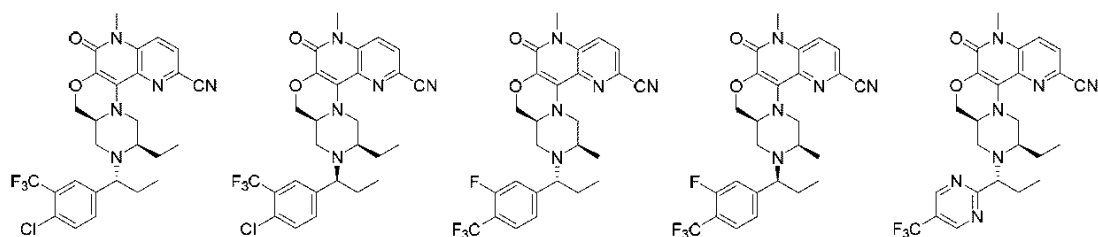
表A. 化合物リスト (続き)



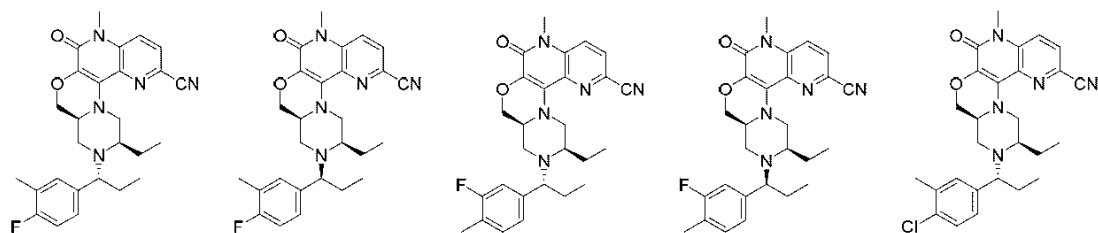
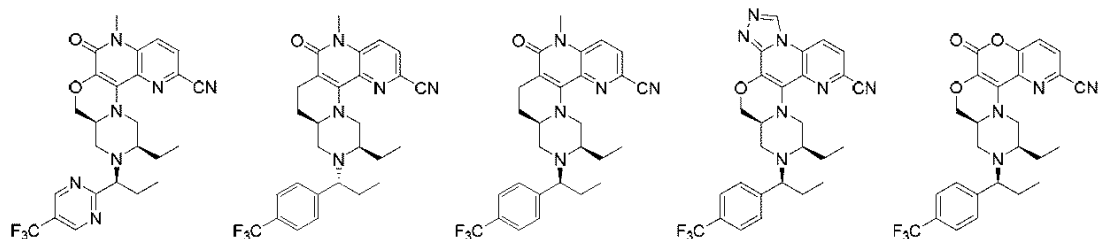
表A. 化合物リスト (続き)



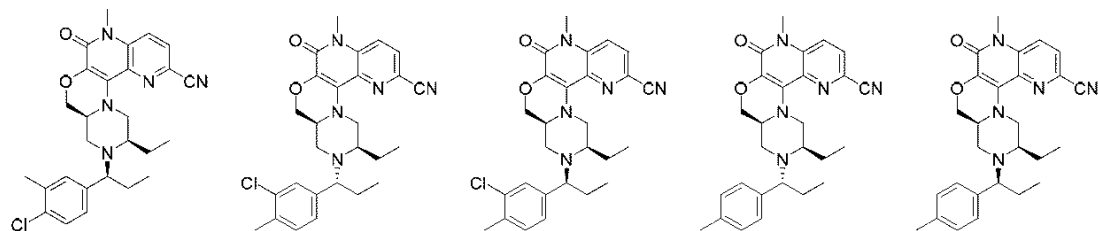
表A. 化合物リスト (続き)



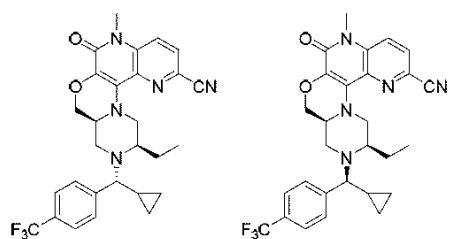
10



20



30



40

【0100】

上記化合物の例示的な合成および特性は、実施例の部分に示されている。当該化合物は、1つ以上のキラル中心に関してラセミ形態で製造することができ、本開示によれば、これは、そのままのエナンチオマーを含む2つのエナンチオマーに分離することができ、または、キラル合成によって製造することができる。

【0101】

いくつかの実施形態では、適用可能な範囲で、本開示における化合物の種類は、本開示の前に具体的に製造および開示された化合物のいずれかも除外する。言い換えれば、本開示における化合物の種類は、任意で、本開示の前に具体的に製造された化合物のいずれか

50

から選択される1つ以上の適用可能な化合物を除外する否定的な制限を有することができる。

【0102】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物の種類は、本願出願時の請求項1～63、実施形態1～49、実施形態A1～A38および実施形態B1～B45で示されるいずれかの化合物を含む。

【0103】

本開示の化合物は、本開示を考慮して当業者によって容易に合成することができる。例示された合成は、実施例の部分にも示されている。

【0104】

当業者にとって明らかになるように、いくつかの官能基は、好ましくない反応を回避するため、一般的な保護基を必要とする場合がある。それぞれの官能基のための適切な保護基、及び特定の官能基の保護及び脱保護に適切な条件は、当分野で既知である。例えば、たくさんの保護基は、「Protective groups in Organic Synthesis」(第4版、P. G. M. Wuts、T. W. Greene、John Wiley、2007)及びその中で引用される参考文献にいずれも記載される。本発明にかかる反応のための試薬は、通常、既知の化合物、或いは、既知の手順又はその明らかな改造により製造することができる。例えば、いくつかの試薬は、市販され、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Sigma (St. Louis, Missouri, USA)により市販される。その他のものは、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、第1-15巻(John Wiley及びSons、1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、第1-5巻及び補充(Elsevier Science Publishers、1989)、Organic Reactions、第1-40巻(John Wiley and Sons、1991)、March's Advanced Organic Chemistry (Wiley、第7版)及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (Wiley VCH、1999)及びこれらの文献のいずれかの利用可能な更新バージョンのような、参考文献に記載の手順又はその明らかな改造により製造することができる。

【0105】

医薬組成物

いくつかの実施形態は、一つまたは複数の本開示の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0106】

医薬組成物は、任意に薬理学的に許容される賦形剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本開示の化合物(例えば、式III-1、III-2(例えば、III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3aまたはIII-2-F-3b)、III-3(例えば、III-3-A)、III-4(例えば、III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例えば、III-8-AまたはIII-8-B)、III-9、III-10、III-11またはIII-12の化合物、1～347号のいずれか

の化合物、本願の表 A で示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩）と、薬理学的に許容される賦形剤とを含む。薬理学的に許容される賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、封止材又は添加剤、例えば吸収促進剤、酸化防止剤、結着剤、緩衝剤、担体、コート剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、膨張剤、充填剤、調味剤、保湿剤、滑剤、芳香剤、防腐剤、推進剤、放出剤、殺菌剤、甘味剤、溶解助剤、湿潤剤及その混合物を含む。また、医薬組成物を調製するためのそれぞれの賦形剤及その製造の従来技術が開示された、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2005、それが参照により本明細書に取り込まれる)を参照する。

10

【0107】

医薬組成物は、本開示のいずれか一つまたは複数の化合物を含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、治療有効量の、式 III-1、III-2（例えば、III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3aまたはIII-2-F-3b）、III-3（例えば、III-3-A）、III-4（例えば、III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4f）、III-5、III-6、III-7、III-8（例えば、III-8-AまたはIII-8-B）、III-9、III-10、III-11またはIII-12の化合物、1~347号のいずれかの化合物、本願の表 A で示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩。本願によるいずれかの実施形態では、医薬組成物が、治療有効量の1~347号化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩を含むことができる。本願によるいずれかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の、本願の表 A で示される化合物からなる群より選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩を含むことができる。

20

30

【0108】

医薬組成物は、さらに、いずれかの既知の投与経路により投与されるように調製されることもでき、前記投与経路が、経口投与、非経口投与、吸入投与等を含むが、これらに限定されない。

【0109】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために調製されることができる。経口製剤は、それぞれが所定量の活性化合物を含み、カプセル、ピル、カシェ、トローチ、または錠剤などの個別の単位で表すことができ、粉末又は顆粒として、水性又は非水性液体における溶液又は懸濁液として；或いは、水中油型又は油中水型エマルジョンとして表すことができる。経口投与組成物を製造するための賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、寒天、アルギン酸、水酸化アルミニウム、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、1,3-ブチレングリコール、カルボマー、ヒマシ油、セルロース、酢酸セルロース、ココアバター、コーンスターチ、コーン油、綿実油、クロスポビドン、ジグリセリド、エタノール、エチルセルロース、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、脂肪酸エステル、ゼラチン、胚芽油、グルコース、グリセロール、落花生油 (groundnut oil)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イソプロパ

40

50

ノール、生理塩水、乳糖、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、麦芽、マンニトール、モノグリセリド、オリーブ油、落花生油（*peanut oil*）、リン酸カリウム塩、バレイショスターチ、ポビドン、プロピレングリコール、リンガー液、サフラワー油、ゴマ油、カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸ナトリウム、ラウリン酸硫酸ナトリウム、ソルビトールナトリウム、大豆油、ステアリン酸、ステアリンフマル酸、スクロース、界面活性剤、タルク、トラガント、テトラヒドロフリルアルコール、トリグリセリド、水及其混合物を含む。

【0110】

いくつかの実施形態では、医薬組成物を非経口投与のための剤型（例えば、静脈注射又は点滴、皮下注射又は筋内注射）に調製される。非経口製剤は、例えば、水溶液、懸濁液又は乳液であってもよい。非経口製剤の製造のための賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、1，3-ブチレングリコール、ヒマシ油、コーン油、綿実油、グルコース、胚芽油、落花生油（*groundnut oil*）、リポソーム、オレイン酸、オリーブ油、落花生油（*peanut oil*）、リンガー液、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、U.S.P.又は等張塩化ナトリウム溶液、水及其混合物を含む。

10

【0111】

いくつかの実施例では、医薬組成物を吸入用製剤に調製される。吸入可能な製剤は、例えば、定量霧化吸入装置により投与可能な鼻スプレー、乾燥粉末又はエアロゾルに調製される。吸入製剤の製造のための賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、乳糖、タルク、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウム及びポリアミド粉末及びこれらの混合物を含む。スプレーは、さらに、クロロフルオロカーボン及びブタン及びプロパンのような未置換の揮発性炭素水素化合物などの推進剤を含むことができる。

20

【0112】

医薬組成物は、化合物の使用目的、効力及び選択性などの様々な要因に応じて、本開示の化合物の様々な量を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本開示の化合物（例えば、式III-1、III-2（例えば、III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3aまたはIII-2-F-3b）、III-3（例えば、III-3-A）、III-4（例えば、III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4f）、III-5、III-6、III-7、III-8（例えば、III-8-AまたはIII-8-B）、III-9、III-10、III-11またはIII-12の化合物、1～347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、または薬理学的に許容される塩）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本開示の化合物と、薬理学的に許容される賦形剤とを含む。本開示で使用されるように、本開示の化合物の治療有効量とは、本開示に係る疾患又は病症を治療するための有効量を意味し、それが、治療される対象、治療される疾患又は病症及びその重症度、当該化合物を含有する組成物、投与時間、投与経路、治療持続時間、化合物効力（例えば、DGKaおよび／またはDGKzへの阻害）、そのクリアランスレート及びその他の薬物と併用するかに依存する。

30

40

50

【0113】

獣医学的使用のために、本開示の化合物は、通常の獣医学的慣行に従って、適切に許容される製剤として投与することができる。獣医師は、特定の動物に最も適切な投与計画と投与経路を容易に決定できる。

【0114】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を単独で、又はそのような疾患の治療に従来使用される別の治療剤又は介入治療剤と組み合わせて使用して、D G K a および／または D G K z 関連疾患の治療に必要なすべての構成要素をキットにパッケージ化することができる。具体的に、いくつかの実施形態では、本発明は、疾患の治療的介入のためのキットであって、本発明で開示される化合物と、前記薬物を使用可能な形式に製造するための緩衝液及びその他の成分、及び／又は、このような薬物を伝達するための装置、及び／又は、本開示の化合物と併用治療するためのいずれかの薬剤（例えば、本願で記載されるいずれか、例えば、本願で記載される、T細胞活性化を阻害するタンパク質拮抗薬、T細胞活性化を刺激するタンパク質作動薬などを含む免疫腫瘍薬剤、特に、抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4 およびその組み合わせからなる群より選ばれる一つまたは複数の抗体）、及び／又は、薬物パッケージにおける疾患治療説明書とを含む、パッケージ化される薬物群を含む、キットを提供する。これらの説明書は、プリント紙のようないずれかの有形媒介、或いは、コンピューター可読な磁性又は光学媒介、或いは、リモートコンピューターデータソース（例えば、インターネット経由でアクセス可能なワールドワイドウェブページ）を引用する指令に固定される。

【0115】

治療方法

本開示の化合物は、治療活性物質として、D G K a、D G K z または D G K a および D G K z の両方（例えば、T細胞中のD G K 標的阻害）の活性に関連する疾患または病状を治療および／または予防するために使用される。このような疾患または病状は、ウィルスおよびその他の感染（例えば、皮膚感染、胃腸感染、泌尿器感染、泌尿生殖器感染、全身感染）および増殖性疾患（例えば、がん）を含む。

【0116】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞においてジアシルグリセロールキナーゼα および／またはγ（D G K a / z）活性を阻害する方法であって、細胞と治療有効量の本開示の一つまたは複数の化合物（例えば、式III-1、III-2（例えば、III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a または III-2-F-3b）、III-3（例えば、III-3-A）、III-4（例えば、III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e または III-4-C-4f）、III-5、III-6、III-7、III-8（例えば、III-8-A または III-8-B）、III-9、III-10、III-11 または III-12 の化合物、1～347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩）とを接触させることを含む、方法を提供する。本開示で使用される場合、用語「細胞」が、インビトロ、エキスピボまたはインピボの細胞を指す。いくつかの実施形態では、エキスピボ細胞が、例えば、哺乳動物の生体から切除された組織検体の一部であってもよい。いくつかの実施形態では、インピボ細胞が、細胞培養における細胞

であってもよい。いくつかの実施形態では、インビボ細胞が、例えば、哺乳動物の生体の生細胞である。本願で使用されるように、用語「接触」が、インビトロ系またはインビボ系中の前記部分と一緒にすることを指す。例えば、D G K a および D G K z 酵素と本開示の化合物との前記「接触」は、D G K a および D G K z を有する対象（例えば、ヒト）に本開示の化合物を投与することと、例えば、D G K a および D G K z 酵素を含有する細胞製剤または精製製剤の試料に本開示の化合物を導入することを含む。用語「D G K 阻害剤」（例えば、D G K a および／または D G K z 阻害剤）が、ジアシルグリセロールキナーゼ α および／またはジアシルグリセロールキナーゼ γ（D G K a および／または D G K z）の活性を阻害できる、例えば、T 細胞において T 細胞刺激につながる活性がある製剤を指す。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要がある対象において D G K a および／または D G K z の活性または発現（異常活性および／または過剰発現を含む）に関連する疾患を治療する方法であって、対象に有効量の本開示の一つまたは複数の化合物（例えば、式 I I I - 1、I I I - 2（例えば、I I I - 2 - A、I I I - 2 - B、I I I - 2 - C、I I I - 2 - C - 1、I I I - 2 - C - 2、I I I - 2 - C - 3、I I I - 2 - C - 4、I I I - 2 - D、I I I - 2 - D - 1、I I I - 2 - D - 2、I I I - 2 - D - 3、I I I - 2 - D - 4、I I I - 2 - E - 1、I I I - 2 - E - 2、I I I - 2 - E - 3、I I I - 2 - E - 1 a、I I I - 2 - E - 2 a、I I I - 2 - E - 3 a、I I I - 2 - E - 1 b、I I I - 2 - E - 2 b、I I I - 2 - E - 3 b、I I I - 2 - F - 1 a、I I I - 2 - F - 1 b、I I I - 2 - F - 2 a、I I I - 2 - F - 2 b、I I I - 2 - F - 3 a または I I I - 2 - F - 3 b）、I I I - 3（例えば、I I I - 3 - A）、I I I - 4（例えば、I I I - 4 - A、I I I - 4 - B、I I I - 4 - C、I I I - 4 - D、I I I - 4 - C - 1、I I I - 4 - C - 2、I I I - 4 - C - 3、I I I - 4 - C - 4、I I I - 4 - D - 1、I I I - 4 - D - 2、I I I - 4 - C - 4 a、I I I - 4 - C - 4 b、I I I - 4 - C - 4 c、I I I - 4 - C - 4 d、I I I - 4 - C - 4 e または I I I - 4 - C - 4 f）、I I I - 5、I I I - 6、I I I - 7、I I I - 8（例えば、I I I - 8 - A または I I I - 8 - B）、I I I - 9、I I I - 10、I I I - 11 または I I I - 12 の化合物、1 ~ 347 号のいずれかの化合物、本願の表 A で示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理的に許容される塩）を投与することを含む、方法を提供している。疾患の例は、直接的または間接的に D G K a および／または D G K z 酵素の発現または活性（例えば、過発現または異常活性）に関連するいずれかの疾患、病症または症状を含むことができる。D G K a および／または D G K z 関連疾患は、D G K a および／または D G K z 酵素活性を調整することにより予防、改善または治療可能ないずれかの疾患、病症または症状を含むことができる。D G K a および／または D G K z 関連疾患は、がんおよびウイルス感染、例えば、H I V 感染、B 型肝炎および C 型肝炎を含む。がんの例は、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、頭頸部がん、リンパ腫、白血病および／またはメラノーマを含む。

20

30

【0118】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象においてがんを治療する方法であって、対象に治療有効量の本開示の一つまたは複数の化合物（例えば、式 I I I - 1、I I I - 2（例えば、I I I - 2 - A、I I I - 2 - B、I I I - 2 - C、I I I - 2 - C - 1、I I I - 2 - C - 2、I I I - 2 - C - 3、I I I - 2 - C - 4、I I I - 2 - D、I I I - 2 - D - 1、I I I - 2 - D - 2、I I I - 2 - D - 3、I I I - 2 - D - 4、I I I - 2 - E - 1、I I I - 2 - E - 2、I I I - 2 - E - 3、I I I - 2 - E - 1 a、I I I - 2 - E - 2 a、I I I - 2 - E - 3 a、I I I - 2 - E - 1 b、I I I - 2 - E - 2 b、I I I - 2 - E - 3 b、I I I - 2 - F - 1 a、I I I - 2 - F - 1 b、I I I - 2 - F - 2 a、I I I - 2 - F - 2 b、I I I - 2 - F - 3 a または I I I - 2 - F - 3 b）、I I I - 3（例えば、I I I - 3 - A）、I I I - 4（例えば、I I I - 4 - A、I I I - 4 - B、I I I - 4 - C、I I I - 4 - D、I I I - 4 - C - 1、I I I - 4 - C -

40

50

2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8 (例えば、III-8-AまたはIII-8-B)、III-9、III-10、III-11またはIII-12の化合物、1~347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理的に許容される塩)、あるいは治療有効量の本願で記載される医薬組成物を投与することを含む、方法を提供している。いくつかの実施形態では、がんが、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、頭頸部がん、リンパ腫、白血病および／またはメラノーマである。本開示の化合物により治療可能ながんの類型は、脳がん、皮膚がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がん、胃がん、膵臓がん、前立腺がん、結腸がん、血液がん、肺がんおよび骨癌を含むが、これらに限定されない。このようながん類型の例は、神経芽腫、腸がん (例えば、直腸がん、結腸がん、家族性腺腫性ポリポシスがんおよび遺伝性非ポリポシス結腸直腸がん)、食道がん、口唇がん、喉頭がん、咽頭がん、舌がん、唾液腺がん、胃がん、膵臓がん、甲状腺髄様がん、甲状腺様がん、腎臓がん、腎実質がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、子宮内膜がん、絨毛がん、膵臓がん、前立腺がん、精巣がん、乳がん、尿路がん、黒色腫、脳腫瘍 (例えば、神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢神経外胚葉腫瘍)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、肝細胞リンパ腫がん、胆嚢がん、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、基底腫瘍、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜メラノーマ、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、および形質細胞腫を含む。

10

20

30

40

50

【0119】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象においてウィルス感染を治療する方法であって、対象に治療有効量の本開示の一つまたは複数の化合物 (例えば、式III-1、III-2 (例えば、III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3aまたはIII-2-F-3b)、III-3 (例えば、III-3-A)、III-4 (例えば、III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4eまたはIII-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8 (例えば、III-8-AまたはIII-8-B)、III-9、III-10、III-11またはIII-12の化合物、1~347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、またはその薬理的に許容される塩)、あるいは治療有効量の本願で記載される医薬組成物を投与することを含む、方法を提供している。治療可能なウィルス感染は、以下のウィルスによる疾患を含むが、これらに限定されない：C型肝炎ウィルス (HCV)、ヒトパピローマウイルス (HPV)、サイトメガロウイルス (CMV)、単純ヘルペスウイルス (HSV)、EBウイルス (EBV)、水痘帯状疱疹ウイルス、コクサッキーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)。いくつかの実施形態では、寄生虫感染 (例えば、マラリア) は、上記の方法により治療することもできる。

【0120】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要がある対象において疾患または病症、例えば、D G K a および／または D G K z に関連するがんを治療する方法を提供している。いくつかの実施形態では、当該方法は、対象に治療有効量の本開示の化合物（例えば、式 I I I I - 1、I I I I - 2（例えば、I I I I - 2 - A、I I I I - 2 - B、I I I I - 2 - C、I I I I - 2 - C - 1、I I I I - 2 - C - 2、I I I I - 2 - C - 3、I I I I - 2 - C - 4、I I I I - 2 - D、I I I I - 2 - D - 1、I I I I - 2 - D - 2、I I I I - 2 - D - 3、I I I I - 2 - D - 4、I I I I - 2 - E - 1、I I I I - 2 - E - 2、I I I I - 2 - E - 3、I I I I - 2 - E - 1 a、I I I I - 2 - E - 2 a、I I I I - 2 - E - 3 a、I I I I - 2 - E - 1 b、I I I I - 2 - E - 2 b、I I I I - 2 - E - 3 b、I I I I - 2 - F - 1 a、I I I I - 2 - F - 1 b、I I I I - 2 - F - 2 a、I I I I - 2 - F - 2 b、I I I I - 2 - F - 3 a または I I I I - 2 - F - 3 b）、I I I I - 3（例えば、I I I I - 3 - A）、I I I I - 4（例えば、I I I I - 4 - A、I I I I - 4 - B、I I I I - 4 - C、I I I I - 4 - D、I I I I - 4 - C - 1、I I I I - 4 - C - 2、I I I I - 4 - C - 3、I I I I - 4 - C - 4、I I I I - 4 - D - 1、I I I I - 4 - D - 2、I I I I - 4 - C - 4 a、I I I I - 4 - C - 4 b、I I I I - 4 - C - 4 c、I I I I - 4 - C - 4 d、I I I I - 4 - C - 4 e または I I I I - 4 - C - 4 f）、I I I I - 5、I I I I - 6、I I I I - 7、I I I I - 8（例えば、I I I I - 8 - A または I I I I - 8 - B）、I I I I - 9、I I I I - 10、I I I I - 11 または I I I I - 12 の化合物、1 ~ 347 号のいずれかの化合物、本願の表 A で示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、または薬理学的に許容される塩）、あるいは治療有効量の本願で記載される医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態、前記がんは、結腸がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、頭頸部がん、リンパ腫、白血病および／またはメラノーマを含む。当該方法により治療するのに適するその他のがんの類型は、本願で記載されるがんを含む。

10

20

【0121】

本開示の化合物は、単一療法または併用療法として使用される。いくつかの実施形態では、併用療法は、標的治療剤、化学治療剤、治療性抗体、放射療法、細胞療法、および／または免疫療法で対象を治療することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、必要がある対象に、追加の薬学的に活性な化合物と同時に、または任意の順序で逐次的に共投与することもできる。いくつかの実施形態では、併用療法は、一つまたは複数の追加の療法により、例えば、抗ウィルス剤、化学療法薬またはその他の抗癌剤、免疫増強剤、免疫阻害剤、放射線、抗腫瘍および抗ウィルスワクチン、サイトカイン療法（例えば、I L 2 および G M - C S F）および／またはチロシンキナーゼ阻害剤により対象を治療することを含む。

30

【0122】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、免疫腫瘍製剤と同時に、または順次投与されてもよい。免疫腫瘍製剤は、例えば、小分子薬物、抗体またはその他の生物製剤、または小分子製剤を含む。生物免疫腫瘍制剤の例は、がんワクチン、抗体、サイトカインを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤は、（I）刺激性（共刺激性を含む）受容体の作動剤、または（i i）T細胞上の阻害性（共阻害性を含む）シグナルの拮抗剤であり、いずれの製剤も抗原特異的なT細胞反応（通常免疫チェックポイント調節剤と呼ばれる）を拡大する。いくつかの刺激性と阻害性分子は、免疫グロブリンのスーパーファミリー（I g S F）のメンバーである。共刺激または共阻害受容体と結合する膜結合リガンドの重要なファミリーの一つはB7ファミリーであり、B7-1、B7-2、B7-H1（PD-L1）、B7-DC（PD-L2）、B7-H2（ICOS-L）、B7-H3、B7-H4、B7-H5（VISTA）およびB7-H6を含む。共刺激または共阻害受容体と結合する膜結合リガンドのもう一つのファミリーは、相同TNF受容体ファミリーのメンバーと結合する分子のTNFファミリーであり、CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137（4-1BB）、TRAIL／Apo2-L、TR

40

50

AILR1／DR4、TRAILR2／DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR／Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTbR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI／TL1A、TRAMP／DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン a／TNFb、TNFR2、TNFa、LTbR、リンホトキシン a 1b2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRを含む。T細胞の反応は、本発明で開示される化合物と、以下の一つまたは複数の組み合わせにより刺激される：(i) T細胞活性化を阻害するタンパク質の拮抗剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）、例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン-9（Galectin-9）、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1（Galectin-1）、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1およびTIM-4、および、(ii) T細胞活性化を刺激するタンパク質の作動剤、例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB（CD137）、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28H。その他の本開示の化合物と併用してがんを治療するのに使用される製剤は、NK細胞上の受容体を抑制する拮抗剤や、NK細胞上の受容体を活性化する作動剤を含む。例えば、本開示の化合物は、KIRの拮抗剤、例えば、リリルマブ（lirilumab）と併用することができる。併用療法に使用されるその他の製剤は、マクロファージまたは単核細胞を阻害または消耗する製剤を含み、CSF-1R拮抗剤を含むが、これらに限定されなく、例えば、CSF-1R拮抗剤抗体、RG7155（WO11／70024、WO11／107553、WO11／131407、WO13／87699、WO13／119716、WO13／132044）またはFPA-008（WO11／140249；WO13169264；WO14／036357）を含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、以下の一つまたは複数と一緒に使用することができる：ポジティブ共刺激受容体を結合する作動剤；阻害性受容体からのシグナルを弱める遮断剤；拮抗剤と全身の抗腫瘍T細胞の頻度を高める1種または2種以上の製剤；腫瘍微小環境における独特の免疫阻害経路を克服する（例えば、PD-L1／PD-1相互作用などの阻害性受容体の関与を遮断する、または（例えば、抗CD25モノクローナル抗体（例えば、ダクリズマブ（dacalizumab））または体外抗CD25ビーズで消耗することにより）Tregsを消耗または阻害する、またはIDOなどの代謝酵素を阻害し、またはT細胞の過敏化や不全を逆転／防止する）ことができる製剤、および、腫瘍部位で先天性免疫活性化および／または炎症を引き起こす製剤。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、CTLA-4拮抗剤、例えば、拮抗CTLA-4抗体である。適するCTLA-4抗体は、例えば、YERVOY（イピリムマブ（ipilimumab））またはトレメリムマブ（tremelimumab）などを含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、PD-1拮抗剤、例えば、拮抗PD-1抗体である。適するPD-1抗体は、OPDIVO（ニボルマブ（nivolumab））、KEYTRUDA（ペムブロリズマブ（pembrolizumab））またはMEDI-0680（AMP-514；WO2012／145493）を含む。免疫腫瘍製剤は、また、ピジリズマブ（pidilizumab）（CT-011）を含むことができるが、PD-1と結合する特異性が疑われる。もう一つのPD-1受容体に標的する方法が、PD-L2の細胞外ドメイン（B7-DC）とIgG1のFc部分が融合した組換えタンパクであり、AMP-224とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、PD-L1拮抗剤であり、例えば、拮抗PD-L1抗体を含む。適するPD-L1抗体は、例えば、MPDL3280A（RG7446；WO2010／077634）、デュルバルマブ（durvalumab）（MEDI4736）、BMS-936559（WO2007／005874）およびMSB0010718C（WO2013／79174）を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、LAG-3拮抗剤であり、例えば、拮抗LAG-3抗体である。適するLAG3抗体は、例えば、BMS-9

10

20

30

40

50

86016 (WO10/19570、WO14/08218)、または IMP-731 または IMP-321 (WO08/132601、WO09/44273) を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、CD137 (4-1BB) 作動剤であり、例えば、作動型 CD137 抗体である。適するCD137抗体は、例えば、ウレルマブ (urelumab) および PF-05082566 (WO12/32433) を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、GITR 作動剤であり、例えば、作動型 GITR 抗体である。適するGITR抗体は、例えば、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116) および MK-4166 (WO11/028683) を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、IDO 拮抗剤である。適するIDO 拮抗剤は、例えば、INCB-024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、インドキシモド (indoximod)、BMS-986205 または NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237) を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、OX40 作動剤であり、例えば、作動型 OX40 抗体である。適するOX40抗体は、例えば、MEDI-6383 または MEDI-6469を含む。別の態様では、免疫腫瘍製剤が、OX40L 拮抗剤であり、例えば、拮抗OX40抗体である。適するOX40L 拮抗剤は、例えば、RG-7888 (WO06/029879) を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、CD40 作動剤であり、例えば、作動 CD40 抗体である。別の実施形態では、免疫腫瘍製剤が、CD40 拮抗剤であり、例えば、拮抗CD40抗体である。適するCD40抗体は、例えば、ルカツムマブ (lucatumumab) またはダセツズマブ (dacetuzumab) を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍製剤が、CD27 作動剤であり、例えば、作動 CD27 抗体である。適するCD27抗体は、例えば、バリリルマブ (varlilumab) を含む。いくつかの実施形態では、免疫腫瘍学製剤が、MGA271 (B7H3に対する) (WO11/109400) である。

10

20

【0123】

併用療法は、さらに、上記の治療剤とその他の生物活性成分および／または非薬物療法 (例えば、手術または放射線治療) とのさらなる併用を含む。

【0124】

30

本開示の化合物と併用することが考えられる適切な抗ウィルス製剤は、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (NRTIs)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (NNRTIs)、プロテアーゼ阻害剤およびその他の抗ウィルス薬物を含むことができる。適するNRTIsは、ジドブジン (AZT)、ジダノシン (ddI)、ザルシタビン (ddC)、スタブジン (d4T)、ラミブジン (3TC)、アバカビル (1592U89)、アデホビルジピボキシル [ビス (POM) -PMEA]、ロブカビル、BCH-I0652、エミトリシタビン [(-)-FTC]、 β -L-FD4 (β -L-D4Cとも呼ばれ、

β -L-2 ϵ , 3 ϵ -ジクレオキシ-5-フルオロ-シチデン

40

と命名される)、DAPD、((-)- β -D-2, 6-ジアミノ-プリンジオキソラン) ; およびロデノシン (Fd dA) を含む。典型的に適するNNRTIは、ネビラピン (BI-RG-587)、デラビラジン (BHAP、U-90152) ; エファビレンツ (DMP-266) ; PNU-142721 ; AG-1549 ; MKC-442 (1-(エトキシ-メチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-(2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン)、および(+)-カラノリドA (NSC-675451) およびBを含む。典型的に適するプロテアーゼ阻害剤は、サキナビル (Ro 31-8959)、リトナビル (ABT-538)、インジナビル (MK-639)、ネルフナビル (AG-1343)、アンブレナビル (141W94)、ラシナビル、DMP-450

50

、BMS-2322623、ABT-378、およびAG-1549を含む。その他の抗ウイルス薬物は、ヒドロキシウレア、リバビリン、IL-2、IL-12、ペンタフシド、およびYissum Project No. 11607。

【0125】

別の併用療法、例えば、別の免疫腫瘍学的薬物は、さらに、以下のいずれか開示された特許出願で記載されるDGK阻害剤との併用に適する薬物を含む：WO2019005883；WO2020006016；WO2020006018；WO2021041588；WO2021105115；WO2021105116；WO2021105117；WO2021127554；WO2021130638；WO2021132422；WO2021133748；WO2021133749；WO2021133750；WO2021133751；WO2021133752；WO2021214019；またはWO2021214020。

10

【0126】

本開示の投与は、特定の投与経路に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、投与方式は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、頬側、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸膜内、髄腔内及び非経口投与であってもよい。いくつかの実施形態では、投与方式は、経口投与である。

【0127】

投与量を含む投与計画は、治療される対象、治療される疾患又は病症及びその重症度、化合物を含む組成物、投与時間、投与経路、治療の持続時間、化合物の効力、そのクリアランスレート、及び別の薬物と併用するかに応じて変化や調整することができる。

20

【0128】

定義

なお、全ての部分及その組み合わせは、いずれも適切な化合物を維持すると理解されるべきである。

【0129】

なお、本開示に係る変化可能な部分の具体的な実施形態は、同じ符号を持つ別の具体的な実施形態と同じでも異なってもよいと理解されるべきである。

【0130】

本開示は、本願の開示の態様および／または実施形態のあらゆる組み合わせを包含する。本開示のあらゆる実施形態は、他の実施形態と組み合わせて、追加の実施形態を説明することができる。実施形態の個々の要素はそれぞれ、任意の実施形態の他のあらゆる要素と組み合わせて、別の実施形態を説明することが意図されていることも理解されるべきである。

30

【0131】

本願における変数に適する原子または基が、独立して選択される。変数の定義は、組み合わせてもよい。式III-4を例として、式III-4において R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{30} 、U、Y、Z、n1および L^2 のいずれかの定義は、式III-4のいて R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{30} 、U、Y、Z、n1および L^2 でのその他のいずれかの定義と組み合わせてもよい。このような組み合わせは、想定されており、本開示の範囲内である。式III-1からIII-12の化合物、またはそのサブ式における変数の非限定的な有用な基には、本願の実施例または表Aに記載された特定の化合物に示されているように、それぞれの基のいずれかが個別に、または任意の組み合わせで含まれる。

40

【0132】

当該分野ではよく理解されているが、明確にするために、本願の一般式がより広い一般式のサブ式であると言われる場合、より広い一般式に関連して定義される変数については、サブ式のそのような変数は、より広い一般式に定義されたもののいずれかと同じ定義を有することができ、また、文脈から明らかに反しない限り、サブ式のそのような変数の好ましい定義には、より広い一般式について記載されたもののいずれかと同じ好ましい定義も含まれる可能性があることを理解されるべきである。同様に、サブ式に関連して定義さ

50

れる変数については、文脈から明らかに反しない限り、より広い一般式またはより広い一般式の異なるサブ式のそのような変数は、サブ式に定義された変数のいずれかと同じ定義を持つことができる。

【 0 1 3 3 】

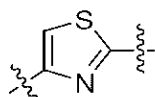
表記

~~~~,

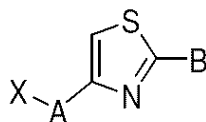
が一つの結合に対して垂直する（または交差する）場合、表示された部分と分子の残りの部分と連結しているサイトを示す。なお、二価構造（または多価構造）については、一般式で示される直接結合した一つまたは複数の基または適切な変数は、結合の方向を示すために、二価構造（または多価構造）中の表記

~~~~,

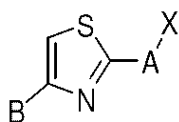
の外に示される。二価構造の二つの連結手において直接結合した基または変数を示さない場合、特に指定がないか、文脈から明らかに反しない限り、分子の残りの部分と連結するいずれかの方向がいずれも許容されることを示す。「X-A-G-B」で説明すると、例えば、Gの定義が



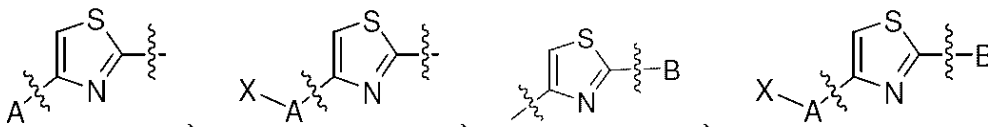
であり、即ち、直接結合した基または変数が示さない場合、「X-A-G-B」の構造が、



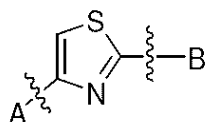
または



であってもよく；一方、Gの定義が



または



である場合、「X-A-G-B」の構造が

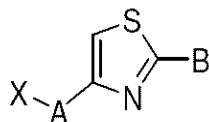
10

20

30

40

50



と理解されるべきである。

【0134】

特定の官能基と化学用語の定義については、以下で詳しく説明する。化学元素は、元素周期表（CASバージョン、化学および物理学ハンドブック、第75版、表紙の内側）に従って判別され、かつ、特定の官能基は一般に本明細書で記載されているように定義される。また、有機化学の一般原則、および特定の機能部分と反応性は、Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及び、Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載される。本開示は、本明細書に記載の置換基の例示的なリストによっていかなる方法で限定されることを意図しない。

【0135】

本開示の化合物は、1つ又は複数の不斉中心及び／又は軸不斉を含むことができ、そのため、様々な異性体形態（例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマー）として存在することができる。例えば、本開示に係る化合物は、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー、アトロブ異性体、又は幾何異性体の形態であってもよく、あるいは、ラセミ混合物及び1つ又は複数の立体異性体に富む混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、SFC、及びキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に知られている方法によって混合物から単離することができ；或いは、好ましい異性体は、非対称合成によって調製することができる。例えば、Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); 及び Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び、Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照する。本開示は、さらに、その他の異性体を基本的に含まない単一の異性体として、或いは、ラセミ混合物を含む様々な異性体の混合物として本開示に係る化合物を包含する。本開示の実施形態では、特に説明しない限り、立体化学が具体的に描かれる場合、その特定のキラル中心又は軸不斉に関して、当該化合物が主に記載される立体異性体として存在し、例えば、重量で、HPLC面積またはSFC面積で、または両方で、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、または検出不可の量のその他の立体異性体を有すると理解されるべきであり、例えば、当該化合物は、80%超のエナンチオマー過剰率（「ee」）、例えば、90% ee超、95% ee超、98% ee超、99% ee超を有する、またはその他のエナンチオマーが検出不能の単一のエナンチオマーとして存在することができる。本開示によれば、当業者は、キラルHPLCまたはSFCにより決定することを含む方法により、立体異性体の存在及び／又は量を決定することが

できる。キラル中心の立体化学が描かれていない場合、当該構造またはその断片が、当該特定のキラル中心のすべての可能な立体異性体を含むことを意図していると理解されるべきである。

【0136】

値の範囲を記載する場合、当該範囲内のそれぞれの値及びサブ範囲を包含することを意図する。例えば、「 $C_1 \sim 6$ 」とは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 及び $C_5 \sim 6$ を包含することを意図する。

【0137】

本願で使用されるように、用語「本開示の化合物」または「本発明の化合物」とは、本願で記載される式 $III-1$ 、 $III-2$ （例えば、 $III-2-A$ 、 $III-2-B$ 、 $III-2-C$ 、 $III-2-C-1$ 、 $III-2-C-2$ 、 $III-2-C-3$ 、 $III-2-C-4$ 、 $III-2-D$ 、 $III-2-D-1$ 、 $III-2-D-2$ 、 $III-2-D-3$ 、 $III-2-D-4$ 、 $III-2-E-1$ 、 $III-2-E-2$ 、 $III-2-E-3$ 、 $III-2-E-1a$ 、 $III-2-E-2a$ 、 $III-2-E-3a$ 、 $III-2-E-1b$ 、 $III-2-E-2b$ 、 $III-2-E-3b$ 、 $III-2-F-1a$ 、 $III-2-F-1b$ 、 $III-2-F-2a$ 、 $III-2-F-2b$ 、 $III-2-F-3a$ または $III-2-F-3b$ ）、 $III-3$ （例えば、 $III-3-A$ ）、 $III-4$ （例えば、 $III-4-A$ 、 $III-4-B$ 、 $III-4-C$ 、 $III-4-D$ 、 $III-4-C-1$ 、 $III-4-C-2$ 、 $III-4-C-3$ 、 $III-4-C-4$ 、 $III-4-D-1$ 、 $III-4-D-2$ 、 $III-4-C-4a$ 、 $III-4-C-4b$ 、 $III-4-C-4c$ 、 $III-4-C-4d$ 、 $III-4-C-4e$ または $III-4-C-4f$ ）、 $III-5$ 、 $III-6$ 、 $III-7$ 、 $III-8$ （例えば、 $III-8-A$ または $III-8-B$ ）、 $III-9$ 、 $III-10$ 、 $III-11$ または $III-12$ によるいずれかの化合物、1～347号のいずれかの化合物、本願の表Aで示される化合物からなる群より選ばれるいずれかの化合物、その同位体標識の化合物（例えば、その中の一つの水素原子が重水素原子で置換される重水素類似体であり、その重水素原子の存在量がその天然存在量よりも高い）、その可能な立体異性体（ジアステレオマー、エナンチオマーおよびラセミ混合物を含む）、幾何異性体、アトロプ異性体、互変異性体、配座異性体および／またはその薬理学的に許容される塩（例えば、HCl塩のような酸付加塩またはNa塩のような塩基付加塩）を意味する。疑義を避けるために、1～347号化合物または化合物1～347は、本願で記載される表記が整数1、2、3、…、347の化合物であり、例えば、実施例の表題化合物および表1を参照する。説明の便宜のために、合成出発物質または中間体は、詳細については実施例を参照し、整数（化合物番号）とそれに続く「-」および1-1、1-2などの追加の数値でラベル付けされる場合がある。このような合成出発物質または中間体のラベルは、「-」および追加の数値を除いた整数のみでラベルされた化合物と混同されるべきではない。本開示の化合物の水和物および溶媒和物は、化合物がそれぞれ水または溶媒と結合している本開示の組成物とみなされる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本願出願時の請求項1～63に記載の化合物のいずれかであってもよい。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本願実施形態1～49で定義されるいずれかであってもよい。いくつかの実施形態では、本開示の化合物が、挙げられる実施形態A1～A38およびB1-B45のいずれかで定義されるいずれであってもよい。

【0138】

本開示の化合物は、自然界で最も豊富に見られる原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する1つ又は複数の原子を含む同位体標識、又は同位体に富む形態で存在することができる。同位体は、放射性でも非放射性同位体であってもよい。水素、炭素、リン、硫黄、フッ素、塩素、ヨウ素などの原子の同位体には ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及び ^{125}I を含むが、これらに限定されない。これら及び／又はその他の原子の他の同位体を含む化合物は、本発明の範囲内

にある。

【0139】

本開示で使用されるように、語句である化合物の「投与」、化合物を「投与する」又はそれらのその他の変形とは、治療を必要とする個体に化合物又は化合物のプロドラッグを提供することを意味する。

【0140】

本開示で使用されるように、用語「アルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、直鎖または分岐鎖脂肪族飽和炭化水素を意味する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～12つの炭素原子（即ち、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基）または指定の炭素原子数（即ち、 C_1 アルキル基、例えば、メチル基； C_2 アルキル基、例えば、エチル基； C_3 アルキル基、例えば、プロピル基またはイソプロピル基等）を含むことができる。一つの実施形態では、アルキル基は、直鎖 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖 $C_3 \sim C_6$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。一つの実施形態では、アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基（ n -プロピル基）、イソプロピル基、ブチル基（ n -ブチル基）、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基およびイソブチル基からなる群より選ばれる $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。本開示で使用されるように、用語「アルキレン基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、アルキル基由来の二価の基を意味する。例えば、非限定的な直鎖アルキレン基は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 等を含む。

【0141】

本開示で使用されるように、用語「アルケニル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つまたは複数の、例えば、1、2または3つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪炭化水素を意味する。一つの実施形態では、アルケニル基は、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である。別の実施形態では、アルケニル基は、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル基である。非限定的な例示的なアルケニル基は、エテニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、*sec*-ブテニル基、ペンテニル基およびヘキセニル基を含む。

【0142】

本開示で使用されるように、用語「アルキニル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つまたは複数の、例えば、1～3つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪炭化水素を意味する。一つの実施形態では、アルキニル基は、一つの炭素-炭素三重結合を有する。一つの実施形態では、アルキニル基は、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基である。別の実施形態では、アルキニル基は、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル基である。非限定的な例示的なアルキニル基は、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、2-ブチニル基、ペンチニル基およびヘキシニル基を含む。

【0143】

本開示で使用されるように、用語「アルコキシ基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、式 OR^{a1} の基を意味し、 R^{a1} が、本願で定義されるようなアルキル基である。本開示で使用されるように、用語「シクロアルコキシ基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、式 OR^{a1} の基を意味し、 R^{a1} が、本願で定義されるようなシクロアルキル基である。

【0144】

本開示で使用されるように、用語「ハロアルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つ又は複数のフッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素原子で置換されたアルキル基を意味する。好ましい実施形態では、ハロアルキル基は、1、2又は3つのフッ素原子で置換されたアルキル基である。一つの実施形態では、ハロアルキル基は、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基である。

【0145】

特に説明しない限り、本開示で使用されるように、用語「ヘテロアルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、安定な例えば2から14つの炭素、例えば、鎖に2から10つの炭素有する直鎖または分岐鎖アルキル基であって、そのうちの一つまたは複数がS、O、PおよびNからなる群より選ばれる複素原子で置換され、かつその中の窒素、リンおよび硫黄原子が酸化されてもよく、かつ窒素複素原子が四級化されてもよい、基を意味する。複素原子S、O、PおよびNは、ヘテロアルキル基のいずれかの内部位置にあるか、アルキル基と分子のその残りの部分と連結する位置にあってもよい。例えば、 C_{1-4} ヘテロアルキル基が、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ のような C_4 ヘテロアルキル基、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ および $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ のような C_3 ヘテロアルキル基、 $-O-CH_2-CH_3$ のような C_2 ヘテロアルキル基、そして $O-CH_3$ のような C_1 ヘテロアルキル基等を含むが、これらに限定されない。同じように、用語「ヘテロアルキレン基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、ヘテロアルキル基から誘導される二価の基を意味し、例えば、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ であるが、これらに限定されない。ヘテロアルキレン基について、複素原子も、いずれかの鎖末端または二つの鎖末端にあってもよい（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノ等）。さらに、アルキレン基およびヘテロアルキレン基の連結基について、連結基の一般式で描かれている方向は、連結基の方向を示唆しない。「ヘテロアルキル基」を言及する場合、その後に特定のヘテロアルキル基（例えば、 $-NR'R''$ 等）を記載する場合、用語ヘテロアルキル基および $-NR'R''$ が、重複または相互排他的ではないことが理解される。むしろ、明確にするために特定のヘテロアルキル基が列挙されている。したがって、「ヘテロアルキル基」という用語は、本明細書では、 $-NR'R''$ などの特定のヘテロアルキル基を除く除外するものとして解釈されるべきではない。

10

20

【0146】

「カルボシクリル基」又は「炭素環」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、非芳香族環系において3から10個の環形成炭素原子（「 C_{3-10} カルボシクリル基」）及び0個の複素原子を有する非芳香族環状炭化水素基を意味する。カルボシクリル基は、単環式（「単環カルボシクリル基」）でも、縮合、架橋又はスピロ環系を含む、例えば二環系（「二環カルボシクリル基」）であってもよく、かつ、飽和であっても部分的不飽和であってもよい。「カルボシクリル基」は、また、環系を含み、以上で定義される炭素環が、一つ又は複数のアリアル基又はヘテロアリアル基と縮合し、連結点があり、かつ、この場合、炭素数が、依然として炭素環系における炭素数を表す。非限定的な例示的カルボシクリル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ノルボルニル基、デカリニル基、アダマンチル基、シクロペンテニル基及びシクロヘキセニル基を含む。

30

【0147】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル基」は、完全飽和であり、シクロアルキル基とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～10個の環形成炭素原子を有することができる（「 C_{3-10} シクロアルキル基」）。好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、単環式環である。

40

【0148】

「ヘテロシクリル基」又は「複素環」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、環形成炭素原子及び1～4個の環形成複素原子（それぞれの複素原子が、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン及びケイ素からなる群より選ばれる）を有する3から10員非芳香族環系の基（「3～10員ヘテロシクリル基」）を意味する。適用される場合、3～10員ヘテロシクリル基と異なる環サイズを有するヘテロシクリル基または複素環は、異なる環サイズの命名で指定される。当業者であれば、このような異なる環サ

50

イズを有するヘテロシクリル基も、環形成炭素原子および1から4つの環形成複素原子を有する非芳香族環系であり、各々の複素原子独立して窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素からなる群より選ばれる。一つまたは複数の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、例えば、化合物が許容される場合、連結点が、炭素又は窒素原子であってもよい。ヘテロシクリル基が、単環式（「単環ヘテロシクリル基」）でも縮合、架橋又はスピロ環系、例えば二環系（「二環ヘテロシクリル基」）であってもよく、かつ、飽和であっても部分的不飽和であってもよい。複素環二環系は、1つ又は2つの環において一つ又は複数の複素原子を含んでもよい。「ヘテロシクリル基」は、また、以上で定義される複素環と一つ又は複数の炭素環基と縮合してなり、連結点が炭素環基又は複素環にある環系を含み、以上で定義される複素環と一つ又は複数のアリール基又はヘテロアリール基と縮合してなり、連結点が複素環にある環系を含み、かつ、この場合、環成員の数が、依然として複素環系における環成員の数を表す。

10

【0149】

例示的な1個の複素原子を含有する3員ヘテロシクリル基が、アジリジニル基、オキシラニル基、チイラニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する4員ヘテロシクリル基が、アゼチジニル基、オキセタニル基及びチエタニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する5員ヘテロシクリル基が、テトラヒドロフリル基、ジヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ジヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ジヒドロピロリル基及びピロール-2, 5-ジオンを含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する5員ヘテロシクリル基が、ジオキサラン、オキサチオラン、ジチオラニル基及びオキサゾリジン-2-オンを含むが、これらに限定されない。例示的な3個の複素原子を含有する5員ヘテロシクリル基が、トリアゾリニル基、オキサジアゾリニル基及びチアジアゾリニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する6員ヘテロシクリル基が、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジヒドロピリジニル基及びテトラヒドロチアニル基（*thianyl*）を含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する6員ヘテロシクリル基が、ピペラジニル基、モルホリニル基、1, 4-ジチアニル（*dithianyl*）及びジオキサニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する6員ヘテロシクリル基が、トリアジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する7員ヘテロシクリル基が、アゼパニル基、オキセパニル基及びチエパニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する8員ヘテロシクリル基が、アゾカニル基、オキセカニル基及びチオカニル基を含むが、これらに限定されない。例示的なC₆アリール環と縮合する5員ヘテロシクリル基（本開示では、5, 6-ジ環式複素環ともいう）が、インドリル基、イソインドリル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリノニル基等を含むが、これらに限定されない。例示的なアリール環と縮合する6員ヘテロシクリル基（本開示では、6, 6-ジ環式複素環ともいう）が、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基等を含むが、これらに限定されない。

20

30

【0150】

「アリール基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、芳香環系で提供される6~14個の炭素原子及び0個の複素原子の単環又は多環（例えば、二環又は三環）4n+2芳香環系（例えば、環アレイに共有する6、10又は14個のπ電子を有する）を有する基（「C₆₋₁₄アリール基」）である。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の環形成炭素原子（「C₆アリール基」；例えば、フェニル基）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、10個の環形成炭素原子（「C₁₀アリール基」；例えば、ナフチル基、例えば、1-ナフチル基及び2-ナフチル基）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、14個の環形成炭素原子（「C₁₄アリール基」；例えば、アンスリル基）を有する。「アリール基」は、さらに、以上で定義されるアリール環と一つ又は複数の炭素環基又は複素環基と縮合してなり、ラジカル又は連結点がアリール環にある環系を含み、かつ、この場合、炭素原子数が、依然として芳香族環系にお

40

50

ける炭素原子数を表す。

【0151】

「アラルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つ又は複数のアリール基で置換され、好ましくは一つのアリール基で置換されたアルキル基である。アラルキル基の例は、ベンジル基、フェネチル基等を含む。アラルキル基が置換されてもよいと記載される場合、アラルキル基のアルキル基部分又はアリール基部分は、置換されてもよい。

【0152】

「ヘテロアリール基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、芳香族環系で提供される環形成炭素原子及び1～4個の環形成複素原子（それぞれが複素原子が、独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選ばれる。）の5～10員単環式又は二環4n+2芳香環系（例えば、環アレイで共有される6又は10個のπ電子）を有する基（「5～10員ヘテロアリール基」）である。適用される場合、5～10員ヘテロアリール基と異なる環サイズを有するヘテロアリール基は、異なる環サイズの命名で指定される。当業者であれば、このような異なる環サイズを有するヘテロアリール基も、環形成炭素原子および1から4つの環形成複素原子（各々の複素原子が独立して窒素、酸素および硫黄からなる群より選ばれる。）を有する4n+2芳香族環系（例えば、環アレイで共有される6又は10個のπ電子）であり、各々の複素原子独立して窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素からなる群より選ばれる。一つ又は複数の窒素原子を含むヘテロアリール基において、例えば、化合物が許容される場合、連結点が、炭素又は窒素原子であってもよい。ヘテロアリール基二環系は、1つ又は2つの環に一つ又は複数の複素原子を含む。「ヘテロアリール基」は、以上で定義されるヘテロアリール環と一つ又は複数の炭素環基又は複素環基と縮合してなり、連結点がヘテロアリール環にある環系を含み、かつ、この場合、環成員の数が、依然としてヘテロアリール環系における環成員の数を表す。「ヘテロアリール基」は、また、以上で定義されるヘテロアリール環と一つ又は複数のアリール基と縮合してなり、連結点がアリール基又はヘテロアリール環にある環系を含み、かつ、この場合、環成員の数が、縮合（アリール基／ヘテロアリール基）環系における環成員の数を表す。一つの環が複素原子を含まないジシクロヘテロアリール基（例えば、インドリル基、キノリニル基、カバゾリル基等）には、連結点がいずれかの環にあってもよく、即ち、複素原子の環（例えば、2-インドリル基）又は複素原子を含まない環（例えば、5-インドリル基）にあってもよい。

【0153】

例示的な1個の複素原子を含有する5員ヘテロアリール基が、ピロリル基、フリル基及びチエニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する5員ヘテロアリール基が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基及びイソチアゾリル基を含むが、これらに限定されない。例示的な3個の複素原子を含有する5員ヘテロアリール基が、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基及びチアジアゾリル基を含むが、これらに限定されない。例示的な4個の複素原子を含有する5員ヘテロアリール基が、テトラゾリル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する6員ヘテロアリール基が、ピリジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する6員ヘテロアリール基が、ピペラジニル基、ピリミジニル基及びピラジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な3個又は4個の複素原子を含有する6員ヘテロアリール基が、それぞれ、トリアジニル基及びテトラジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する7員ヘテロアリール基が、アゼピニル基（azepiny l）、オキセピニル基（oxepiny l）及びチエピニル基（thiepy ny l）を含むが、これらに限定されない。例示的な5，6-ジシクロヘテロアリール基が、インドリル基、イソインドリル基、インドゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾイソフリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチア

ゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリジニル基及びプリニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な6, 6-ジシクロヘテロアリール基が、ナフチリジニル基、プテリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、2, 3-フタラジニル基及びキナゾリニル基を含むが、これらに限定されない。

【0154】

単独として又は別の基の一部として使用される「ヘテロアラルキル基」とは、一つ又は複数のヘテロアリール基で置換され、好ましくは一つのヘテロアリール基で置換されたアルキル基である。ヘテロアラルキル基が置換されてもよいと記載される場合、ヘテロアラルキル基のアルキル基部分又はヘテロアリール基部分は、置換されてもよい。

【0155】

当業者によって一般的に理解されるように、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、カルボシクリレン基、ヘテロシクリレン基、アリーレン基、及びヘテロアリーレン基は、それぞれ、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基の対応する二価の基である。

【0156】

「置換されてもよい」基、例えば、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよい炭素環基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアリール基及び置換されてもよいヘテロアリール基とは、それぞれの未置換又は置換の基で意味する。通常、用語「置換」は、用語「任意」に先たちにも関わらず、基（例えば、炭素又は窒素原子）に存在する少なくとも一つの水素が許容される置換基で置換され、例えば、その上の置換が、自発的な変換（例えば、再配列、環化、脱離又はその他の反応による）がない化合物のような、安定な化合物を生成する置換基である。特に説明しない限り、「置換」基は、当該基の1つ又は複数の置換可能な位置に置換基を有し、かつ、任意の所定の構造の複数の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じでも異なってもよい。置換基は、必要に応じて、炭素原子置換基、窒素原子置換基、酸素原子置換基、又は硫黄原子置換基であってもよい。

【0157】

明示的に反対の記載がない限り、置換基及び／又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に許容され、かつ安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。「安定した」化合物は、製造及び単離でき、かつその構造と特性が、本開示に記載の目的（例えば、対象への治療的投与）のための化合物の使用を可能にするのに十分な期間で、変化しないか、本質的に変化しないままにする化合物である。

【0158】

いくつかの実施形態では、本開示における「置換されてもよい」アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基またはヘテロシクリル基は、未置換であってもよく、1、2、3または4つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、F、Cl、-OH、保護されたヒドロキシ基、オキソ基（適用される場合）、NH₂、保護されたアンモニア基、NH(C₁~4アルキル基)またはその保護された誘導体、N(C₁~4アルキル基)(C₁~4アルキル基)、C₁~4アルキル基、C₂~4アルケニル基、C₂~4アルキニル基、C₁~4アルコキシ基、C₃~6シクロアルキル基、C₃~6シクロアルコキシ基、フェニル基、1、2または3つの独立してO、SとNからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する5または6員ヘテロアリール基、1または2つの独立してO、SとNからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する3~7員複素環基からなる群より選ばれ、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基フェニル基、ヘテロアリール基および複素環基のそれぞれが、1、2または3つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、F、-OH、オキソ基（適用される場合）、C₁~4アルキル基、フッ素置換のC₁~4アルキル基（例えば、CF₃）、C₁~4アルコキシ基およびフッ素置換のC₁~4アルコキシ基からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、本開示における「置換されてもよい」アリール基またはヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール基は、未置換であってもよく、1、2、3または4つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、F、Cl、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、保護されたアンモニア基、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル基})$ またはその保護された誘導体、 $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル基})$ ($C_1 \sim 4 \text{ アルキル基}$)、 $-S(=O)$ ($C_1 \sim 4 \text{ アルキル基}$)、 $-SO_2$ ($C_1 \sim 4 \text{ アルキル基}$)、 $C_1 \sim 4 \text{ アルキル基}$ 、 $C_2 \sim 4 \text{ アルケニル基}$ 、 $C_2 \sim 4 \text{ アルキニル基}$ 、 $C_1 \sim 4 \text{ アルコキシ基}$ 、 $C_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル基}$ 、 $C_3 \sim 6 \text{ シクロアルコキシ基}$ 、フェニル基、1、2または3つの独立してO、SとNからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する5または6員ヘテロアリール基、1または2つの独立してO、SとNからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する3～7員複素環基からなる群より選ばれ、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基および複素環基のそれぞれが、1、2または3つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、F、 $-OH$ 、オキソ基（適用される場合）、 $C_1 \sim 4 \text{ アルキル基}$ 、フッ素置換の $C_1 \sim 4 \text{ アルキル基}$ 、 $C_1 \sim 4 \text{ アルコキシ基}$ およびフッ素置換の $C_1 \sim 4 \text{ アルコキシ基}$ からなる群より選ばれる。

10

【0159】

例示的な炭素原子置換基が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1 \sim 10 \text{ アルキル基}$ 、 $C_1 \sim 10 \text{ ハロアルキル基}$ 、 $C_2 \sim 10 \text{ アルケニル基}$ 、 $C_2 \sim 10 \text{ アルキニル基}$ 、 $C_3 \sim 10 \text{ カルボシクリル基}$ 、3～14員ヘテロシクリル基、 $C_6 \sim 14 \text{ アリール基}$ および5～14員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されなく、各アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して0、1、2、3、4または5つの R^{dd} 基で置換され； X^- が、カウンターイオンであり；

20

30

40

あるいは、炭素原子上の2つのジェム水素が基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ または $=NOR^{cc}$ で置換され；

R^{aa} のそれぞれの例が、独立して、 $C_1 \sim 10 \text{ アルキル基}$ 、 $C_1 \sim 10 \text{ ハロアルキル基}$ 、 $C_2 \sim 10 \text{ アルケニル基}$ 、 $C_2 \sim 10 \text{ アルキニル基}$ 、 $C_3 \sim 10 \text{ 炭素環基}$ 、3～14員複素環基、 $C_6 \sim 14 \text{ アリール基}$ および5～14員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、2つの R^{aa} 基が、連結して3～14員複素環基または5～14員ヘテロアリール基環を形成し、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、

50

複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つの R^{dd} 基で置換され；

R^{bb} のそれぞれの例が、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル基、 $C_1\sim 10$ ハロアルキル基、 $C_2\sim 10$ アルケニル基、 $C_2\sim 10$ アルキニル基、 $C_3\sim 10$ 炭素環基、3～14員複素環基、 $C_6\sim 14$ アリール基および5～14員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、2つの R^{bb} 基が、連結して3～14員複素環基または5～14員ヘテロアリール基環を形成し、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つの R^{dd} 基で置換され； X^- が、カウンターイオンであり；

R^{cc} のそれぞれの例が、独立して、水素、 $C_1\sim 10$ アルキル基、 $C_1\sim 10$ ハロアルキル基、 $C_2\sim 10$ アルケニル基、 $C_2\sim 10$ アルキニル基、 $C_3\sim 10$ 炭素環基、3～14員複素環基、 $C_6\sim 14$ アリール基および5～14員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、2つの R^{cc} 基が、連結して3～14員複素環基または5～14員ヘテロアリール基環を形成し、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つの R^{dd} 基で置換され；

R^{dd} のそれぞれの例が、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル基、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル基、 $C_2\sim 6$ アルケニル基、 $C_2\sim 6$ アルキニル基、 $C_3\sim 10$ 炭素環基、3～10員複素環基、 $C_6\sim 10$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つの R^{gg} 基で置換され、あるいは、2つのジェム R^{dd} 置換基が連結して $=O$ または $=S$ を形成してもよく； X^- がカウンターイオンであり；

R^{ee} のそれぞれの例が、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル基、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル基、 $C_2\sim 6$ アルケニル基、 $C_2\sim 6$ アルキニル基、 $C_3\sim 10$ 炭素環基、 $C_6\sim 10$ アリール基、3～10員複素環基および3～10員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つの R^{gg} 基で置換され；

R^{ff} のそれぞれの例が、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル基、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル基、 $C_2\sim 6$ アルケニル基、 $C_2\sim 6$ アルキニル基、 $C_3\sim 10$ 炭素環基、3～10員複素環基、 $C_6\sim 10$ アリール基および5～10員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、2つの R^{ff} 基が、連結して3～14員複素環基または5～14員ヘテロアリール基環を形成し、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複

10

20

30

40

50

素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つのR^g基で置換され；ならびに

R^gのそれぞれの例は、いずれも独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₃+X⁻、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂+X⁻、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)+X⁻、 $-\text{NH}_3$ +X⁻、 $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ アルキル基)(C_{1-6} アルキル基)、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{NH}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{SOC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₃、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₃- $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ アルキル基、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)₂、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ アルキル基)₂、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} 炭素環基、 C_{6-10} アリール基、 $3-10$ 員複素環基、 $5-10$ 員ヘテロアリール基であり；あるいは、2つのジェムR^g置換基が、連結して=Oまたは=Sを形成してもよく；X⁻がカウンターイオンである。

【0160】

「カウンターイオン」又は「アニオンカウンターイオン」とは、電中性を維持するために正電を持つ基に関連付ける負電を持つ基である。アニオンカウンターイオンは、一価であってもよい（即ち、一つの形式負電荷を含む）。アニオンカウンターイオンは、多価であってもよく（即ち、一つの以上の形式負電荷を含む）、例えば二価又は三価であってもよい。例示的なカウンターイオンは、ハロゲンイオン（例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネートイオン、トリフルオロメタンスルホネートイオン、p-トルエンスルホネートイオン、ベンゼンスルホネートイオン、10-カンファースルホネートイオン、ナフタレン-2-スルホネートイオン、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネートイオン、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートイオン等）、カルボレートイオン（例えば、アセテートイオン、プロピオネートイオン、ベンゾエートイオン、グリセレートイオン、ラクテートイオン、タルトレートイオン、グリコレートイオン、グルコネートイオン等）、BF₄⁻、PF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻、SbF₆⁻、B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻、BPh₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻及びカルボランアニオン（例えば、CB₁₁H₁₂⁻又は(HCB₁₁Me₅Br₆)⁻）を含む。例示的な多価カウンターイオンは、CO₃²⁻、HPO₄²⁻、PO₄³⁻、B₄O₇²⁻、SO₄²⁻、S₂O₃²⁻、カルボキシレートアニ

オン（例えば、酒石酸塩イオン、クエン酸塩イオン、フマル酸塩イオン、マレイン酸塩イオン、リンゴ酸塩イオン、マロン酸塩イオン、グルコース酸塩イオン、コハク酸塩イオン、グルタル酸塩イオン、アジペートイオン、ピメリン酸イオン、スベリン酸イオン、アゼライン酸塩イオン、セバシン酸塩イオン、サリチル酸塩イオン、フタレートイオン、アスパラギン酸塩イオン、グルタミン酸塩イオン等）、及びカルボランイオン（*carboranes*）であってもよい。

【0161】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）又はヨウ素（ヨード、 $-I$ ）を意味する。

【0162】

「アシル基」とは、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、または $-C(=S)SR^{aa}$ からなる群より選ばれる部分を意味し、 R^{aa} と R^{bb} が、本開示で定義されるとおりである。

【0163】

窒素原子は、化合物が許容される場合、置換されても未置換でもよく、第1級、第2級、第3級及び第4級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基が、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル基、 $C_{1\sim10}$ ハロアルキル基、 $C_{2\sim10}$ アルケニル基、 $C_{2\sim10}$ アルキニル基、 $C_{3\sim10}$ 炭素環基、3～14員複素環基、 $C_{6\sim14}$ アリール基、および5～14員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されなく、あるいは、窒素原子と連結する2つの R^{cc} 基が連結して3～14員複素環基又は5～14員ヘテロアリール基環を形成し、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基及びヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4又は5個の R^{dd} 基で置換され、かつ、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} と R^{dd} が、上記のように定義される。

【0164】

いくつかの実施形態では、窒素原子にある置換基は、窒素保護基である（アミノ基保護基ともいう）。窒素保護基は、当分野で周知であり、参照として本開示に取り込まれる *Protective groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999で詳細に記載されるものを含む。例示的な窒素保護基は、カルボキシベンジルオキシ（*Cbz*）基、p-メトキシベンジルカルボニル（*Moz*または*MeOZ*）基、tert-ブチルオキシカルボニル（*Boc*）基、*Troc*、9-フルオレニルメトキシカルボニル（*Fmoc*）基等のようなカルバミン酸エステルを形成するものや、アセチル基、ベンゾイル基等のようなアミドを形成するものや、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基等のようなベンジルアミンを形成するものや、例えば、トルエンシルホニル基、p-ニトロベンゼンシルホニル基等のようなスルホアミドを形成するものや、ならびにその他のもの、例えば、p-メトキシフェニル基を含むが、これらに限定されない。

【0165】

例示的な酸素原子置換基は、 $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})$

10

20

30

40

50

2 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ を含むが、これらに限定されなく、 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} と R^{cc} が、本開示で定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、酸素原子にある酸素原子置換基は、酸素保護基である（ヒドロキシ基保護基ともいう）。酸素保護基は、当分野で周知であり、参照として本開示に取り込まれる *Protective groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 で詳細に記載されるものを含む。例示的な酸素保護基が、アルキルエーテル又は置換のアルキルエーテル、例えばメチル基、アリル基、ベンジル基、置換のベンジル基（例えば、4-メトキシベンジル基）、メトキシメチル基（MOM）、ベンジロキシメチル基（BOM）、2-メトキシエトキシメチル基（MEM）等、シリルエーテル、例えば、トリメチルシリル基（TMS）、トリエチルシリル基（TES）、トリイソプロピルシリル基（TIPS）、tert-ブチルジメチルシリル基（TBDMS）等、アセタール又はケタール、例えばテトラヒドロピラニル基（THP）、エステル、例えばギ酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸エステル等、炭酸塩、スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸エステル）、ベンジルスルホン酸塩及びトルエンスルホン酸塩（Ts）等を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0166】
 用語「離脱基」は、合成有機化学分野でその通常の意味を有し、例えば、求核試薬で置換可能な原子又は基である。例えば、Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502) を参照する。適切な離脱基の例が、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br 又は I（ヨード））、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、アルキルカルボニル基（例えば、アセトキシ基）、アリールカルボニル基、アリールオキシ基、メトキシ基、N, O-ジメチルヒドロキシアミノ基、9-フェニルピリクシル（pixyl）及びハロギ酸エステル基を含むが、これらに限定されない。

【0167】
 用語「薬理学的に許容される塩」とは、合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適し、かつ合理的な利益／リスク比に見合った塩を示す。薬理学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。

【0168】
 用語「互変異性体」又は「互変異性」とは、水素原子の少なくとも1つの形式的移動及び原子価の少なくとも1つの変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、又はその逆）により2つ又はそれ以上の互に変換可能な化合物を意味する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、pHなどのいくつかの要因によって異なる。互変異性化（即ち、互変異性対を提供する反応）は、酸又は塩基によって触媒されることができる。例示的な互変異性化は、ケトンからエノール、アミドからイミド、ラクタムからラクチム、エナミンからイミン、及びエナミンから（異なるエナミン）の互変異性化を含む。

【0169】
 本開示で使用されるように、用語「被験者」（あるいは本開示で「患者」と呼ばれる）とは、治療、観察又は実験の対象であった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0170】
 本開示で使用されるように、用語「治療」、「治療する」等とは、疾患又は病症及び／又はそれに関連する症状を消去、軽減、又は改善することを意味する。排除されないが、疾患又は病症の治療は、疾患、病症又はそれに関連する症状を必ずしも完全に消去する必

要がない。本開示で使用されるように、用語「治療」、「治療する」等とは、「予防的治療」を含むことができ、それとは、疾患又は病症の再発展又は疾患又は病症の再発がないが、疾患又は病症の再発展又は疾患又は病症の再発のリスクを有し、又は疾患又は病症の再発展又は疾患又は病症の再発傾向を有する対象において、疾患又は病症の再発展又は先に制御された疾患又は病症の再発の可能性を低下させることを意味する。用語「治療」及び同義語とは、このような治療を必要とする対象に治療有効量の本開示に係る化合物を投与することを意味する。

【0171】

本開示で使用するように、単数形「a」、「an」、「the」には、明示的に説明されていない限り、または文脈から明確にそれが意図されていないことが示されていない限り、複数のものが含まれる。

10

【0172】

本開示の「Aおよび／またはB」などのフレーズで使用する用語「および／または」は、AおよびB；AまたはB；A（単独）；B（単独）を含むことを意図している。同様に、「A、B、および／またはC」などのフレーズで使用する用語「および／または」は、以下の各実施形態のそれぞれを含むことを意図している：A、B、およびC；A、BまたはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AとC；AとB；BとC；A（単独）；B（単独）；C（単独）。

【0173】

タイトルとサブタイトルは便宜的または正式なコンプライアンスのためにのみ使用され、テーマ技術を制限するものではなく、且つテーマ技術の説明の解釈には関連付けられていない。様々な実施形態では、本開示の1つのタイトルまたは1つのサブタイトルの下に記載される特徴は、他のタイトルまたはサブタイトルの下に記載される特徴と組み合わせることができる。さらに、単一のタイトルまたは単一のサブタイトルの下すべての特徴は、実施例と一緒に使用されるとは限らない。

20

【0174】

実施例

好ましい実施例の様々な出発物質、中間体、及び化合物は、必要に応じて、沈殿、濾過し、結晶化、蒸発、蒸留、及びクロマトグラフィーなどの従来の技術を使用して単離及び精製することができる。これらの化合物の特性評価は、融点、質量スペクトル、核磁気共鳴、及びその他の様々な分光分析などの従来の方法を使用して実行できる。

30

【0175】

本開示に記載の生成物の合成工程に従って実施された、例示的な実施形態は、以下により詳細に記載される。本開示で検討されるいくつかの実施例は、対応するラセミ混合物から単離することにより製造することができる。当業者により理解されるように、実施例部分でキラル分割工程（例えば、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）により行われる。）直前に記載される化合物は、ラセミ体および／または立体異性混合物として存在する。なお、これらの実施例で報告される鏡像体過剰率（「ee」）および／または非鏡像体過剰率（「de」）が、本開示の例示的な方法の代表的なものであり、限定的なものでなく；当業者により理解されるように、本開示によれば、異なるeeおよび／またはde、例えば、より高いeeおよび／またはdeを有するようなエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーを得ることができる。一般的に、一対のジアステレオ異性体（キラル中心が1つだけ異なる）が対応するジアステレオマー混合物から分離される場合、ここでは「de」値が報告される。この場合、「de」値は、ジアステレオマーの1つの濃縮度を指す。

40

【0176】

特に具体的に説明しないまたは文脈に衝突しない限り、実施例部分に使用される略語は、それが当分野での通常の意味を有すると理解されるべきである。以下に示されたのは本開示の実施例部分に使用された一部の略語である。

50

略語	化学名称
$(\text{B o C})_2\text{O}$	二炭酸ジ-tert-ブチル
AcOH/HOAc	酢酸
$\text{AcONa}/\text{NaOAc}$	酢酸ナトリウム
AIBN	2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル)
BINAP	ラセミ-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'- -ビナフチル
CDI	ジ (1H-イミダゾール-1-イル) メタノン
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

10

20

30

40

50

DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAc	N, N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン
EDCI	N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩
EtOH/EtOH	エタノール
FA	ギ酸
Grubbs 第二世代触媒	[1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) イミダゾリジン-2-イリデン] (ジクロロ) { [2-(1-メチルエトキシ) フェニル] メチレン} ルテニウム
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラブチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
IPA	2-プロパノール
KHMDS	カリウムビス (トリメチルシリル) アミド
KOAc	酢酸カリウム
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
mCPBA	3-クロロ過安息香酸
Me4t-BuXPhos	2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル)-1, 1'-ビフェニル
MeCN	アセトニトリル
MeOH/MeOH	メタノール
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
n-BuLi	n-ブチルリチウム
NCS	N-クロロスクシンイミド
NMP	N-メチルピロリジン-2-オン
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)

10

20

30

40

50

Pd (OAc) ₂	酢酸パラジウム (I I)
Pd (PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム
Pd ₂ (dba) ₃	トリス (ジベンザルアセトン) ジパラジウム (0)
PPA	ポリリン酸
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
Rh (PPh ₃) ₃ Cl	トリス (トリフェニルホスフィノ) クロロロジウム
Ruphos Pd G3	メタンスルホン酸 (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロピルオキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (I I)
SEM	2- (トリメチルシリル) エトキシメチル
SEMC1	2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロロ
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBAI	ヨウ化テトラブチルアンモニウム
TBDPSCl	tert-ブチルジフェニルクロロシラン
TBSOTf	トリフルオロメタンスルホン酸 tert-ブチルジメチルシリル
t-BuBre t tPhos	2- (tert-ブチルホスフィノ) -3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル
t-BuON O	亜硝酸 tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
TIPS	トリイソプロピルシラン
TIPSCl	トリイソプロピルクロロシラン
TMSCN	シアン化トリメチルシリル
TMSI	トリメチルヨードシラン
Xantphos	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

10

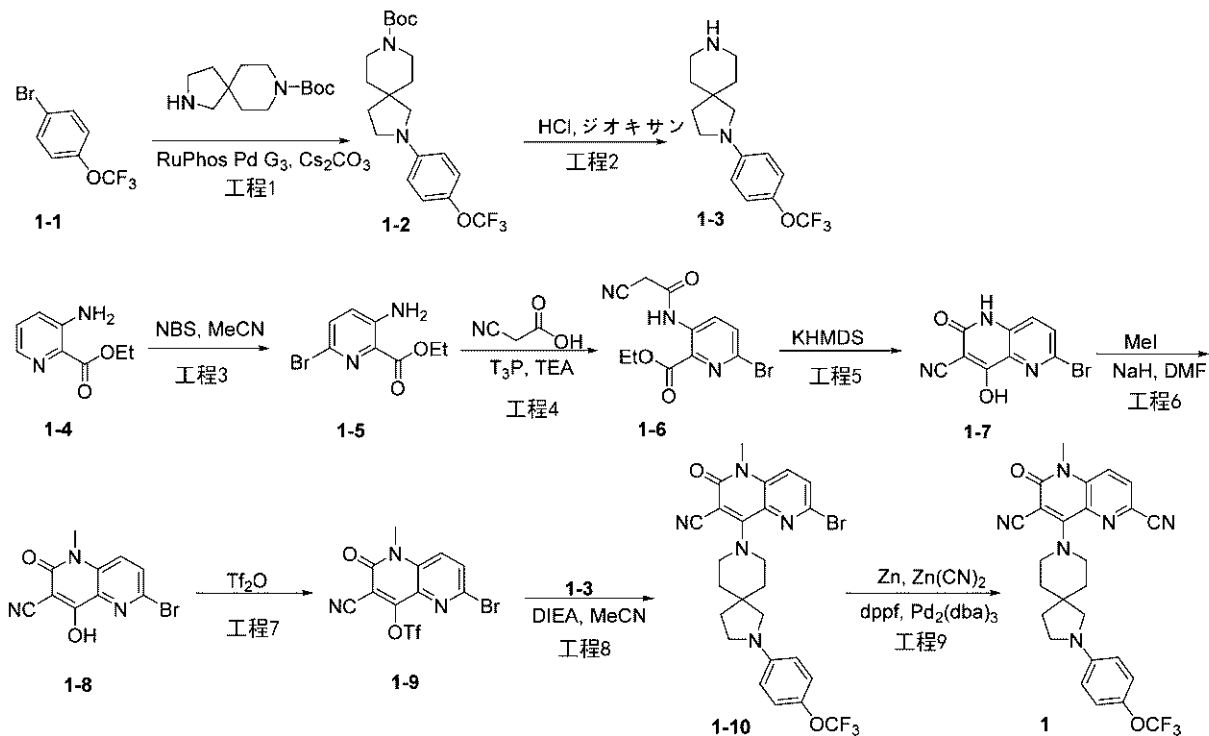
20

30

40

50

実施例 1 化合物 1 の合成



10

20

40

50

【0177】

工程 1：1-1 (2.5 g、10.4 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液に、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (3.0 g、12.45 mmol)、Cs₂CO₃ (6.76 g、20.75 mmol) および RuPhos Pd G3 (867.6 mg、1.4 mmol) を加入した。得られた混合物を N₂ で 10 分間脱気し、その後、120℃で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 3/1) で精製することにより、1-2 が得られた。

30

【0178】

工程 2：1-2 (2.8 g、7 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液に、HCl (4.3 mL、43 mmol) を加入した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。飽和の NaHCO₃ を加入することにより pH 値を 6 に調整した。酢酸エチルで混合物を抽出した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 0/1) で精製することにより、1-3 が得られた。

【0179】

工程 3：室温で、1-4 (24 g、144.4 mmol) のアセトニトリル (250 mL) 溶液に、NBS (28.3 g、158.9 mmol) を加入した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。水、酢酸エチルを加入し混合物を抽出した。Na₂SO₄ で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 0/1) で精製することにより、1-5 が得られた。

【0180】

工程 4：室温で、2-シアノ酢酸 (16.6 g、195.2 mmol) の DMF 溶液 (400 mL) に、HATU (1.39 g、3.7 mmol) およびトリエチルアミン (45.2 mL、325.4 mmol) を加入した。混合物を室温で 15 分間攪拌した。その

後、1-5 (31.9 g、130.2 mmol) を加入した。混合物を室温で12時間攪拌した。水を反応混合物に加入した。濾過により固体を回収し、1-6 が得られた。

【0181】

工程5：室温で1-6 (21.5 g、68.9 mmol) のTHF (300 mL) 溶液に、KHMDs (1 M THF 中、89.6 mL、89.6 mmol) を加入した。混合物を室温で12時間攪拌し、pH 値が4となるまでHCl (1 N) を加入した。濾過により固体を回収し、1-7 が得られた。

【0182】

工程6：0℃で1-7 (15.8 g、59.4 mmol) のDMF (200 mL) 溶液に、複数回分けて、NaH (9.5 g、60%、237.6 mmol) を加入した。混合物を0℃で30分間攪拌した。CH₃I (14.8 mL、237.6 mmol) を加入した。反応を室温で12時間攪拌し、その後、水で停止させた。HCl (1 N) で反応混合物のpH 値を3まで調整した。濾過により固体を回収し、1-8 が得られた。

【0183】

工程7：0℃で1-8 (17.3 g、61.8 mmol)、トリエチルアミン (25.8 mL、185.3 mmol) およびDMAP (0.8 g、6.2 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、Tf₂O (34.9 g、123.5 mmol) を加入した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、その後、水で停止させ、そしてジクロロメタンで抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0 から2/1) で精製することにより、1-9 が得られた。

【0184】

工程8：1-9 (300 mg、0.73 mmol) および1-3 (327.9 mg、1.1 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中の混合物に、DIPEA (0.36 mL、2.18 mmol) を加入した。混合物を85℃で2時間攪拌した。水で反応を停止させた。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、そして塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、1-10 が得られた。

【0185】

工程9：N₂で1-10 (210 mg、0.37 mmol) のNMP 溶液 (8 mL) に、Zn (CN)₂ (87.7 mg、0.75 mmol)、Zn (4.9 mg、0.075 mmol)、Pd₂(dba)₃ (34.2 mg、0.037 mmol) およびdppf (12.6 mg、0.022 mmol) を加入した。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応を水で停止させた。水層を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣を逆相HPLC (逆相HPLC (アセトニトリル/水：5-95%)) で精製することにより、1 が得られた。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 509.4 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 3.90-3.85 (m, 4 H), 3.52 (s, 3 H), 3.38-3.34 (m, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 1.99 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.86-1.80 (m, 4 H) .

10

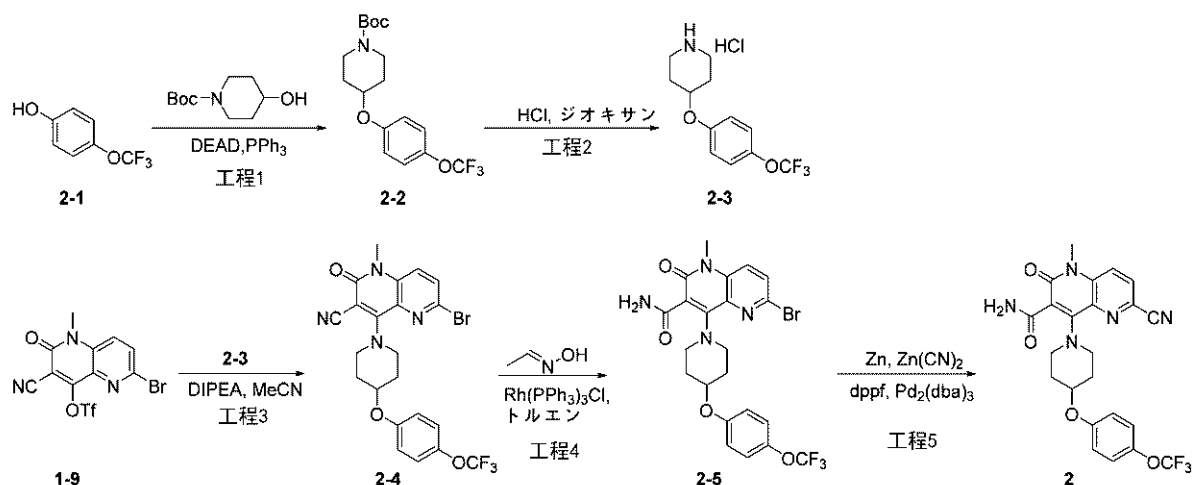
20

30

40

50

実施例2 化合物2の合成



10

【0186】

工程1：0℃およびN₂で2-1（19g、106.7mmol）、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（21.5g、106.7mmol）およびPPh₃（30.8g、117.3mmol）のTHF（85mL）溶液に、DEAD（18.6mL、117.3mmol）を加入した。20℃およびN₂で混合物を16時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から4／1）で精製することにより、2-2が得られた。

20

【0187】

工程2：20℃で2-2（22.1g、61.2mmol）のジクロロメタン（20mL）溶液に、HClのジオキサン（4M、61.2mL、244.8mmol）溶液を加入した。混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を減圧で濃縮し、2-3が得られた。

【0188】

工程3：室温で1-9（600mg、1.46mmol）および2-3（456.4mg、1.75mmol）のアセトニトリル（10mL）中の混合物に、DIPEA（564.4mg、4.37mmol）を加入した。混合物を85℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、かつ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から10／1）で精製することにより、2-4が得られた。

30

【0189】

工程4：室温で2-4（300mg、0.57mmol）およびアセトアルデヒドオキシム（609.5mg、10.3mmol）のトルエン溶液（15mL）に、Rh（PPh₃）₃Cl（53.0mg、0.057mmol）を加入した。その後、混合物を110℃で12時間加熱した。混合物を濃縮し、かつ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から10／1）で精製することにより、2-5が得られた。

40

【0190】

工程5：室温で2-5（250mg、0.46mmol）、Zn（6.0mg、0.09mmol）およびZn（CN）₂（108.5mg、0.92mmol）のNMP（4mL）中の混合物に、Pd₂（dba）₃（42.3mg、0.046mmol）およびdppf（12.8mg、0.023mmol）を加入した。その後、混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を水で停止させ、酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣を逆相HPLC（アセトニトリル／0.05%のTFA水溶液：5%－80%）で精製することにより、2が得ら

50

10

20



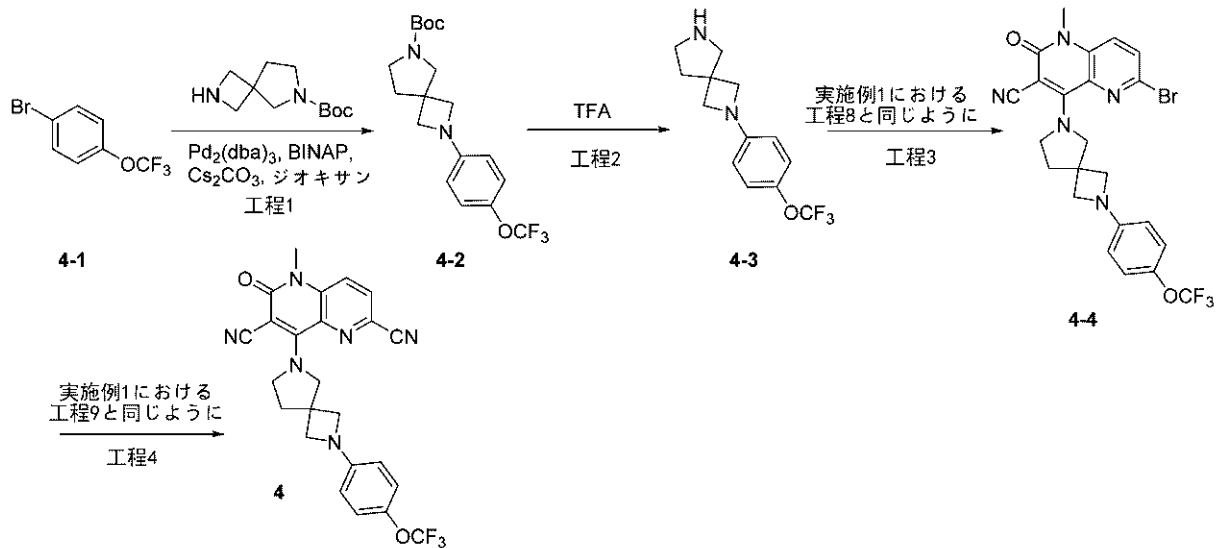
40

50

50

工程 3：実施例 1 における化合物 1 の合成工程に従って、化合物 3-3 から、化合物 3 を製造した。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 425.2 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.27-8.24 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 3.67 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H) .

実施例4 化合物4の合成



10

【0194】

工程1: 4-1 (2.5 g、10.37 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (6.8 g、20.75 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.9 g、1.04 mmol)、BINAP (1.3 g、2.08 mmol) および 2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (2.64 g、12.45 mmol) を加入した。得られた混合物で10分間脱気し、その後、120℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から3/1) で精製することにより、4-2が得られた。

20

【0195】

工程2: 4-2 (2.9 g、7.8 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、TFA (5 mL、80.56 mmol) を加入した。その後、反応混合物を25℃で3時間攪拌した。 NaHCO_3 水溶液でpHを6まで調整し、酢酸エチルで混合物を抽出した。 Na_2SO_4 で有機層を乾燥し、濾過し、濃縮して、4-3が得られた。

30

【0196】

工程3: 実施例1における化合物1-10の合成工程に従って、化合物4-3から、化合物4-4を製造した。

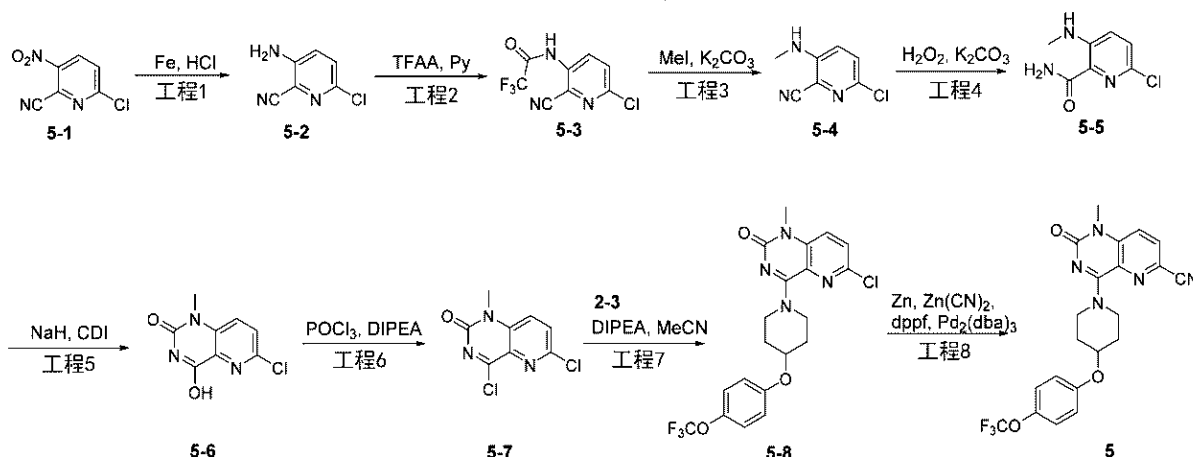
【0197】

工程4: 実施例1における化合物1の合成工程に従って、化合物4-4から、化合物4を製造し、これは0.33当量のTFA塩であった。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 481.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.24–8.22 (m, 1H), 8.08–8.05 (m, 1H), 7.16–7.13 (m, 2H), 6.49–6.47 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.87–3.81 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -57.34 (3F), -73.62 (1F, TFA).

40

50

実施例5 化合物5の合成



10

【0198】

工程1：40℃で5-1（46g、250.6mmol）の濃塩酸（170mL）およびEtOH（510mL）の溶液に、複数回分けて、Fe粉（42.0g、751.8mmol）を加入した。その後、混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。アンモニアで混合物のpH値を8まで調整した。その後、混合物を濾過し、酢酸エチルでろ液を抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過した後、ろ液を濃縮して、5-2が得られた。

20

【0199】

工程2：0℃で5-2（36g、粗品）のTHF（400mL）溶液に、ゆっくりと、ピリジン（56.6mL、703.3mmol）、DMAP（2.9g、23.4mmol）およびTFAA（73.9g、351.6mmol）を加入した。その後、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣に水を加入した。酢酸エチルで混合物を抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、5-3が得られた。

30

【0200】

工程3：室温で5-3（47g、188.3mmol）のDMF（450mL）溶液に、K₂CO₃（78.1g、565mmol）およびCH₃I（35.2mL、565mmol）を加入した。混合物を室温で12時間攪拌し、その後、水で停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、5-4が得られた。

【0201】

工程4：0℃で5-4（49.0g、175.4mmol）およびK₂CO₃（72.7g、526.3mmol）のDMSO（500mL）の混合物に、ゆっくりと、H₂O₂（30%、59.7g、526.3mmol）を加入した。室温で混合物を2時間攪拌した。水を混合物に加入し、酢酸エチルで混合物を抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、5-5が得られた。

40

【0202】

工程5：0℃で5-5（27g、87.3mmol）のDMF（300mL）溶液に、複数回分けて、NaH（60%、7.0g、174.6mmol）を加入した。0℃で混合物を1時間攪拌し、反応混合物にCDI（21.2g、130.9mmol）を加入し

50

た。その後、混合物を70℃で2時間攪拌した。濾過し、固体を回収し、そして酢酸エチルおよびメタノールで洗浄し、5-6が得られた。

【0203】

工程6：室温で5-6（1.5g、7.09mmol）のトルエン（15mL）溶液に、POCl₃（5.27mL、56.71mmol）およびDIPEA（2.93mL、17.72mmol）を加入した。その後、混合物を110℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、5-7が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

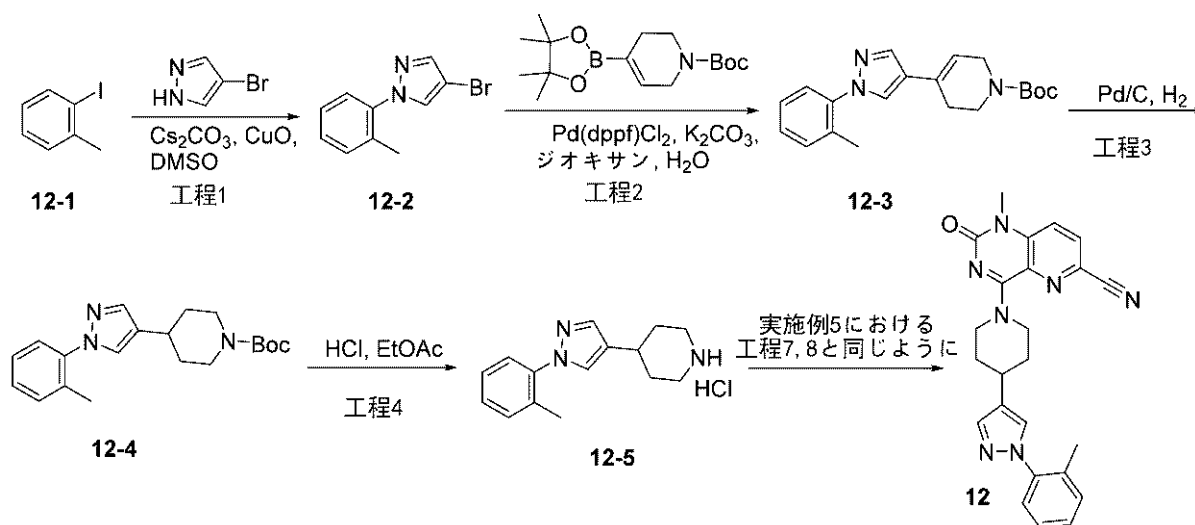
【0204】

工程7：室温で5-7（粗品、1.2g）およびDIPEA（2.5mL、15.1mmol）のアセトニトリル（10mL）溶液に、2-3（500mg、1.68mmol）を加入した。その後、80℃で混合物を1時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／4）で精製することにより、5-8が得られた。

【0205】

工程8：室温で5-8（98mg、0.22mmol）のNMP（6mL）溶液に、dppf（11.9mg、0.022mmol）、Zn（5.6mg、0.088mmol）、Zn(CN)₂（50.6mg、0.43mmol）およびPd₂(dba)₃（19.7mg、0.022mmol）を加入した。その後、90℃で混合物を3時間攪拌した。混合物を水で停止させ、そして酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、真空でろ液を濃縮した。残渣を逆相HPLC（アセトニトリル／0.05%TFA水溶液：5%－90%）で精製することにより、5が得られ、これは、0.4当量のTFA塩であった。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺＝446.4；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, ppm）：δ 8.26（d, J＝9.2 Hz, 1H），8.02（d, J＝9.2 Hz, 1H），7.35－7.26（m, 2H），7.18－7.06（m, 2H），4.82－4.71（m, 1H），3.96－3.79（m, 4H），3.46（s, 3H），2.20－2.05（m, 2H），1.86－1.70（m, 2H）。¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-d₆, ppm）：δ－57.23（3F），－74.35（1.2F, TFA）。

実施例6 化合物12の合成



【0206】

工程1：12-1（7.4g、34mmol）のDMSO（100mL）溶液に、4-ブromo-1H-ピラゾール（5.0g、34mmol）、K₃PO₄（21.7g、10

2 mmol)、CuO (0.2 g、1.7 mmol) および N1, N2-ビス (フラン-2-イルメチル) オキサミド (0.4 g、1.7 mmol) を加入した。反応混合物を窒素ガスで3回脱気し、その後、反応混合物を120℃で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水および塩水で合併された有機層を洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から5/1) で精製することにより、12-2が得られた。

【0207】

工程2: 4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン1-カルボン酸 tert-ブチル (4.7 g、15.2 mmol) のジオキサン (60 mL) 溶液に12-2 (3 g、12.7 mmol) および K₂CO₃ (5.2 g、38 mmol) を加入した。反応混合物を窒素ガスで3回脱気し、その後、Pd(dppf)Cl₂ (0.9 g、1.27 mmol) および水 (20 mL) を反応混合物に加入した。80℃で反応混合物を14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、その後、酢酸エチルで抽出した。水および塩水で合併された有機層を洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から5/1) で精製することにより、12-3が得られた。

10

【0208】

工程3: 12-3 (973 mg、2.9 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、Pd/C (10%、97.6 mg) を加入した。反応混合物をH₂で3回脱気した。室温、H₂雰囲気中で反応混合物を14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から5/1) で精製することにより、12-4が得られた。

20

【0209】

工程4: 12-4 (826 mg、2.4 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、HClの酢酸エチル溶液 (4 M、5 mL、20 mmol) を加入し、そして反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮して、12-5が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0210】

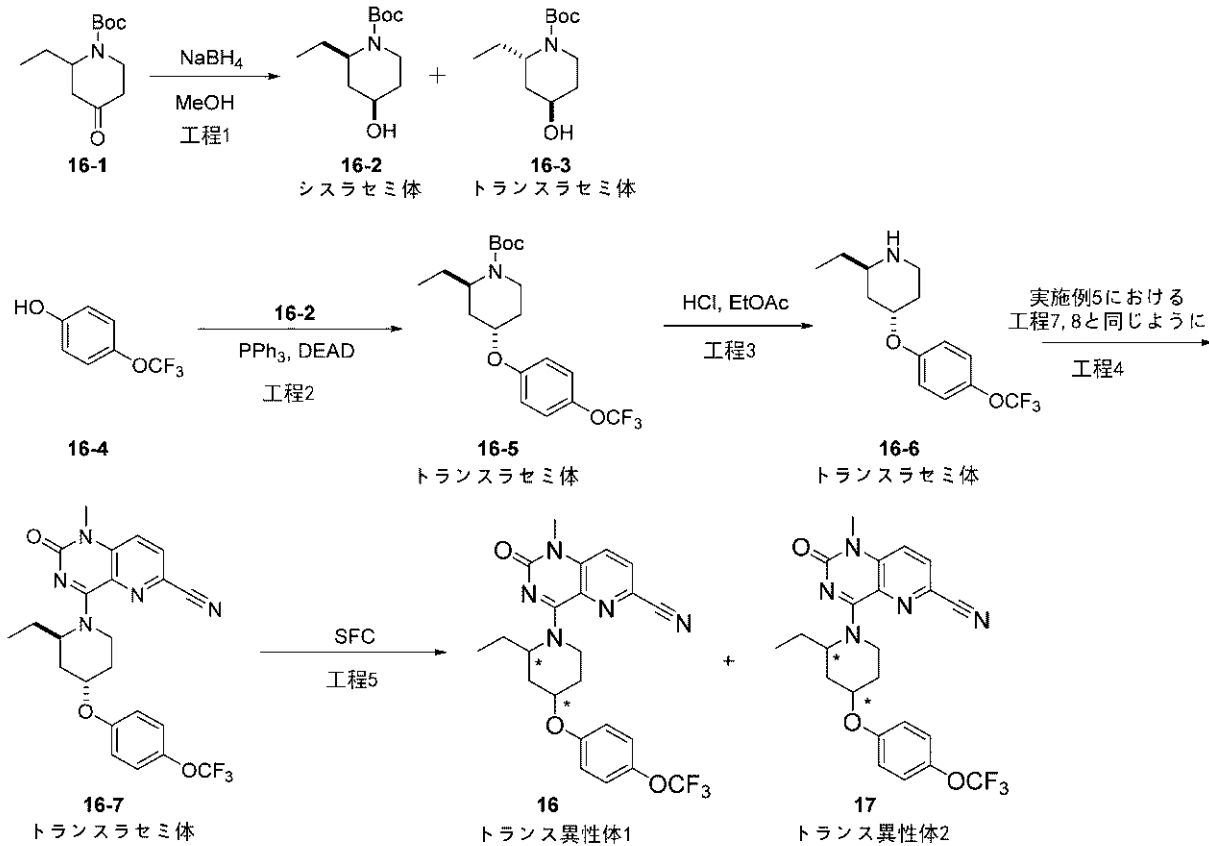
実施例5における化合物5の合成工程に従って、化合物12-5から、化合物12を製造した。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 426.2; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 2H)。

30

40

50

実施例7 化合物16および17の合成



10

20

【0211】

工程1：0℃で16-1（1.9g、8.36mmol）のメタノール（12mL）溶液に、NaBH₄（0.2g、10.87mmol）を加入した。混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を水で停止させ、そして濃縮した。残渣を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、16-2および16-3が得られた。

30

【0212】

工程2：0℃ N₂で16-2（604mg、2.63mmol）、16-4（563mg、3.16mmol）およびPPh₃（1.04g、3.95mmol）のトルエン（6mL）溶液に、DIAD（0.78mL、3.95mmol）を加入した。110℃ N₂で混合物を5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から5／1）で精製することにより、16-5が得られた。

40

【0213】

工程3：25℃で16-5（923mg、2.37mmol）のジクロロメタン（5mL）溶液に、HClの酢酸エチル溶液（4M、2.37mL、9.5mmol）を加入した。25℃で混合物を3時間攪拌した。混合物を濃縮して、16-6が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0214】

工程4：実施例5における化合物5の合成工程に従って、化合物16-6から、化合物16-7を製造した。

【0215】

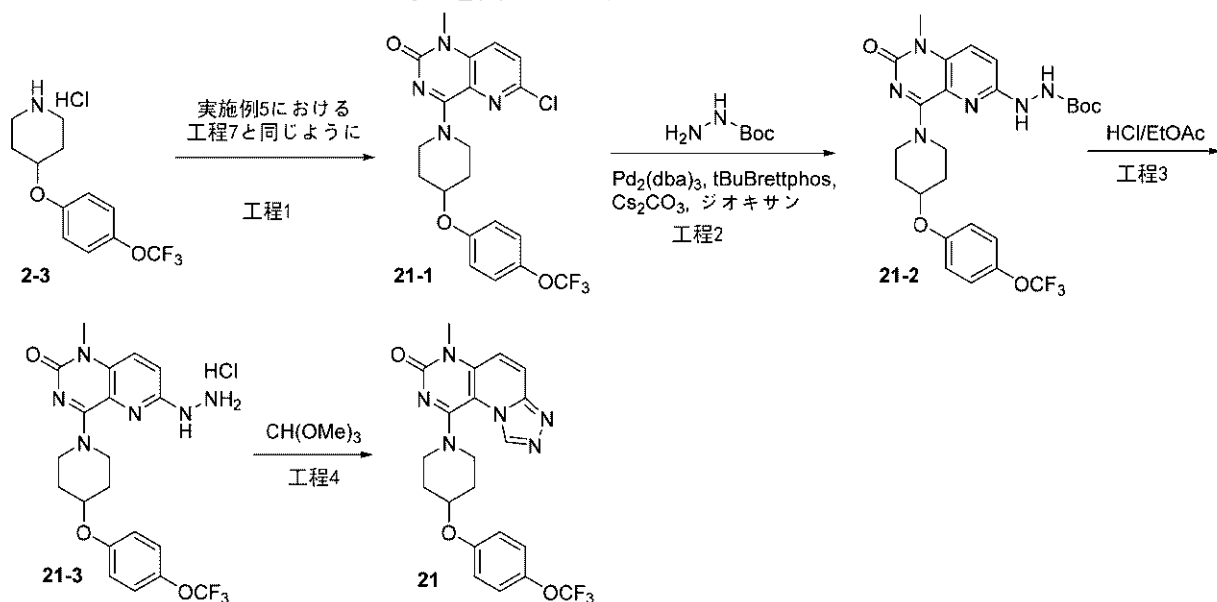
50

工程5：SFCで16-7 (70 mg) を精製し (クロマトグラフィーカラム：DAICEL CHIRALCEL (登録商標) OZ、メタノール (+0.1% 7.0 mol/L アミノメタノール溶液) / 超臨界CO₂ = 40/60)、16 (31.8 mg) および17 (7.02 mg) がそれぞれ得られた。16：SFC分析：99.52% ee；保持時間：1.87 min；クロマトグラフィーカラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OZ、CO₂ 中のメタノール (0.1% DEA)、40%；圧力：1800 psi；流速：1.5 mL/min。LCMS (ESI、m/z)：[M+H]⁺ = 474.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 8.28–8.23 (m, 1H), 8.04–7.99 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.11–7.07 (m, 2H), 4.85–4.77 (m, 1H), 3.47–3.43 (m, 4H), 3.37–3.29 (m, 2H), 2.17–2.02 (m, 3H), 2.01–1.89 (m, 3H), 0.87–0.79 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ –57.23 (3F)。17：SFC分析：96.6% ee；保持時間：2.14 min；クロマトグラフィーカラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OZ、CO₂ 中のメタノール (0.1% DEA)、40%；圧力：1800 psi；流速：1.5 mL/min。LCMS (ESI、m/z)：[M+H]⁺ = 474.2；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 8.28–8.23 (m, 1H), 8.04–7.99 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.11–7.07 (m, 2H), 4.85–4.77 (m, 1H), 3.47–3.43 (m, 4H), 3.37–3.29 (m, 2H), 2.17–2.02 (m, 3H), 2.01–1.89 (m, 3H), 0.87–0.79 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ –57.23 (3F)。

10

20

実施例8 化合物21の合成



30

40

【0216】

工程1：実施例5における化合物5-8の合成工程に従って、化合物2-3から、化合物21-1を製造した。

【0217】

工程2：室温で、21-1 (730 mg、1.61 mmol) および (tert-ブチルオキシ) カルボヒドラジド (640 mg、4.8 mmol) のジオキサン (10 mL) 中の混合物に、Pd₂(dba)₃ (147.0 mg、0.16 mmol)、Cs₂CO₃ (1.57 g、4.8 mmol) および t-BuBrettPhos (77.8 mg、

50

0.16 mmol) を加入した。その後、混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。当該混合物を濾過し、そしろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝1／0 から 10／1）で精製することにより、21-2 が得られた。

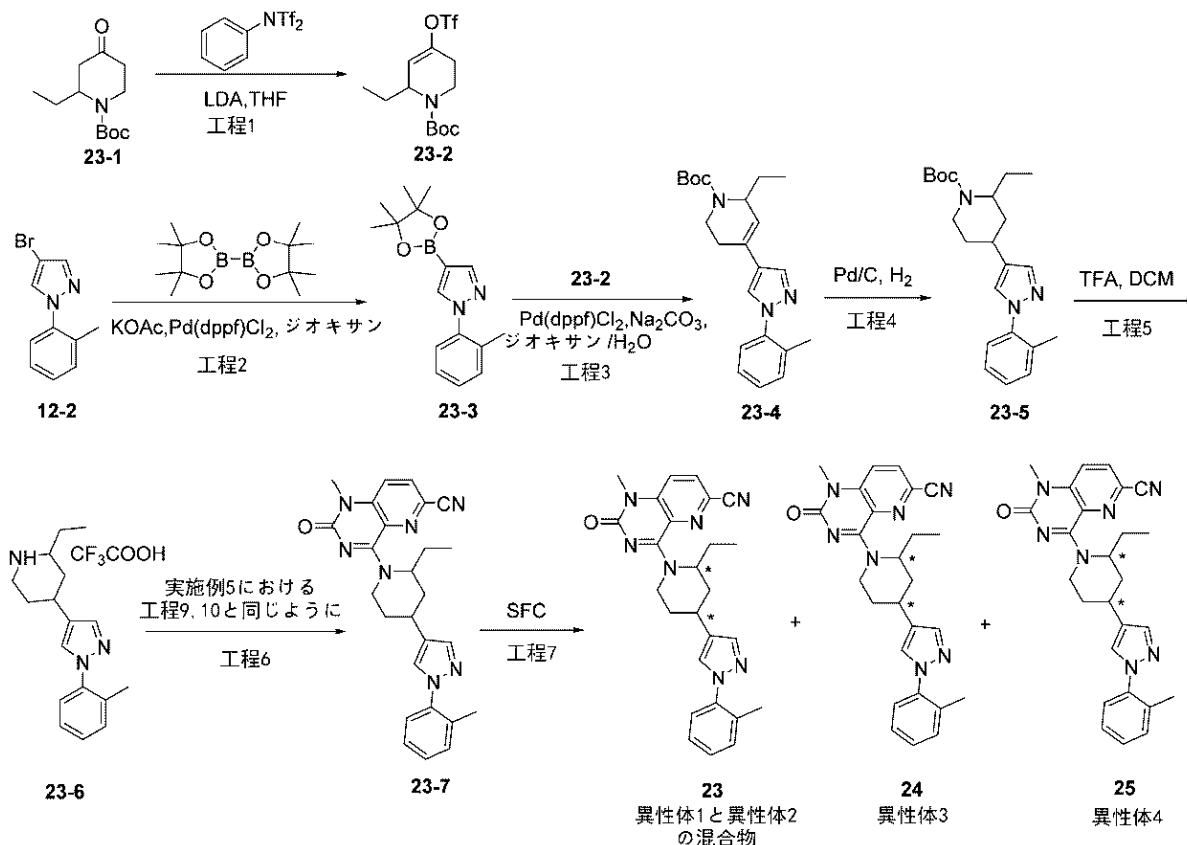
【0218】

工程 3：室温で 21-2 (310 mg、0.56 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、HCl の酢酸エチル溶液 (4 M、3 mL) を加入した。その後、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、21-3 が得られた。

【0219】

工程 4：室温で 21-3 (250 mg、粗品) のメタノール (6 mL) 溶液に、CH₃COCH₃ (3 mL、0.56 mmol) を加入した。その後、混合物を 100℃ で 12 時間加熱した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝1／0 から 10／1）で精製することにより、21 が得られた。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 461.4 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.33–7.26 (m, 2H), 7.15–7.08 (m, 2H), 4.73–4.65 (m, 1H), 3.68–3.50 (m, 5H), 3.44–3.36 (m, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 2.17–1.87 (m, 3H), 1.78–1.65 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ -57.23 (3F).

実施例 9 化合物 23、24 および 25 の合成



【0220】

工程 1：-68℃ で LDA の THF (20 mL) 溶液 (2 M の THF 溶液、1.57 mL、3.15 mmol) に、23-1 (550 mg、2.42 mmol) を滴下した。3

0 分間後、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-トリフルオロメタンスルホン酸メタンスルホン酸アミド (864.44 mg、2.42 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加入した。室温で反応混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl で停止させ、そして酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄ で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 1／1) で精製することにより、23-2 が得られた。

【0221】

工程 2: 12-2 (1.0 g、4.22 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.39 g、5.48 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液に、KOAc (0.8 g、8.44 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ (0.3 g、0.42 mmol) を加入した。混合物を 100 °C N₂ 雰囲気中で 16 時間攪拌した。混合物を水で停止させ、そして酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄ で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 1／1) で精製することにより、23-3 が得られた。

【0222】

工程 3: 23-2 (500 mg、1.39 mmol)、23-3 (395.4 mg、1.39 mmol) のジオキサン (20 mL) および水 (5 mL) の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (113.6 mg、0.14 mmol) および Na₂CO₃ (295 mg、2.78 mmol) を加入した。90 °C N₂ 雰囲気中で混合物を 16 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 1／1) で精製することにより、23-4 が得られた。

【0223】

工程 4: 23-4 (310 mg、0.84 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 10% Pd/C (179.5 mg) を加入した。混合物を H₂ で複数回脱気した。その後、25 °C H₂ 雰囲気 (1 大気圧) で混合物を 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮し、23-5 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0224】

工程 5: 23-5 (240 mg、粗品) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を加入した。25 °C で混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、23-6 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0225】

工程 6: 実施例 5 における化合物 5 の合成工程に従って、化合物 23-6 から、化合物 23-7 を製造した。

【0226】

工程 7: 分取型 SFC (クロマトグラフィーカラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS、メタノール (+0.1% 7.0 mol/L アミノメタノール溶液) / 超臨界 CO₂ = 40 / 60) で 23-7 (120 mg、0.26 mmol) を精製することにより、23 (25.05 mg)、24 (3.11 mg) および 25 (9.99 mg) が得られた。23: SFC 分析: 保持時間: 1.795 分間; クロマトグラフィーカラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) AS、CO₂ 中のメタノール (0.1% DEA)、40%; 圧力: 1800 psi; 流速: 1.5 mL/min; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 454.4, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ 8.13-8.06 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.12-5.00 (m, 2H), 3.72-3.35 (m, 4H), 3.00-2.48 (m, 1H), 2.35-1.69 (m, 9H), 1.16-0.94 (m, 3H). 24: SFC 分析: 99.76% de; 保持時間: 2.300 min; クロマトグラフィーカラム: DAICEL

10

20

30

40

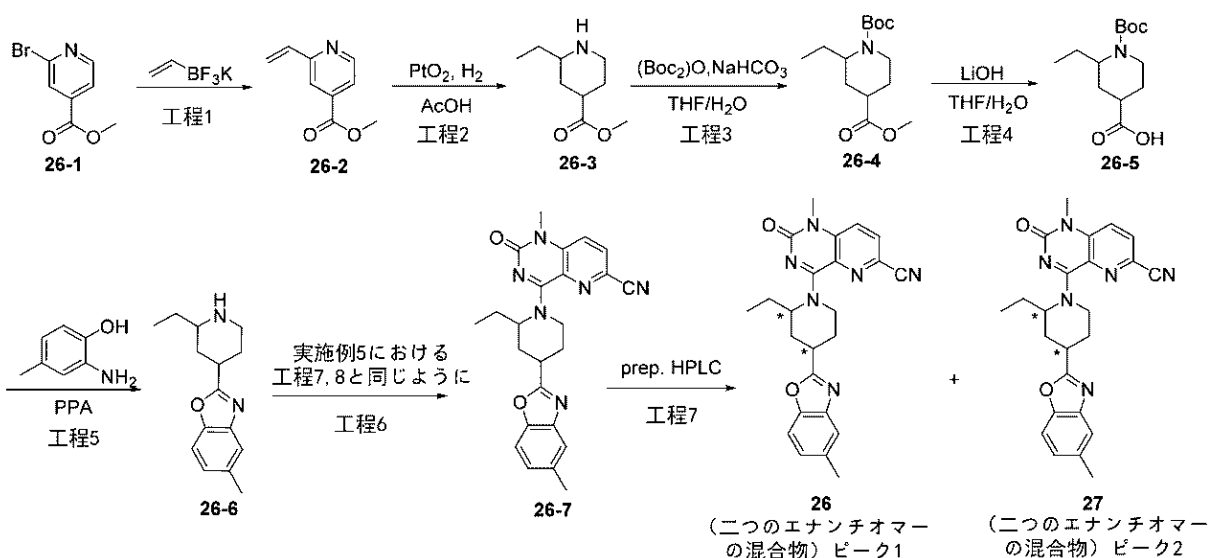
50

LCHIRALPAK (登録商標) AS, CO₂中のメタノール(0.1%DEA)、40%; 圧力:1800psi; 流速:1.5 mL/min; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 454.4, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ 8.16–8.05 (m, 1H), 8.05–7.96 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.33–7.25 (m, 2H), 6.05–5.03 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.28–2.10 (m, 6H), 2.11–1.99 (m, 1H), 1.95–1.86 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 1H), 1.36–1.27 (m, 1H), 1.11–0.97 (m, 3H). 25: SFC分析: 100% de; 保持時間: 2.422 min; クロマトグラフィーカラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) AS, CO₂中のメタノール(0.1%DEA)、40%; 圧力:1800psi; 流速:1.5 mL/min; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 454.4, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ 8.19–8.06 (m, 1H), 8.05–7.96 (m, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.61–3.55 (m, 3H), 3.55–3.44 (m, 1H), 3.00–2.81 (m, 1H), 2.65–2.51 (m, 1H), 2.36–2.22 (m, 1H), 2.22–2.16 (m, 3H), 2.14–1.98 (m, 1H), 2.01–1.85 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.13–0.97 (m, 3H).

10

20

実施例10 化合物26および27の合成



30

【0227】

40

工程1: N₂で26-1 (10 g、46.29 mmol) およびトリフルオロ(エチルアルケニル)ボロン酸カリウム(7.44 g、55.55 mmol)のTHF(160 mL)および水(40 mL)中の混合物に、1,1'-ジ(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(3.0 g、4.63 mmol)およびK₃PO₄(24.6 g、115.73 mmol)を加入した。その後、室温で混合物を16時間攪拌した。水を加入することにより混合物を停止させた。酢酸エチルで水層を抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、26-2が得られた。

【0228】

50

工程 2：26-2 メチルエステル（7.8 g、47.8 mmol）の AcOH（100 mL）の混合物に、PtO₂（2.2 g、9.56 mmol）を加入した。混合物を H₂ で複数回脱気し、その後、混合物を 80℃ H₂ 雰囲気（1 大気圧）で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮して、26-3 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0229】

工程 3：26-3（8 g、46.72 mmol）の THF（80 mL）および水（80 mL）の混合物に、NaHCO₃（39.2 g、467.18 mmol）および (BOC)₂O（21.47 mL、93.44 mmol）を加入した。その後、混合物を室温で 3 時間攪拌した。水を加入することにより混合物を停止させ、および酢酸エチルで水層を抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、その後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）で精製することにより、26-4 が得られた。

10

【0230】

工程 4：26-4（9.6 g、35.38 mmol）の THF（60 mL）および水（60 mL）中の混合物に、LiOH（7.4 g、176.89 mmol）を加入した。その後、混合物を室温で 16 時間攪拌した。1 N の HCl で混合物の pH 値を 4 まで調整し、かつ、酢酸エチルで水層を抽出した。有機物抽出物を合併し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、26-5 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

20

【0231】

工程 5：26-5（4.55 g、粗品）および PPA（100 mL）の混合物 180℃ で 2 時間攪拌した。90℃ まで冷却した後、水で反応を停止させた。50% 水酸化カリウム水溶液でろ液 pH を約 12 まで調整し、さらにジクロロメタンで抽出した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、26-6 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0232】

工程 6：実施例 5 の化合物 5 の合成工程に従って、化合物 26-6 から、化合物 26-7 を製造した。

【0233】

30

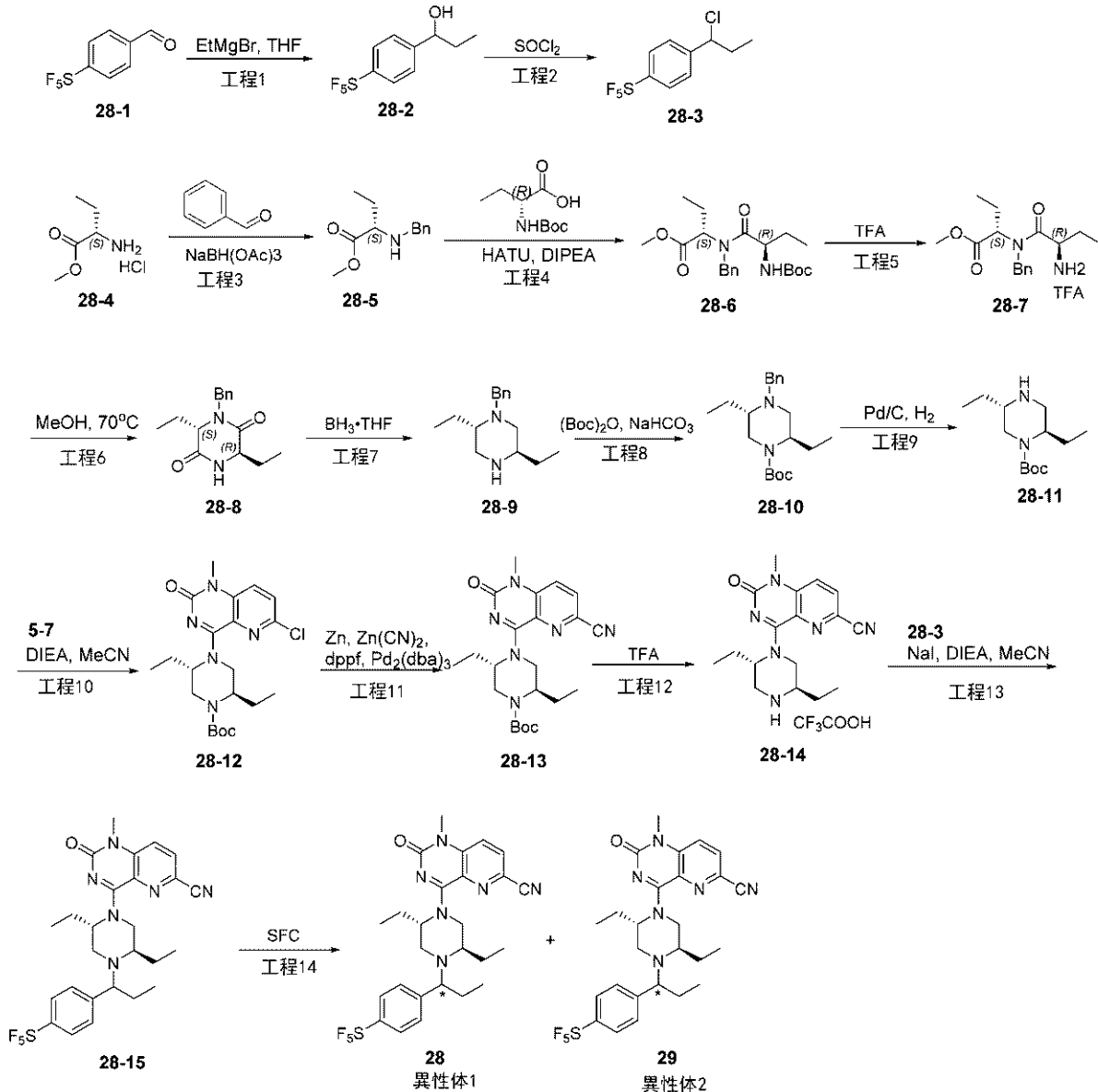
工程 7：逆相 HPLC（アセトニトリル／水、5-95%）により 26-7（150 mg、0.35 mmol）を単離し、26（24.47 mg）および 27（54.71 mg）が得られた。26：分析型 HPLC：保持時間：1.85 min；クロマトグラフィーカラム：Waters ACQUITY BEH C18 2.1×50 mm, 1.7 μm；移動相 A：水（0.05% TFA）；移動相 B：アセトニトリル（0.05% TFA）；流速：1.0 mL/min；運行時間：5 min；95 から 5% A 3 分間、5% A 2 分間。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 429.4；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, ppm）：δ 8.27-8.23 (m, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 5.77-5.44 (m, 1H), 5.34-4.80 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.05-1.78 (m, 4H), 1.00-0.89 (m, 3H)。27：分析型 HPLC：保持時間：1.85 min；クロマトグラフィーカラム：Waters ACQUITY BEH C18 2.1×50 mm, 1.7 μm；移動相 A：水（0.05% TFA）；移動相 B：アセトニトリル（0.05% TFA）；流速：1.0 mL/min；運行時間：5 min；95 から 5% A 3 分間、5% A 2 分間。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 429.4；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, ppm）：δ 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.

40

50

4.7 (s, 1H), 7.18–7.15 (m, 1H), 5.37–4.81 (m, 2H), 3.49–3.46 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37–2.25 (m, 3H), 2.24–2.15 (m, 1H), 1.79–1.64 (m, 1H), 1.53–1.45 (m, 1H), 0.92–0.81 (m, 3H).

実施例 11 化合物 28 および 29 の合成



【0234】

工程1： -30°C の28-1 (4.5 g、19.38 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ (29.07 mL、29.07 mmol、1 M THF 溶液) を加入した。混合物を室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた。有機相を単離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、28-2が得られた。

【0235】

工程2： 0°C の28-2 (1 g、3.81 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、DMF (0.029 mL、0.38 mmol) および SOCl_2 (0.42 mL、5.72 mmol) を加入した。室温で反応を18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）で精製することにより、28-3が得られた。

【0236】

工程3：攪拌しながら28-4（100g、651mmol）の乾燥 CH_2Cl_2 （1.5mmol）溶液に、ベンズアルデヒド（67.5mL、664mmol）、 K_2CO_3 （90.0g、651mmol）および Na_2SO_4 （92.5g、651mmol）を加入した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水バスで冷却し、そして、30分間以内に複数回分けて $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （207.0g、976mmol）を加入した。その後、室温で混合物を16時間攪拌した。固体を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣を1N HCl で洗浄し、そして酢酸エチルで抽出した。 NaHCO_3 で水層を $\text{pH}=8.0$ まで調整した。その後、酢酸エチルで混合物を抽出した。塩水で合併された有機層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、28-5が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

10

【0237】

工程4：（2R）-2-〔（tert-ブチルオキシ）カルボニル〕アミノ}ブタン酸（124g、粗品）のDMF（1L）溶液に、DIPEA（137mL、832mmol）およびHATU（253g、666mmol）を加入した。0℃で反応を10分間攪拌し、その後、混合物に28-5（115g、555mmol）を加入した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で有機層を乾燥し、濾過し、そして蒸発させ、28-6が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

20

【0238】

工程5：28-6（300g、粗品）のジクロロメタン（1L）溶液に、TFA（500mL、764mmol）を加入し、室温で反応を16時間攪拌した。溶媒を除去し、28-7が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0239】

工程6：28-7（500g、粗品）をメタノール（1.5L）に溶解し、その後、反応混合物を70℃で16時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をプロパー-2-オール（500mL）に溶解し、そして70℃で1時間加熱した。混合物を濾過し、溶液を-10℃まで冷却し、固体を濾過し、そして乾燥して、28-8が得られた。

30

【0240】

工程7：0℃で攪拌しながら28-8（20g、76.82mmol）の乾燥THF（500mL）溶液に、ゆっくりと、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ （1M、768mL、768mmol）を加入した。反応混合物を70℃で16時間加熱した。メタノールおよび1.5N HCl で反応を停止させた。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、28-9が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0241】

工程8：攪拌しながら28-9（23g、粗品）のTHF（100mL）および水（100mL）の溶液に、 NaHCO_3 （16.6g、198mmol）および $(\text{BOC})_2\text{O}$ （34.1mL、148.5mmol）を加入した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル=20／1から10／1）で精製することにより、28-10が得られた。

40

【0242】

工程9：攪拌しながら28-10（20g、60.15mmol）のエタノール（200mL）溶液に、Pd/C（10%、10g）を加入した。反応混合物を室温、 H_2 雰囲気、18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラム

50

クロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１／０から１０／１）で精製することにより、２８－１１が得られた。

【０２４３】

工程１０：室温で、５－７（１．６３ｇ、粗品）およびＤＩＰＥＡ（７ｍＬ、４２．５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４０ｍＬ）溶液に、２８－１１（１．３７ｇ、５．６６ｍｍｏｌ）を加入し、混合物を８０℃で１時間攪拌した。その後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から１／４）で精製することにより、２８－１２が得られた。

【０２４４】

工程１１：室温で、２８－１２（８００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（８ｍＬ）溶液に、ｄｐｐｆ（２０７．２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、亜鉛（１２０．０ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）_２（４３１．０ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）およびＰｄ_２（ｄｂａ）_３（１６８．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加入した。その後、混合物を９０℃で１２時間加熱した。混合物を水で停止させ、そして酢酸エチルで抽出した。Ｎａ_２ＳＯ_４で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から１／４）で精製することにより、２８－１３が得られた。

【０２４５】

工程１２：室温で２８－１３（５７０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ、１．３４ｍｍｏｌ）を加入した。その後、室温で混合物を１時間攪拌した。混合物を濃縮し、２８－１４が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【０２４６】

工程１３：２８－１４（２２０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、２８－３（２８３．８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．１１ｍＬ、６．７４ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（１５１．５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０ｍＬ）中の混合物を９０℃で２４時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル水溶液において、０．０５％ＴＦＡ：１０％から７０％含有）で精製することにより、２８－１５が得られた。

【０２４７】

工程１４：ＳＦＣで（１７０ｍｇ）（クロマトグラフィーカラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲ^ＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＧ、メタノール（＋０．１％７．０ｍｏｌ／ｌアミノメタノール溶液）／超臨界ＣＯ_２＝４０／６０）で２８－１５を精製することにより、２８（２８ｍｇ）および２９（１８ｍｇ）がそれぞれ得られた。２８：ＳＦＣ分析：９６．４４％ｄｅ；保持時間：４．２９ ｍｉｎ；クロマトグラフィーカラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲ^ＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＢ，ＣＯ_２中のメタノール（０．１％ＤＥＡ）、５％から４０％；圧力：１８００ｐｓｉ；流速：１．５ ｍＬ／ｍｉｎ．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]⁺＝５７１．５．^１H NMR（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ_６，ｐｐｍ）δ ８．２３（ｄ，Ｊ＝８．３２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．８６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．５２ Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝６．０４ Ｈｚ，２Ｈ），５．８５－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１２．２４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３９（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９１（ｍ，３Ｈ），０．７０－０．５２（ｍ，６Ｈ）；^１⁹F NMR（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ_６，ｐｐｍ）：δ ８７．９９（１Ｆ），６４．４２（４Ｆ）２９：ＳＦＣ分析：９７．８６％ｄｅ；保持時間：４．４４ ｍｉｎ；クロマトグラフィーカラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲ^ＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＢ，ＣＯ_２中のメタノール（０．１％ＤＥＡ）、５％から４０％；圧力：１８００ｐｓｉ；流速：１．５ ｍＬ／ｍｉｎ．Ｌ

10

20

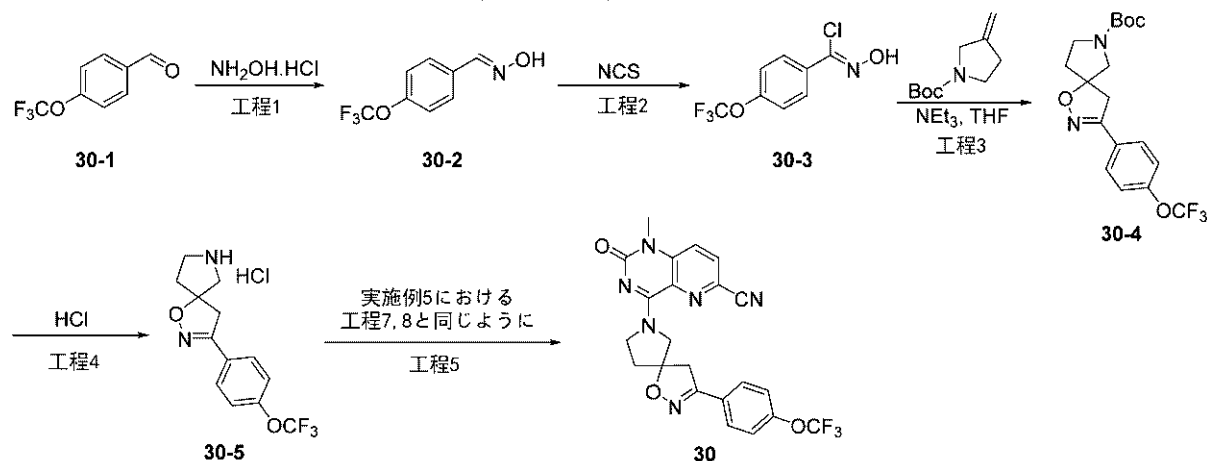
30

40

50

CMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 571.5$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.27–8.19 (m, 1H), 8.01–7.95 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 7.88$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 6.05–5.28 (m, 1H), 5.09–4.75 (m, 1H), 3.64–3.50 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.18–3.07 (m, 1H), 2.21–2.12 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.83–1.39 (m, 6H), 1.00–0.91 (m, 3H), 0.65–0.54 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 88.00 (1F), 64.37 (4F).

実施例12 化合物30の合成



【0248】

工程1: 25℃で30-1 (5g、26.3mmol) およびNaOH (1.6g、39.5mmol) のEtOH (30mL) および水 (15mL) の溶液に、塩酸ヒドロキシアミン (2.2g、31.6mmol) を加入した。混合物を25℃で16時間攪拌した。氷を反応混合物に加入し、固体を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、そして乾燥して、30-2が得られた。

【0249】

工程2: 30-2 (1.6g、7.8mmol) およびNCS (1.1g、8.6mmol) のDMF (15mL) 溶液を25℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチルで残渣を希釈し、水で洗浄した。Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、30-3が得られた。

【0250】

工程3: 25℃で30-3 (800mg、3.3mmol) および3-エチルアルケニルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (795.5mg、4.3mmol) のTHF (20mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.93mL、6.7mmol) を加入した。25℃で混合物を4時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から4/1) で精製することにより、30-4が得られた。

【0251】

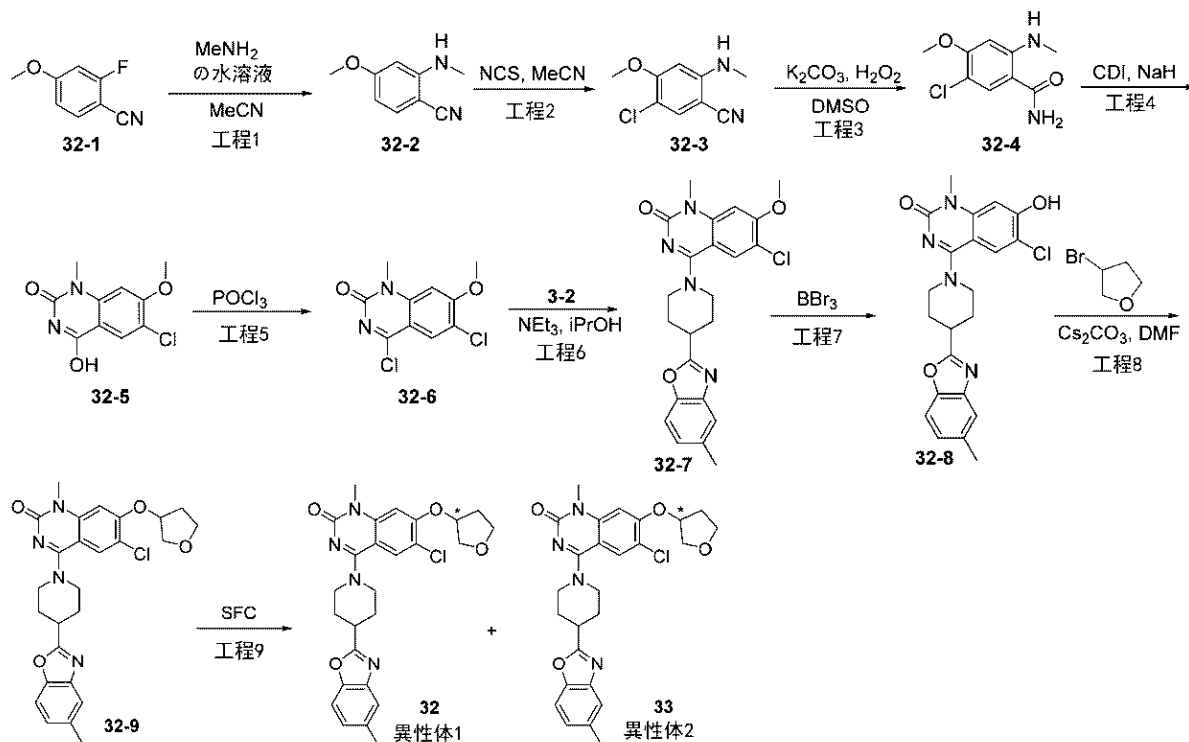
工程4: 25℃で30-4 (300mg、0.78mmol) のジクロロメタン (5mL) 溶液に、HCl (4M酢酸エチル溶液、2.0mL) を加入した。25℃で混合物を2時間攪拌した。混合物を濃縮して、30-5が得られた。

【0252】

工程5: 実施例5における化合物5の合成工程に従って、化合物30-5から、化合物30を製造した。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 471.2$; ^1H

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.33–8.20 (m, 1H), 8.06–7.94 (m, 1H), 7.88–7.76 (m, 2H), 7.55–7.43 (m, 2H), 4.69–4.49 (m, 1H), 4.44–4.19 (m, 1H), 4.12–3.93 (m, 1H), 3.90–3.68 (m, 2H), 3.64–3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.45–2.15 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -56.74 (3F).

実施例 13 化合物 32 および 33 の合成



10

20

30

40

50

【0253】

工程 1: 32-1 (15 g、99.25 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、CH₃NH₂ (200 mL、3.56 mmol、40% の水溶液) を加入した。その後、反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。水で反応混合物を停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出した。水で合併された有機層を洗浄した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮して、32-2 が得られた。

【0254】

工程 2: 32-2 (8.2 g、50.56 mmol) のアセトニトリル (150 mL) 溶液に、NCS (7.4 g、55.61 mmol) を加入し、その後、反応混合物を 60℃ で 70 分間攪拌した。水を加入することにより混合物を停止させた。水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 5/1) で精製することにより、32-3 が得られた。

【0255】

工程 3: 32-3 (5.0 g、25.43 mmol) の DMSO (60 mL) 溶液に、K₂CO₃ (5.3 g、38.14 mmol) および H₂O₂ (17.3 g、30%、152.6 mmol) を加入した。その後、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。水で反応混合物を停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出した。水で合併された有機層を洗浄した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥し、濾過した後、ろ液を濃縮して、32-4 が得られた。

【0256】

工程 4：攪拌しながら 0℃ の 32-4 (5 g、23.29 mmol) の DMF (70 mL) 溶液に、複数回分けて、NaH (1.9 g、46.59 mmol) を加入した。0℃ で 0.5 時間攪拌した後、CDI (5.7 g、34.94 mmol) を混合物に加入し、その後、60℃ で混合物を 16 時間攪拌した。水で反応混合物を停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出した。水で合併された有機層を洗浄した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮して、32-5 が得られた。

【0257】

工程 5：32-5 (1 g、4.16 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、DIP EA (1.2 g、9.14 mmol) および POCl₃ (3.2 g、20.78 mmol) を加入した。90℃ で混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、32-6 が得られた。

10

【0258】

工程 6：32-6 (1.0 g、3.86 mmol)、3-2 (1.00 g、4.63 mmol) および DIPEA (7.5 g、57.9 mmol) のプロパー 2-オール (15 mL) 中の混合物を 90℃ で 5 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。濾過により、沈殿を回収して、32-7 が得られた。

【0259】

工程 7：-78℃ N₂ で 32-7 (1.0 g、2.28 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、BBr₃ (5.7 g、22.8 mmol) を滴下した。添加が完了した後、室温で、混合物を 16 時間攪拌した。氷水を反応混合物に加入し、その後、濾過し、沈殿を回収して、水で洗浄し、そして乾燥して、32-8 が得られた。

20

【0260】

工程 8：32-8 (300 mg、0.71 mmol) の DMF (10 mL) 中の混合物に、Cs₂CO₃ (690 mg、2.12 mmol) および 3-ブromoオキソラン (213.2 mg、1.41 mmol) を加入した。その後、85℃ で混合物を 1 時間攪拌した。真空で溶媒を除去した。残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル/水：5%~42%) で精製することにより、32-9 が得られた。

【0261】

工程 9：SFC で (クロマトグラフィーカラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IC、エタノール (+0.1% 7.0 mol/L アミノメタノール溶液) で 32-9 (100 mg) を精製することにより、32 (14.80 mg) および 33 (15.23 mg) がそれぞれ得られた。32：SFC 分析：100% ee；保持時間：9.164 min；クロマトグラフィーカラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IC、CO₂ 中のエタノール (+0.1% 7.0 mol/L アミノメタノール溶液)、40% から 60%；圧力：100 bar；流速：1.0 mL/min；LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 495.4；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 3H), 3.51-3.49 (m, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 3H)。33：SFC 分析：98.89% ee；保持時間：10.858 min；クロマトグラフィーカラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IC、CO₂ 中のエタノール (+0.1% 7.0 mol/L アミノメタノール溶液)、40% から 60%；圧力：100 bar；流速：1.0 mL/min；LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 495.4；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H)

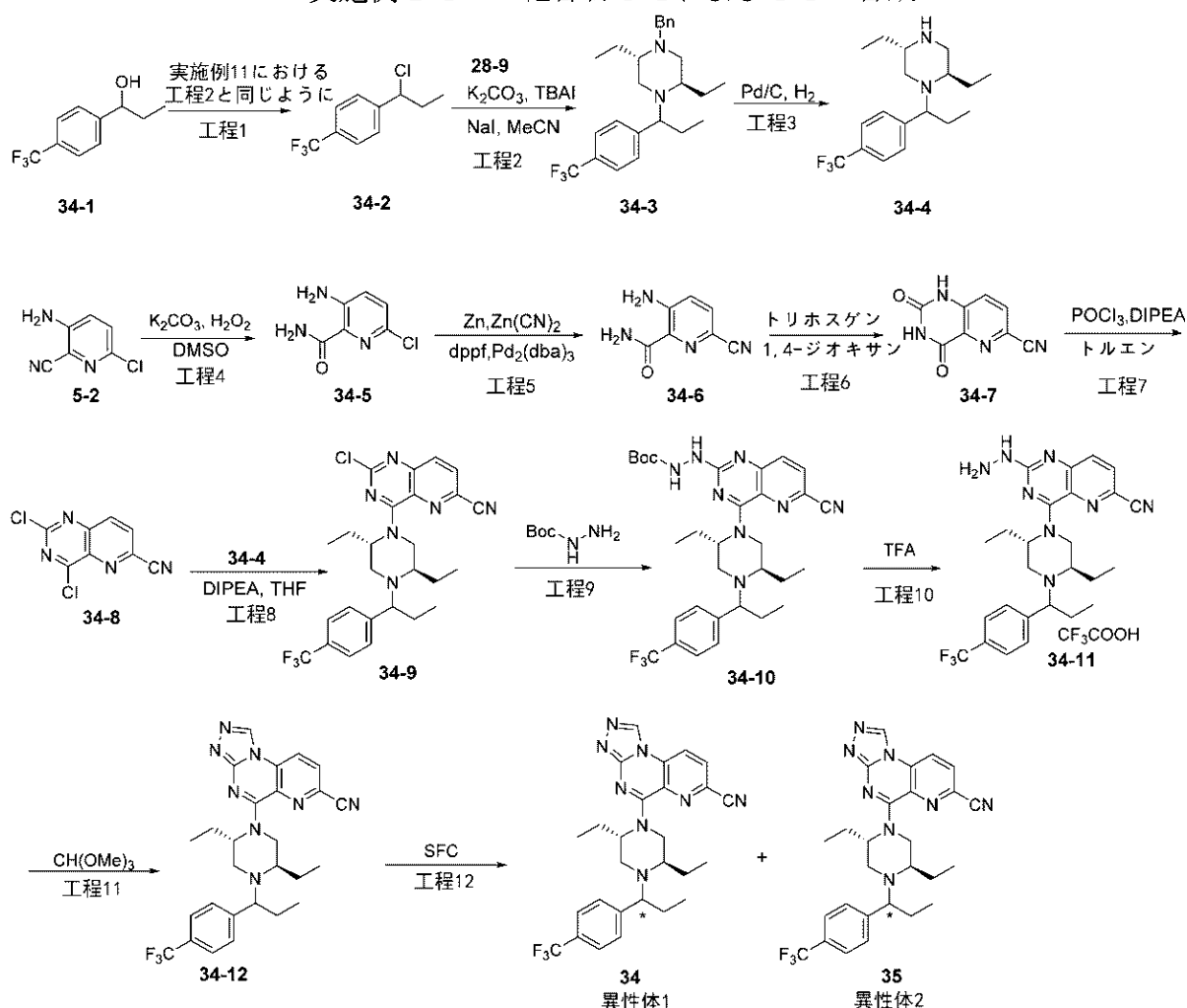
30

40

50

), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 3H), 3.41-3.95 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 3H).

実施例 14 化合物 34 および 35 の合成



【0262】

工程 1: 実施例 11 における化合物 28-3 の合成工程に従って、化合物 34-1 から、化合物 34-2 を製造した。

【0263】

工程 2: 34-2 (3.2 g、14.3 mmol)、28-9 (4.0 g、17.2 mmol)、 K_2CO_3 (5.9 g、43.0 mmol)、NaI (0.2 g、1.4 mmol) および TBAI (0.5 g、1.4 mmol) のアセトニトリル (80 mL) 中の混合物を 90℃ で 66 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより、34-3 が得られた。

【0264】

工程 3: 25℃ で攪拌しながら 34-3 (450 mg、1.1 mmol) のイソプロパノール (10 mL) 溶液に、Pd/C (10%、45 mg) を加入した。混合物を H_2 で複数回脱気し、その後、混合物を 25℃ H_2 で 21 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮して、34-4 が得られた。

【0265】

10

20

30

40

50

工程 4 : 0℃で 5-2 (1.0 g、6.54 mmol) および K_2CO_3 (2.7 g、19.54 mmol) の DMSO (10 mL) 中の混合物に、ゆっくりと、 H_2O_2 (2.2 g、19.54 mmol) を加入した。その後、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥し、そして減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 から 2/1) で精製することにより、34-5 が得られた。

【0266】

工程 5 : N_2 で 34-5 (5.0 g、29.2 mmol) の NMP (100 mL) 溶液に、Zn (0.4 g、5.84 mmol)、 $Zn(CN)_2$ (6.9 g、58.4 mmol)、dppf (1.0 g、1.75 mmol) および $Pd_2(dba)_3$ (2.7 g、2.92 mmol) を加入した。120℃で反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。水および塩水で合併された有機層を洗浄し、乾燥し、そして減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 到 0/1) で精製することにより、34-6 が得られた。

10

【0267】

工程 6 : N_2 で 34-6 (0.5 g、3.08 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液に、トリホスゲン (457.5 mg、1.54 mmol) を加入した。反応混合物を 100℃で 3 時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、濾過し、そして乾燥して、34-7 が得られた。

20

【0268】

工程 7 : 34-7 (255 mg、1.36 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、 $POCl_3$ (1.26 mL、13.6 mmol) および DIPEA (0.67 mL、4.06 mmol) を加入した。100℃で反応混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、34-8 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0269】

工程 8 : 34-8 (300 mg、粗品) の THF (10 mL) 溶液に、DIPEA (2.2 mL、13.3 mmol) および 34-4 (437.8 mg、1.33 mmol) を加入した。50℃で反応混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水および塩水で合併された有機層を洗浄し、乾燥し、そして減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 から 0/1) で精製することにより、34-9 が得られた。

30

【0270】

工程 9 : 34-9 (240 mg、0.46 mmol) のジオキサン (15 mL) 溶液に、(tert-ブチルオキシ)カルボヒドラジド (184 mg、1.39 mmol)、 Cs_2CO_3 (453.8 mg、1.39 mmol)、tBuBrettphos (22.5 mg、0.046 mmol) および $Pd_2(dba)_3$ (42.5 mg、0.046 mmol) を加入した。反応混合物を 80℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。水および塩水で合併された有機層を洗浄し、乾燥し、そして減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 から 0/1) で精製することにより、34-10 が得られた。

40

【0271】

工程 10 : 34-10 (240 mg、0.39 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、TFA (3 mL) を加入した。25℃で反応混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、34-11 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0272】

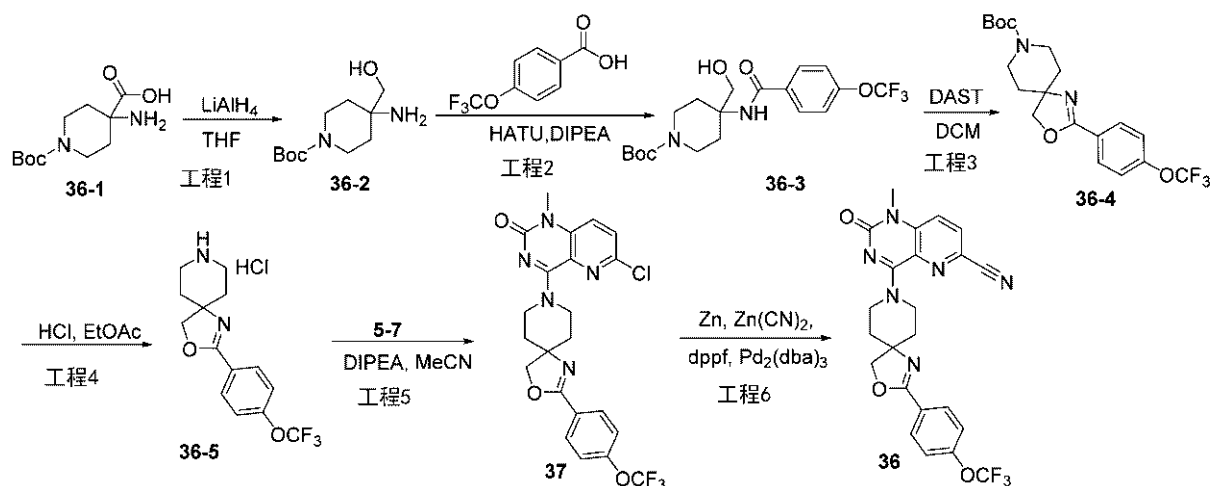
工程 11 : 34-11 (180 mg 粗品) および $CH(OCH_3)_3$ (5 mL) の混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1 から 0/1) で精製することにより、34-12 が得られた。

50

【0273】

工程12: 34-12 (90 mg) をSFCで(クロマトグラフィーカラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AD、EtOH (+0.1% 7.0 mol/L アミノエタノール溶液) / 超臨界CO₂ = 40/60) で精製することにより、34 (31.64 mg) および35 (8.09 mg) がそれぞれ得られた。34: SFC分析: 100% de; 保持時間: 4.35 min; クロマトグラフィーカラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) AD, CO₂ 中のエタノール (0.1% DEA)、5% から40%; 圧力: 1800 psi; 流速: 1.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 523.5. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ 9.32 (s, 1H), 8.77–8.75 (m, 1H), 8.31–8.29 (m, 1H), 7.69–7.67 (m, 2H), 7.67–7.55 (m, 2H), 5.96–5.53 (m, 1H), 3.68–3.65 (m, 1H), 3.48–3.39 (m, 2H), 3.12–3.05 (m, 1H), 2.96–2.92 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.06–2.00 (m, 2H), 1.73–1.65 (m, 1H), 1.58–1.53 (m, 2H), 1.09–1.06 (m, 3H), 0.78–0.69 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ –63.83 (3F). 35: SFC分析: 97.18% de; 保持時間: 4.94 min; クロマトグラフィーカラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) AD, CO₂ 中のエタノール (0.1% DEA)、5% から40%; 圧力: 1800 psi; 流速: 1.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 523.5. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ 9.32 (s, 1H), 8.77–8.75 (m, 1H), 8.30–8.28 (m, 1H), 7.65–7.63 (m, 2H), 7.60–7.58 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.66–3.47 (m, 3H), 2.70–2.66 (m, 1H), 2.37–2.33 (m, 1H), 2.20–2.16 (m, 1H), 2.07–1.90 (m, 3H), 1.70–1.56 (m, 3H), 1.13–1.03 (m, 3H), 0.71–0.65 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ –63.82 (3F).

実施例15 化合物36および37の合成



【0274】

工程1: LiAlH₄ (0.30 g、8.2 mmol) のTHF (20 mL) 中の混合物を0℃ N₂で0.5時間攪拌した。その後、36-1 (1 g、4.1 mmol) を加入し、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をTHFで希釈し、飽和Na₂SO₄ (1.5 mL) で停止させ、そして濾過した。ろ液を濃縮して、36-2が得られ、さ

らに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0275】

工程2：36-2 (700 mg、粗品)、4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (626.5 mg、3.04 mmol)、HATU (1733.5 mg、4.56 mmol) およびDIPEA (0.75 mL、4.56 mmol) のDMF (12 mL) 溶液を25℃で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=1／0から2／1) で精製することにより、36-3が得られた。

【0276】

工程3：0℃で36-3 (580 mg、1.39 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、DAST (0.28 mL、2.08 mmol) を加入した。その後、20℃で混合物を1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液で停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=1／0から3／1) で精製することにより、36-4が得られた。

【0277】

工程4：20℃で36-4 (588 mg、1.47 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、HClの酢酸エチル溶液 (4 M、2.5 mL) を加入した。混合物を20℃で1.5時間攪拌した。混合物を減圧で濃縮し、36-5が得られた。

【0278】

工程5：5-7 (250 mg、0.87 mmol)、36-5 (208.9 mg、0.67 mmol) およびDIPEA (1.50 mL、9.1 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を85℃ N₂で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機相を濃縮した。残渣を逆相HPLC (アセトニトリル／水：5%－80%) で精製することにより、37が得られた。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 494.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.28－8.23 (m, 1H), 8.09－7.92 (m, 3H), 7.55－7.42 (m, 2H), 4.75－3.90 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 1.98－1.78 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ－56.68 (3F).

【0279】

工程6：37 (100 mg、0.20 mmol)、dppf (22.5 mg、0.040 mmol)、Zn (13.2 mg、0.20 mmol)、Zn(CN)₂ (47.6 mg、0.41 mmol) およびPd₂(dba)₃ (18.5 mg、0.02 mmol) のNMP (8 mL) 溶液を90℃ N₂で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、そして濃縮した。残渣を逆相HPLC (アセトニトリル／水：5%－80%) で精製することにより、36が得られた。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 485.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.13－7.89 (m, 3H), 7.85－7.78 (m, 1H), 7.54－7.43 (m, 2H), 4.80－3.90 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 1.94－1.75 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ－56.68 (3F).

10

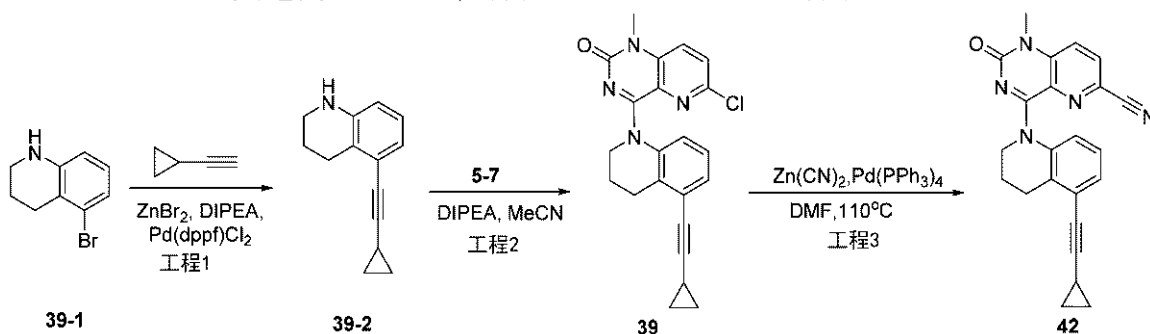
20

30

40

50

実施例 16 化合物 39 および 42 の合成



【0280】

工程 1 : N_2 で攪拌しながら 39-1 (1 g、4.71 mmol) の NMP (10 mL) 溶液に、 $ZnBr_2$ (10.6 g、47.15 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g、0.47 mmol)、DIPEA (15.59 mL、94.3 mmol) およびビニルシクロプロパン (3.12 g、47.15 mmol) を加入した。反応混合物を $120^\circ C$ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で停止させ、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層塩水で洗浄した。 Na_2SO_4 で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 20/1) で精製することにより、39-2 が得られた。

20

【0281】

工程 2 : 5-7 (583 mg、2.53 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、39-2 (500 mg、2.53 mmol) および DIPEA (983 mg、7.6 mmol) を加入した。室温、 N_2 で反応を 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル/水、5%~50%) で精製することにより、39 が得られた。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 391.2$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, ppm) : δ 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 6.97–6.90 (m, 2H), 4.06–4.02 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.84–2.80 (m, 2H), 1.99–1.93 (m, 2H), 1.63–1.56 (m, 1H), 0.96–0.94 (m, 2H), 0.93–0.91 (m, 2H)。

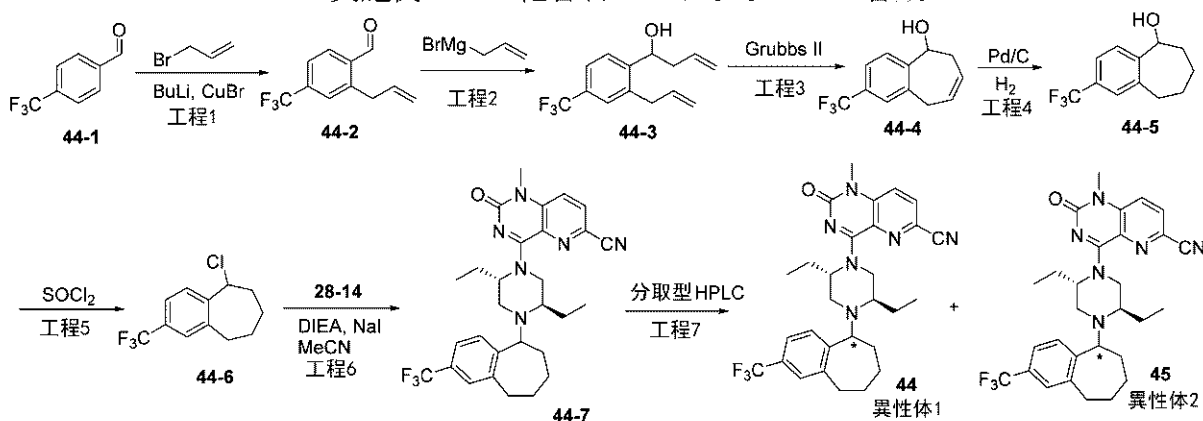
30

【0282】

工程 3 : 39 (140 mg、0.36 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、 $Zn(CN)_2$ (420 mg、3.58 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (206.8 mg、0.18 mmol) を加入した。その後、 $110^\circ C$ N_2 で反応混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル/水 : 5%~50%) で精製することにより、42 が得られた。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 382.2$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, ppm) : δ 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17–7.13 (m, 1H), 6.96–6.94 (m, 2H), 4.08–4.03 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.85–2.82 (m, 2H), 2.01–1.95 (m, 2H), 1.62–1.58 (m, 1H), 0.95–0.93 (m, 2H), 0.92–0.91 (m, 2H)。

40

実施例 17 化合物 44 および 45 の合成



10

20

30

40

50

【0283】

工程1：−40℃ N₂でN1，N1，N2，N2−テトラメチルエタン−1，2−ジアミン（5.8g、56.28mmol）のTHF（80mL）溶液に、n-BuLi（40mL、64mmol、1.6mol/L THF溶液）を滴下した。−40℃で反応を40分間攪拌した。その後、5分間以内に44-1（7g、40.2mmol）を混合物に加入した。混合物を−40℃で30分間攪拌した。5分間以内に二回目量のn-BuLi（25.328mL、40.525mmol、1.6mol/L THF溶液）を滴下し、その後、反応混合物を−40℃で2時間攪拌した。冷却バスを除去し、CuBr（7.5g、52.26mmol）を混合物に加入し、そして反応混合物を25℃でさらに1時間攪拌した。反応を−30℃まで冷却し、そして5分間以内に3-ブロモプロパー1-エン（9.73g、80.4mmol）のTHF（10mL）溶液を滴下し、その後、反応混合物を−40℃で2時間攪拌した。メタノールを加入することにより反応を停止させた。混合物のpH値をHCl（6M）で6まで調整した。反応混合物を濾過し、そして酢酸エチルで濾過ケーキを洗浄した。混合物を酢酸エチルで抽出した。塩水で合併された有機層を洗浄した。合併された有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から3／1）で精製することにより、44-2

【0284】

工程2：44-2（5g、23.34mmol）のTHF（50mL）溶液に、アリルマグネシウムブロマイド（25.68mL、25.68mmol）を加入し、かつ、−40℃で反応を1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液で反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。塩水で合併された有機層を洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、44-3が得られた。

【0285】

工程3：44-3（2.0g、7.8mmol）のジクロロメタン（160mL）溶液に、Grubbs第二世代触媒（331mg、0.39mmol）を加入した。20℃ N₂で反応を18時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。有機層を単離し、塩水で洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、44-4が得られた。

【0286】

工程4：44-4（1.36g、5.96mmol）のEtOH（25mL）溶液に、10% Pd/C（0.1g）を加入した。懸濁液を真空で脱気し、そしてH₂で3回ページし、その後、混合物を25℃ H₂で1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキをEtOH（20mL）で洗浄した。合併されたる液を濃縮し、44-5が得られた。

【0287】

工程 5 : 44-5 (1 g、4.34 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に、 SOCl_2 (0.47 mL、6.51 mmol) を加入し、そして 0 °C で反応を 1.5 時間攪拌した。水で反応を停止させた。ジクロロメタンで水層を抽出した。塩水で合併された有機層を洗浄した。 Na_2SO_4 で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 10 / 1) で精製することにより、44-6 が得られた。

【0288】

工程 6 : 28-14 (250 mg、0.77 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、DIPEA (0.25 mL、1.53 mmol)、NaI (344 mg、2.3 mmol) および 44-6 (380 mg、1.53 mmol) を加入した。反応混合物を 80 °C で 24 時間攪拌した。その後、反応混合物に別の 44-6 (190 mg、0.76 mmol) を加入し、80 °C でさらに反応を 24 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 1 / 0 から 10 / 1) で精製することにより、44-7 が得られた。

10

【0289】

工程 7 : 逆相 HPLC (アセトニトリル / 0.1 % TFA 水溶液 : 75 %) で 44-7 (150 mg、0.28 mmol) を精製することにより、44 (10.43 mg) および 45 (4.01 mg) が得られた。44 : 分析型 HPLC : 保持時間 : 1.85 min ; クロマトグラフィーカラム : Waters ACQUITY BEH C18 2.1 * 50 mm, 1.7 μm ; 移動相 A : 水 (0.05 % TFA) ; 移動相 B : アセトニトリル (0.05 % TFA) ; 流速 : 1.0 mL / min ; 運行時間 : 5 min ; 95 から 5 % A 3 分間、5 % A 2 分間。LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 539.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.89-7.77 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.16-5.54 (m, 1H), 5.34-5.09 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.64-3.34 (m, 5H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.09-0.90 (m, 3H), 0.74-0.60 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) : δ -62.33 (3F). 45 : 分析型 HPLC : 保持時間 : 1.85 min ; クロマトグラフィーカラム : Waters ACQUITY BEH C18 2.1 * 50 mm, 1.7 μm ; 移動相 A : 水 (0.05 % TFA) ; 移動相 B : アセトニトリル (0.05 % TFA) ; 流速 : 1.0 mL / min ; 運行時間 : 5 min ; 95 から 5 % A 3 分間、5 % A 2 分間。LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 539.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.89-7.77 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.46-7.29 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.03-4.80 (m, 2H), 3.77-3.07 (m, 6H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 4H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.05-0.96 (m, 3H), 0.69-0.37 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) : δ -62.34 (3F).

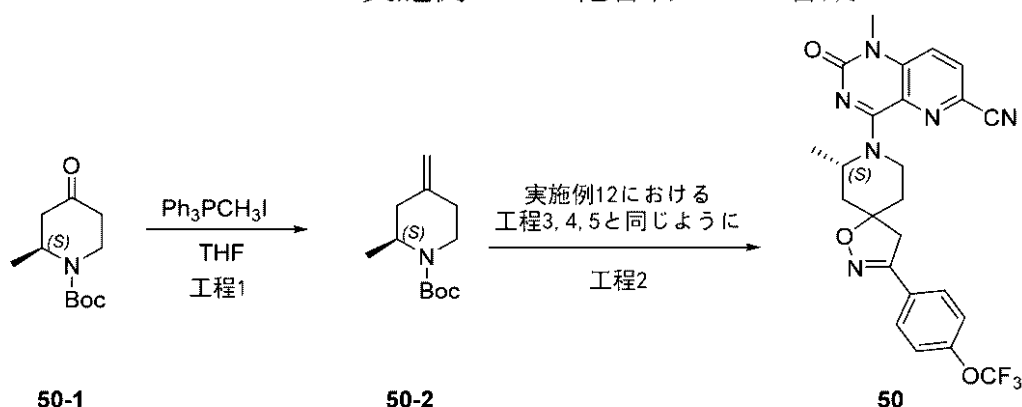
20

30

40

50

実施例 18 化合物 50 の合成



10

【0290】

工程 1：20℃でメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド（4.4g、12.19 mmol）の THF（25 mL）溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド（12.19 mL、12.19 mmol）を加入した。55℃ N₂ で混合物を 2 時間攪拌した。その後、50-1（1.3g、6.09 mmol）を加入し、そして混合物を 55℃で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 10／1）で精製することにより、50-2 が得られた。

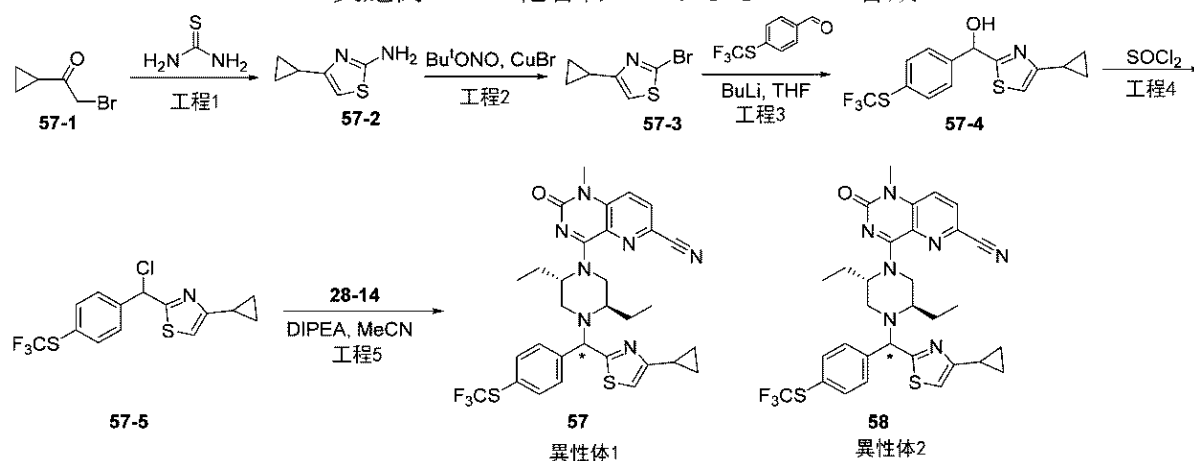
20

【0291】

工程 2：実施例 12 における化合物 30 の合成工程に従って、50-2 から、化合物 50 を製造した。LCMS（ESI, *m/z*）：[*M*+*H*]⁺ = 499.2；¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm）：δ 8.30–8.23（m, 1H），8.06–7.98（m, 1H），7.88–7.72（m, 2H），7.53–7.42（m, 2H），5.60–5.35（m, 1H），5.25–4.80（m, 1H），3.70–3.60（m, 1H），3.46（s, 3H），3.42–3.35（m, 1H），3.34–3.30（m, 1H），2.24–2.10（m, 1H），2.07–1.79（m, 3H），1.56–1.36（m, 3H）。¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-*d*₆, ppm）：δ –56.75（3F）。

30

実施例 19 化合物 57 および 58 の合成



40

【0292】

工程 1：室温で攪拌しながら 57-1（45g、276 mmol）の EtOH（450 mL）溶液に、チオウレア（22.06g、290 mmol）を加入した。得られた混合

50

物を 80℃ N₂ で 15 時間 攪拌 した。減圧で溶媒を除去した。残渣を水で希釈し、そして NaHCO₃ で pH 値が 8-9 となるまで中和し、その後、ジクロロメタンを混合物に加入した。混合物をジクロロメタンで抽出した。飽和 NaHCO₃ および塩水で合併された有機層を洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、57-2 が得られた。

【0293】

工程 2：0-5℃で攪拌しながら 57-2 (6 g、19.9 mmol) および CuBr (4.3 g、29.9 mmol) のアセトニトリル (80 mL) 溶液に、t-BuONO (3.59 mL、29.9 mmol) を加入した。室温で、得られた混合物を 30 時間 攪拌 した。反応混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0 から 6/1) で精製することにより、57-3 が得られた。

10

【0294】

工程 3：-60℃未満 N₂ で攪拌しながら 57-3 (1.0 g、4.9 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、n-BuLi (2.55 mL、6.37 mmol) を加入した。得られた混合物を同じ温度で 1 時間 攪拌 した。-60℃未満で 4-(トリフルオロメチル)チオ)ベンズアルデヒド (1313.4 mg、6.37 mmol) の THF (20 mL) 溶液を上記反応混合物に加入した。得られた混合物を室温で 30 分間 攪拌 した。反応混合物を飽和 NH₄Cl で停止させ、そして水で希釈した。酢酸エチルで混合物を抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0 から 5/1) で精製することにより、57-4 が得られた。

20

【0295】

工程 4：25℃で 57-4 (450 mg、1.36 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 攪拌溶液に、SOCl₂ (0.15 mL、2.04 mmol) を加入した。得られた混合物を 25℃で 15 時間 攪拌 した。反応混合物を濃縮して、57-5 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0296】

工程 5：25℃で攪拌しながら 57-5 (1.15 g、2.63 mmol) および 28-14 (0.86 g、2.63 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、DIEA (1.83 mL、10.52 mmol) を加入した。得られた混合物を 90℃で 15 時間 攪拌 した。反応混合物を濃縮した。残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル / 0.05% TFA 水溶液、0-60%) で精製することにより、57 (11.65 mg) および 58 (6.24 mg) が得られた。57：分析型 HPLC：保持時間：1.85 min；クロマトグラフィーカラム：Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50 mm, 1.7 μm；移動相 A：水 (0.05% TFA)；移動相 B：アセトニトリル (0.05% TFA)；流速：1.0 mL/min；運行時間：5 min；95 から 5% A 3 分間、5% A 2 分間。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 640.2；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm)：δ 8.09-8.03 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.19-5.51 (m, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 3.68-3.33 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 2H), 0.98-0.84 (m, 6H), 0.80-0.73 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄, ppm)：δ -44.64 (3F)。58：分析型 HPLC：保持時間：1.85 min；クロマトグラフィーカラム：Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50 mm, 1.7 μm；移動相 A：水 (0.05% TFA)；移動相 B：アセトニトリル (0.05% TFA)；流速：1.0 mL/min；運行時間：5 min；95 から 5% A 3 分間、5% A 2 分間。LCMS (ESI, m/z)：[M+H

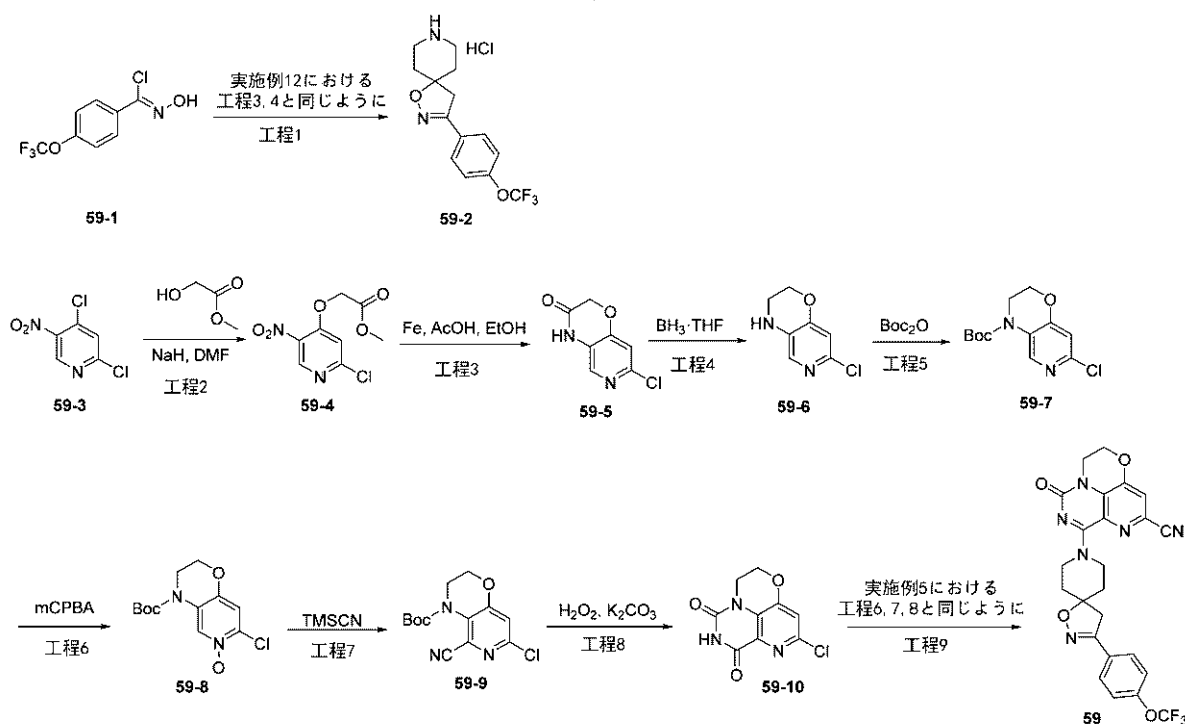
30

40

50

$]^{+} = 640.2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.86–7.81 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.07–5.62 (m, 1H), 5.68–5.56 (m, 1H), 3.73–3.41 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.76–2.55 (m, 2H), 2.52–2.42 (m, 1H), 2.16–1.93 (m, 4H), 1.50–1.39 (m, 2H), 0.93–0.90 (m, 2H), 0.86–0.81 (m, 6H), 0.78–0.67 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm): δ –42.58 (3F).

実施例20 化合物59の合成



10

20

30

【0297】

工程1：実施例12における化合物30-5の合成工程に従って、化合物59-1から、化合物59-2を製造した。

【0298】

工程2：0℃で59-3 (4.9 g、25.4 mmol) および2-ヒドロキシ酢酸メチル (2.74 g、30.4 mmol) のDMF (50 mL) 中の混合物にNaH (1.22 g、60%、30.5 mmol) を加入した。その後、室温で混合物を1時間攪拌し、水を反応混合物に加入し、混合物を酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から2/1) で精製することにより、59-4が得られた。

40

【0299】

工程3：室温で59-4 (4.9 g、19.87 mmol) のEtOH (50 mL) およびHOAc (20 mL) 溶液に、Fe (5.6 g、100 mmol) を加入した。その後、混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=1/0から20/1) で精製することにより、59-5が得られた。

【0300】

工程4：室温で59-5 (2.6 g、14.09 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、BH₃·THF (1 M、65 mL、65 mmol) を加入した。その後、混合物を8

50

0℃で2時間攪拌した。混合物をメタノールで停止させ、そして80℃で30分間攪拌した。その後、混合物を濃縮して、59-6が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0301】

工程5：室温で59-6（1.0g、粗品）および(Boc)₂O（4.04mL、17.59mmol）のTHF（15mL）溶液に、DMAP（1.43g、11.72mmol）およびトリエチルアミン（0.82mL、5.86mmol）を加入した。その後、混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝1／0から20／1）で精製することにより、59-7が得られた。

10

【0302】

工程6：室温で59-7（1.5g、5.54mmol）のCHCl₃（20mL）溶液に、mCPBA（2.25g、11.08mmol）を加入した。その後、混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）＝1／0から10／1）で精製することにより、59-8が得られた。

【0303】

工程7：室温で59-8（1.2g、4.19mmol）のアセトニトリル（20mL）溶液に、TMSCN（1.25g、12.56mmol）およびトリエチルアミン（1.75mL、12.56mmol）を加入した。その後、混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から4／1）で精製することにより、59-9が得られた。

20

【0304】

工程8：0℃で59-9（620mg、2.1mmol）およびK₂CO₃（870mg、6.29mmol）のDMSO（10mL）溶液に、H₂O₂（30%、713.0mg、6.29mmol）を加入した。その後、室温で混合物を1時間攪拌した。濾過により固体を回収し、そしてジクロロメタンで洗浄した。固体を水に懸濁し、その後、pH値が4-5となるまで濃HClを加入した。濾過により固体を回収し、59-10が得られた。

【0305】

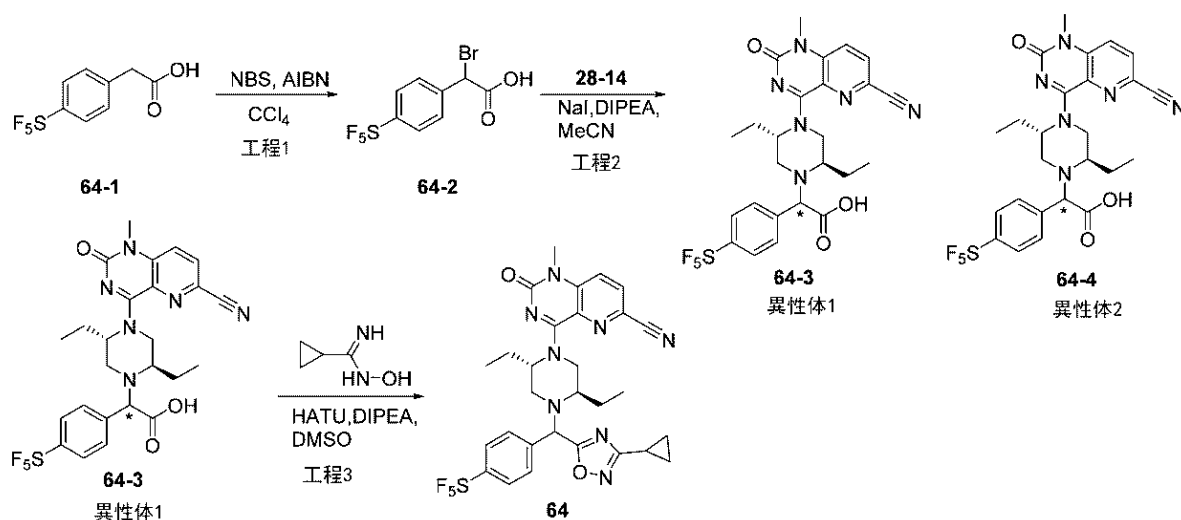
30

工程9：実施例5における化合物5の合成工程に従って、59-10から、化合物59を製造した。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺ = 513.2；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 7.89（s，1H），7.84-7.76（m，2H），7.53-7.44（m，2H），5.06-4.58（m，1H），4.55-4.46（m，2H），4.48-4.06（m，2H），4.05-3.68（m，3H），3.35（s，2H），2.06-1.82（m，4H）。¹⁹F NMR（376 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ -56.75（3F）。

40

50

実施例 2 1 化合物 6 4 の合成



10

【0306】

工程 1 : 6 4 - 1 (9 5 0 m g 、 3 . 6 2 m m o l) の CCl_4 (2 0 m L) 懸濁液に NBS (7 0 9 . 4 m g 、 3 . 9 9 m m o l) および AIBN (8 9 . 2 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を加入した。その後、混合物を 8 5 ° C で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 1 / 0 から 1 0 / 1) で精製することにより、6 4 - 2 が得られた。

20

【0307】

工程 2 : 6 4 - 2 (5 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) および 2 8 - 1 4 (4 2 1 . 0 5 m g 、 1 . 2 9 m m o l) のアセトニトリル (1 5 m L) 中の混合物に、DIPEA (0 . 9 7 m L 、 5 . 8 6 m m o l) および NaI (3 5 1 . 6 m g 、 2 . 3 5 m m o l) を加入した。その後、8 5 ° C で混合物を 3 時間攪拌した。酢酸エチルで混合物を抽出した。水および塩水 (2 0 m L) で有機層を洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル / 0 . 0 5 % TFA 水溶液 : 0 - 6 0 %) で精製することにより、6 4 - 3 および 6 4 - 4 が得られた。

30

【0308】

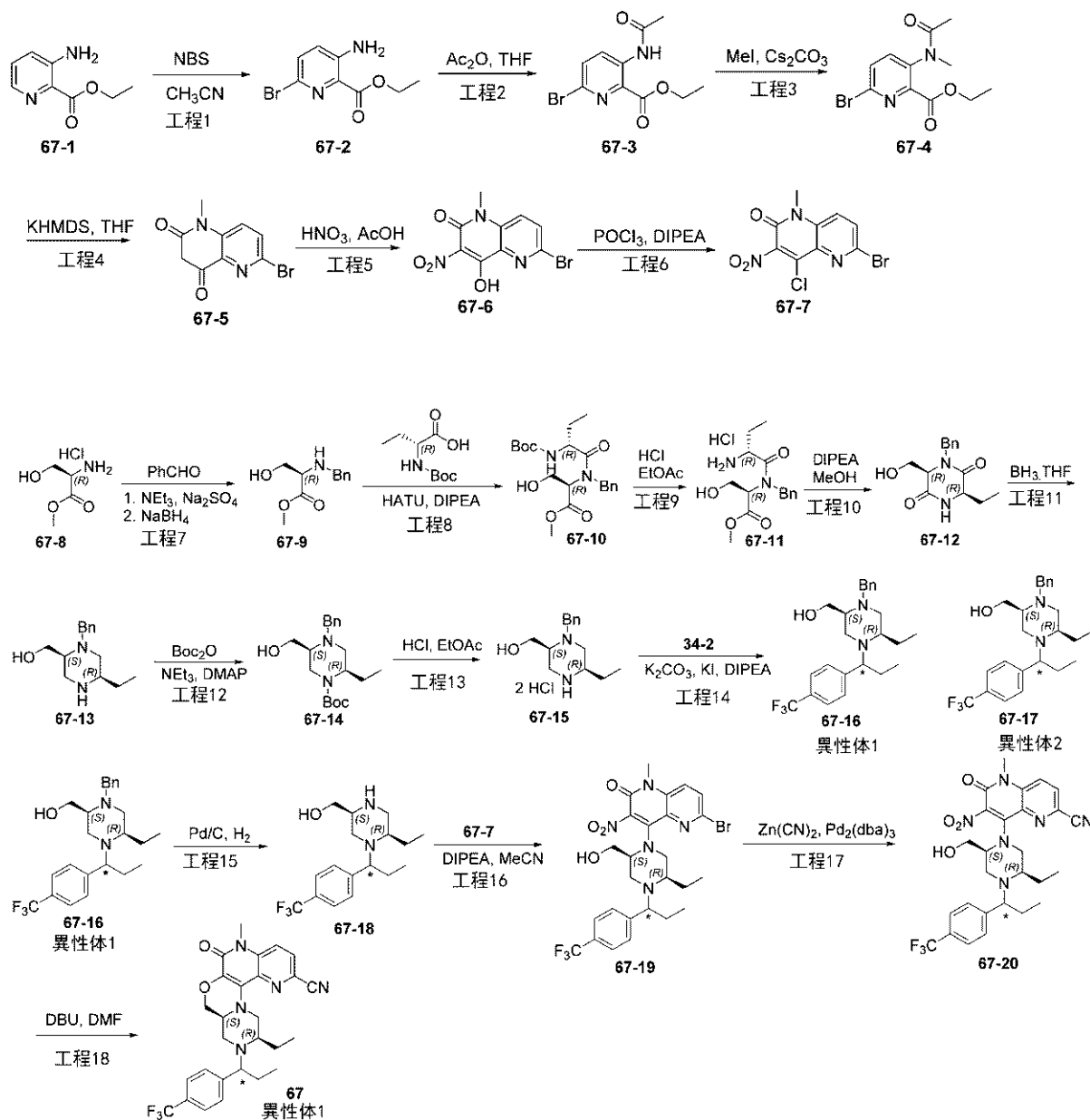
工程 3 : 6 4 - 3 (7 5 m g 、 0 . 1 3 m m o l) および N - [アザニリデン (シクロプロピル) メチル] ヒドロキシアミン (1 4 . 0 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の DMSO (2 m L) 中の混合物に、DIPEA (5 8 . 3 m g 、 0 . 1 5 m m o l) および HATU (5 8 . 3 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を加入した。室温で混合物を 3 0 分間攪拌し、その後、混合物を 9 0 ° C まで加熱し、そして 3 0 分間攪拌した。混合物を冷却した後、酢酸エチルで抽出した。水および塩水で有機層を洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル / 0 . 0 5 % TFA 水溶液 : 0 - 7 0 %) で精製することにより、6 4 が得られ、これは 3 . 3 当量の TFA 塩であった。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 651.4$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.88-7.81 (m, 2H), 6.00-5.37 (m, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 0.5 H), 3.44 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 0.5 H), 2.2-2.57 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.04-1.78 (m, 2H), 1.63-1.39 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.90-0.69 (m, 7H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 87.41-86.60

40

50

(1F), 64.20-63.80 (4F), -73.59 (9.9F, TFA).

実施例 2 化合物 67 の合成



【0309】

工程 1：25-40℃で攪拌しながら67-1 (25 g、150.4 mmol) のアセトニトリル (250 mL) 溶液に、複数回分けて、NBS (28.1 g、158 mmol) を加入した。反応混合物を25-40℃で2時間攪拌した。沈殿物を濾過し、アセトニトリルで濾過ケーキを洗浄した。濾過ケーキを回収し、そして乾燥して、67-2が得られた。

【0310】

工程 2：25℃で攪拌しながら67-2 (20 g、81.6 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、エチルアセトアセテート (24.14 mL、257.06 mmol) を滴下した。75℃で反応混合物を19時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、67-3が得られた。

【0311】

工程 3 : 5 - 15 °C で 67 - 3 (20.9 g、72.8 mmol) および Cs_2CO_3 (52.2 g、160.15 mmol) の DMF (150 mL) 溶液に、 CH_3I (7.7 mL、123.7 mmol) を滴下した。反応混合物を 25 °C で 67 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 1 / 4) で精製することにより、67 - 4 が得られた。

【 0312 】

工程 4 : - 10 °C N_2 で KHMDS の THF 溶液 (1 M、54.6 mL、54.6 mmol) を THF (200 mL) に加入し、その後、- 60 °C から - 50 °C N_2 で当該溶液に、67 - 4 (13.7 g、45.5 mmol) の THF (400 mL) 溶液を加入した。その後、反応混合物を 20 °C で 1.5 時間攪拌した。水で反応を停止させ、そして酢酸エチルで混合物を抽出した。HCl (2 N) で pH 値が 3 - 4 となるように水層を酸化した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥して、67 - 5 が得られた。

10

【 0313 】

工程 5 : 25 °C で攪拌しながら 67 - 5 (2 g、7.84 mmol) の AcOH (20 mL) 溶液に、 HNO_3 (1.3 mL、31.74 mmol) を加入した。80 °C で反応混合物を 15 時間攪拌した。反応混合物を 25 °C まで冷却し、水で希釈した。混合物を 10 分間攪拌し、沈殿を濾過し、そして乾燥して、67 - 6 が得られた。

【 0314 】

20

工程 6 : 25 °C で攪拌しながら 67 - 6 (1.4 g、4.67 mmol) のトルエン (28 mL) 溶液に、DIPEA (4.06 mL、23.33 mmol) および POCl_3 (2.17 mL、23.33 mmol) を加入した。110 °C N_2 で反応混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、67 - 7 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【 0315 】

工程 7 : 5 - 10 °C で攪拌しながら 67 - 8 (34.9 g、292.99 mmol) のメタノール (250 mL) 溶液に、トリエチルアミン (42.76 mL、307.63 mmol) およびベンズアルデヒド (31.27 mL、307.63 mmol) を加入した。反応混合物を同じ温度で 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を 0 °C まで冷却し、そして NaBH_4 (22.2 g、585.964 mmol) を複数回分けて反応混合物に加入した。0 - 20 °C で反応混合物を 2.5 時間攪拌した。反応混合物を HCl (3 N) で停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を HCl (3 N) で洗浄した。水層を合併し、そして NaHCO_3 粉末で中和した。水層を濃縮した。残渣をジクロロメタン / メタノール (10 : 1) に溶解し、そして濾過した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 1 / 0 から 10 / 1) で精製することにより、67 - 9 が得られた。

30

【 0316 】

工程 8 : 25 °C で 67 - 9 (32.86 g、157.04 mmol) および (2R) - 2 - { [(tert - ブチルオキシ) カルボニル] アミノ } ブタン酸 (31.92 g、157.04 mmol) の DMF (350 mL) 溶液に、DIPEA (82.06 mL、471.11 mmol) を滴下し、その後、5 - 15 °C で HATU (89.6 g、235.56 mmol) を溶液に加入した。反応混合物を 25 °C で 48 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 0 / 1) で精製することにより、67 - 10 が得られた。

40

【 0317 】

工程 9 : 25 - 35 °C で攪拌しながら 67 - 10 (28.9 g、73.26 mmol) のメタノール (280 mL) 溶液に、HCl の酢酸エチル溶液 (4 M、50 mL) を加入

50

した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、67-11が得られた。

【0318】

工程10: 67-11 (25.4 g、69.14 mmol) のDIPEA (35 mL、200.93 mmol) およびメタノール (300 mL) 溶液を70℃で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=1/0から10/1) で精製することにより、67-12が得られた。

【0319】

工程11: 0℃ N₂で攪拌しながら67-12 (21 g、80.06 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、BH₃・THF (1M THF中、22.9 mL、22.9 mmol) を加入した。70℃で反応混合物を18時間攪拌した。反応混合物を0-10℃まで冷却し、その後、メタノールおよびHCl (2N) で停止させた。得られた混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、そしてNaHCO₃でpH=8-9まで塩基化した。混合物を乾燥まで濃縮した。残渣を10%メタノールのジクロロメタン溶液に、溶解し、そして懸濁液を濾過した。ろ液を濃縮し、67-13が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

10

【0320】

工程12: 0-10℃で攪拌しながら67-13 (27.7 g、粗品)、DMAP (0.9 g、7.09 mmol) およびトリエチルアミン (19.72 mL、141.85 mmol) のジクロロメタン (280 mL) 溶液に、(BOC)₂O (14.66 mL、63.83 mmol) を加入した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から2/1) で精製することにより、67-14が得られた。

20

【0321】

工程13: 25℃で攪拌しながら67-14 (5 g、14.95 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、HClの酢酸エチル溶液 (4M、30 mL) を加入し、反応混合物を25℃で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、67-15が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0322】

工程14: 90℃で67-15 (4.5 g、14.61 mmol)、34-2 (8.13 g、36.53 mmol)、DIPEA (10.18 mL、58.44 mmol)、K₂CO₃ (8.1 g、58.44 mmol) およびKI (4.9 g、29.22 mmol) のCH₃CN (100 mL) 中の混合物を48時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から2/3) により、67-16および67-17が得られた。

30

【0323】

工程15: 25℃で攪拌しながら67-16 (1.93 g、4.59 mmol) のイソプロパノール (60 mL) 溶液に、Pd/C (5%、450 mg) を加入した。反応混合物をH₂で複数回脱気し、その後、H₂で混合物を60℃で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮して、67-18が得られた。

40

【0324】

工程16: 90℃で67-18 (1.6 g、4.84 mmol)、67-7 (1.46 g、粗品) およびDIPEA (8.44 mL、48.43 mmol) のCH₃CN (30 mL) 溶液を15時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から1/4) で精製することにより、67-19が得られた。

【0325】

工程17: 25℃で攪拌しながら67-19 (700 mg、1.14 mmol)、Zn (CN)₂ (268.5 mg、2.29 mmol)、Zn (15.0 mg、0.23 mmol) およびDPPF (38.0 mg、0.069 mmol) のNMP (7 mL) の溶液

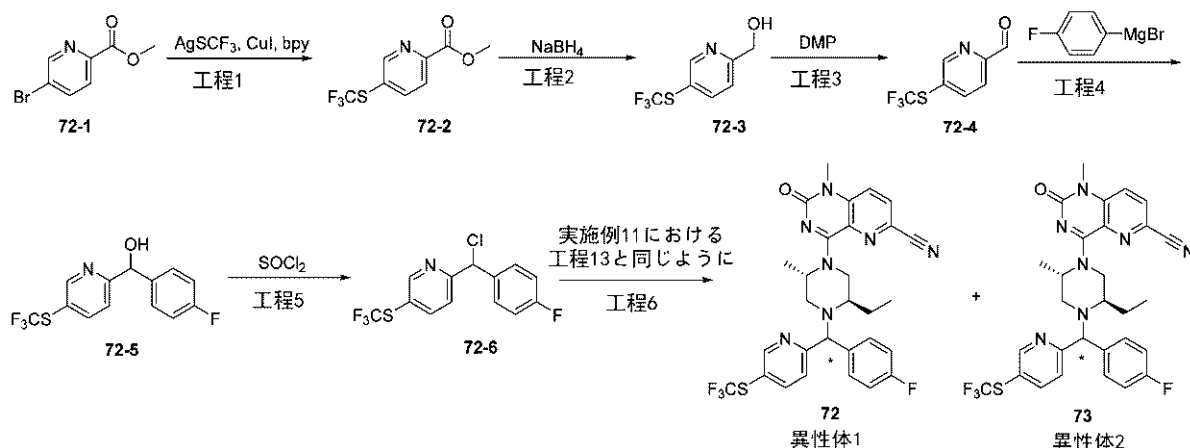
50

に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (104.7 mg、0.114 mmol) を加入した。反応混合物を N_2 で一定の時間脱気し、そして 90°C で15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 1/4) で精製することにより、67-20 が得られた。

【0326】

工程18: 25°C で攪拌しながら 67-20 (180 mg、0.31 mmol) の DMF (1.8 mL) 溶液に、DBU (139.8 mg、0.92 mmol) を加入した。130 $^\circ\text{C}$ で反応混合物を15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 0/1) で精製することにより、その後、逆相 HPLC (MeCN/0.1% TFA 水溶液: 0-60%) により、67 が得られた。分析型 HPLC: 保持時間: 1.69 分間; クロマトグラフィーカラム: Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50 mm、1.7 μm ; 移動相 A: 水 (0.05% TFA); 移動相 B: アセトニトリル (0.05% TFA); 流速: 1.0 mL/min; 運行時間: 5 分間; 95 から 5% A 3 分間、5% A 2 分間。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.2$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.81-1.59 (m, 3H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -63.86 (3F).

実施例23 化合物72および73の合成



【0327】

工程1: 72-1 メチルエステル (500 mg、2.31 mmol) の 2-メトキシエチルエーテル (10 mL) の混合物に 2,2'-ビピリジル (542 mg、3.47 mmol)、 AgSCF_3 (725.4 mg、3.47 mmol) および CuI (661 mg、3.47 mmol) を加入した。その後、130 $^\circ\text{C}$ N_2 で混合物を24時間攪拌した。水を加入して混合物を停止させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合併し、

塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、混合物を濃縮した。残渣を逆相HPLC (MeCN/水 (0.05% TFA)、5–95%) で精製することにより、72–2が得られた。

【0328】

工程2：0℃で72–2 (2.2 g、9.28 mmol) のMeOH (2 mL) 溶液に、 NaBH_4 (0.7 g、18.55 mmol) を加入し、かつ、室温で反応混合物を2時間攪拌した。DCMおよび飽和 NH_4Cl 溶液で反応混合物を希釈した。真空中で単離し、そして有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、72–3が得られた。

【0329】

工程3：0℃で72–3 (1.12 g、5.35 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に、デスマーテン酸化剤 (Dess–Martin periodinane) (3.0 g、6.96 mmol) を加入し、かつ、室温で反応混合物を30分間攪拌した。真空中で反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、72–4が得られた。

【0330】

工程4：–78℃で72–4 (460 mg、2.21 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、4–フルオロフェニルマグネシウムブロマイド (0.32 mL、0.32 mmol) を加入し、その後、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび飽和 NH_4Cl 溶液で希釈した。有機層を単離し、そして飽和 NaCl 溶液で洗浄し、その後、真空中で有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、72–5が得られた。

【0331】

工程5：0℃で72–5 (580 mg、1.91 mmol) のDCM (12 mL) 溶液に、DMF (0.01 mL、0.13 mmol) および SOCl_2 (378 mg、3.82 mmol) を加入し、その後、反応混合物を室温で30分間攪拌した。真空中で反応混合物を濃縮し、72–6が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0332】

工程6：実施例11における化合物28–15の合成工程に従って、化合物72–6から、化合物72および73を製造した。逆相HPLC (MeCN/水 (0.05% TFA)、0–80%) により生成物が得られた。72：2.23 TFA塩、LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598.4$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm) : δ 8.98 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.14–8.01 (m, 2H), 7.76–7.60 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.43–5.91 (m, 2H), 5.42–5.32 (m, 1H), 4.10–3.99 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20–3.02 (m, 2H), 1.91–1.59 (m, 5H), 1.39–1.28 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm) : δ –44.15 (3F), –77.27 (6.7F, TFA), –111.5 (1F). 73：1.48 TFA塩 LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598.4$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm) : δ 8.93 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.81–7.67 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.34–5.96 (m, 1H), 5.55–5.23 (m, 2H), 4.10–3.85 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.28–3.15 (m, 1H), 3.10–2.90 (m, 1H), 1.65–1.28 (m, 6H), 0.78–0.64 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm) : δ –4.24 (3F), –77.38 (4.45F, TFA), –111.5 (1F).

10

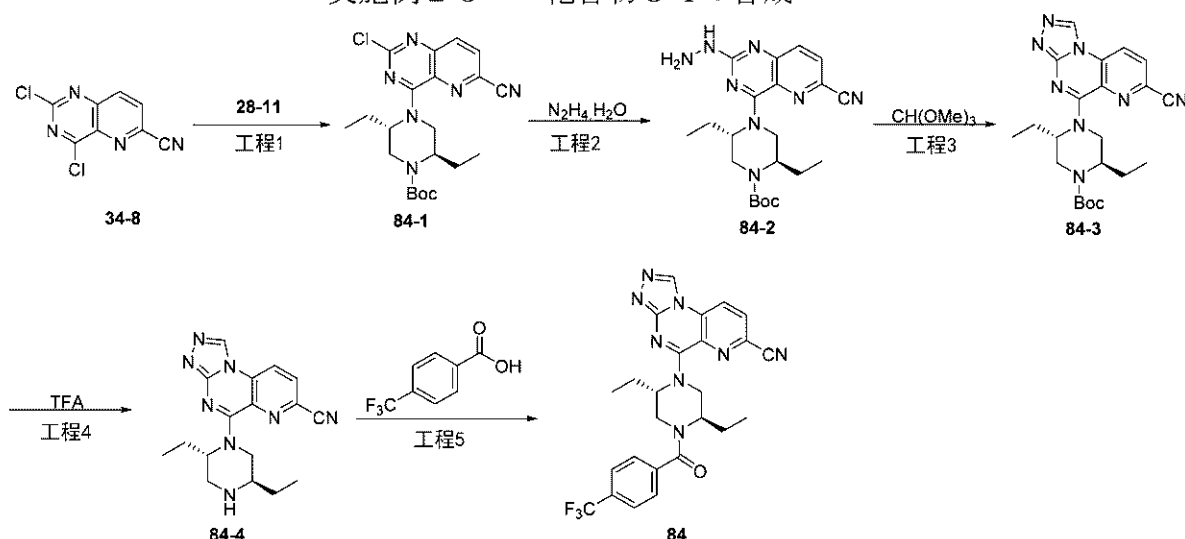
20

30

40

50

実施例 25 化合物 84 の合成



10

【0335】

工程 1：室温で 34-8 (2.39 g、10.62 mmol) の MeCN (50 mL) 溶液に、DIPEA (14.04 mL、84.97 mmol) および 28-11 (2.57 g、10.62 mmol) を加入した。その後、室温で、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 10／1) で精製することにより、84-1 が得られた。

20

【0336】

工程 2：84-1 (3.66 g、8.49 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、N₂H₄・H₂O (5 mL) を加入し、混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。混合物を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝10／0 から 0／1) で精製することにより、84-2 が得られた。

【0337】

工程 3：84-2 (3.6 g、8.44 mmol) をトリメトキシシメタン (30 mL) に溶解し、混合物を 100℃ N₂ で 16 時間攪拌した。混合物を減圧で濃縮して、生成物 84-3 が得られた。

30

【0338】

工程 4：室温で 84-3 (3.65 g、8.36 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、TFA (10 mL) を加入し、そして 5 時間攪拌した。混合物を減圧で濃縮し、残渣を DCM に溶解し、そして飽和 NaHCO₃ で洗浄した。合併された有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、84-4 が得られた。

【0339】

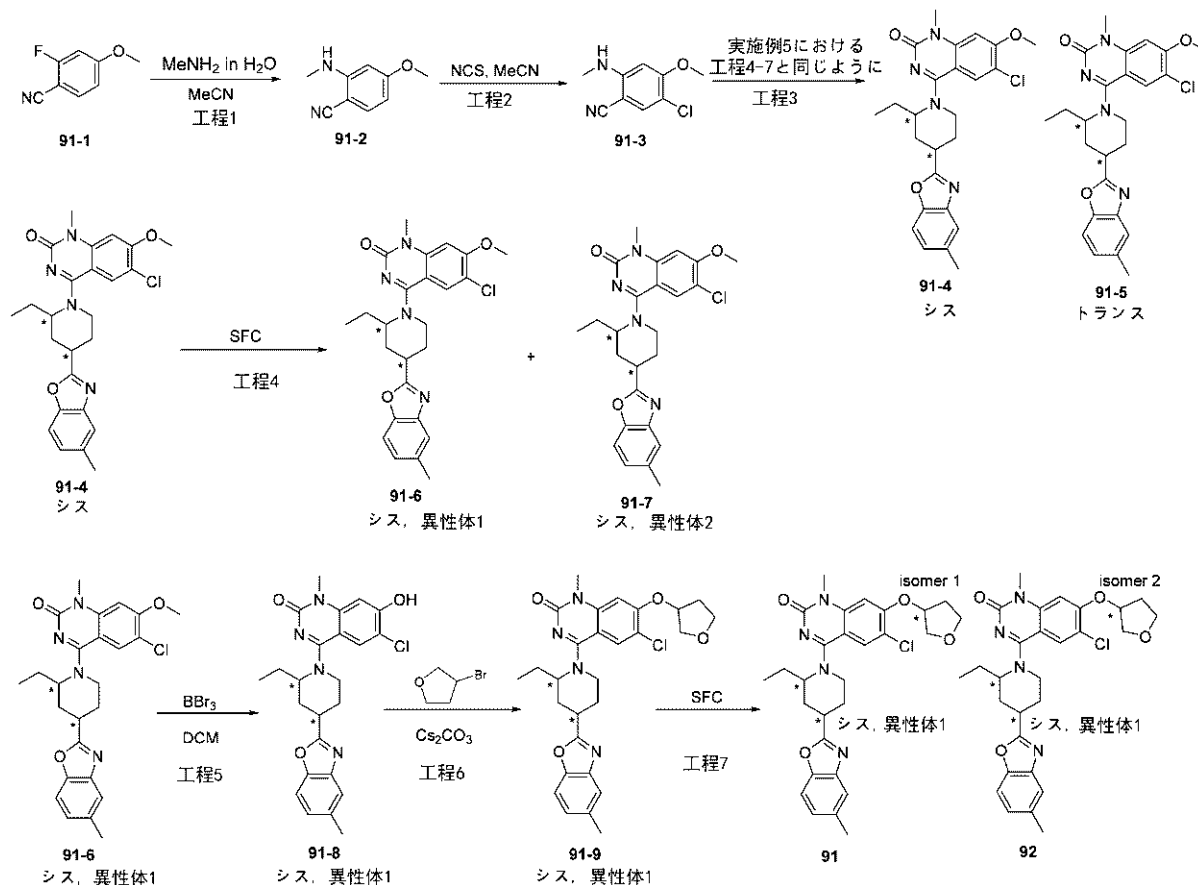
工程 5：4-(トリフルオロメチル)安息香酸溶液 (100 mg、0.53 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、DIPEA (0.13 mL、0.79 mmol) および HATU (240.0 mg、0.63 mmol) を加入し、混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、その後、84-4 (176.9 mg、0.53 mmol) を混合物に加入した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を逆相 HPLC (MeCN／水 0／1 到 1／1) で精製することにより、84 が得られた。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 509.2 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.55 (s, 1H), 9.02-8.88 (m, 1H), 8.67-8.50 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.74-7.59 (m, 2H), 5.87-4.23 (m, 3H), 3.78-3.42 (m, 2H), 3.38-3.12 (m, 1H), 2.03-1.54 (m, 4H), 1.11-0.88 (m, 3H), 0.7

40

50

7-0.50 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -61.21 (3F).

実施例26 化合物91および92の合成



10

20

30

40

50

【0340】

工程1: 91-1 (15 g、99.25 mmol) の MeCN (100 mL) 溶液に、CH₃NH₂ (200 mL、3.56 mmol、40%の水溶液) を加入した。その後、80℃で反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を水で停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出した。水で合併された有機層を洗浄した。Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、91-2が得られた。

【0341】

工程2: 91-2 (8.2 g、50.56 mmol) の MeCN (150 mL) 溶液に、NCS (7.4 g、55.61 mmol) を加入し、その後、反応混合物を60℃で70分間攪拌した。水を加入することにより混合物を停止させた。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から5/1) で精製することにより、91-3が得られた。

【0342】

工程3: 実施例5における化合物5-8の合成工程に従って、化合物91-3から、化合物91-4および91-5を製造し、逆相HPLC (MeCN/水、55%-65%) により生成物が得られた。

【0343】

工程4: SFC (クロマトグラフィーカラム: REGIS (S, S) WHEELK-O1、250×25 mm I.D.、10 μm、AがCO₂であり、Bがエタノールである) で91-4 (1.2 g) を精製することにより、91-6 (200 mg) および91-7

(250 mg) がそれぞれ得られた。91-6: SFC 分析: 100.00% ee; 保持時間: 5.932 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD、250×30 mm I.D.、10 μm、A が CO₂ であり、B がエタノールであり、40%; 圧力: 100 bar; 流速: 70 mL/min。91-7: SFC 分析: 98.76% ee; 保持時間: 7.760 分間; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD、250×30 mm I.D.、10 μm、A が CO₂ であり、B がエタノールであり、40%; 圧力: 100 bar; 流速: 70 mL/min。

【0344】

工程5: -78℃ N₂ で91-6 (180 mg、0.39 mmol) のDCM (1 mL) 溶液に、BBr₃ (3.86 mL、3.86 mmol) を滴下した。加入が完了した後、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物に氷水を加入して反応を停止させ、そして濾過することにより沈殿を回収して、水で洗浄し、乾燥して、91-8 が得られた。

10

【0345】

工程6: 100℃で91-8 (160 mg、0.35 mmol)、3-ブロモテトラヒドロフラン (67.84 mg、0.45 mmol) およびCs₂CO₃ (266.2 mg、0.82 mmol) のDMF (5 mL) 中の混合物を6時間攪拌した。その後、水で混合物を洗浄し、そして酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥し、濾過し、および濃縮して、91-9 が得られた。

【0346】

工程7: SFCで(クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD、250×30 mm I.D.、10 μm、A が CO₂ であり、B がエタノールである) で91-9 (110 mg) を精製することにより、91 (26 mg) および92 (15 mg) がそれぞれ得られた。91: SFC 分析: 100.00% ee; 保持時間: 2.519 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD、250×30 mm I.D.、10 μm、A が CO₂ であり、B がエタノールであり、35%; 圧力: 100 bar; 流速: 80 mL/min。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 523.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.71 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。92: SFC 分析: 100.00% ee; 保持時間: 2.012 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD、250×30 mm I.D.、10 μm、A が CO₂ であり、B がエタノールであり、35%; 圧力: 100 bar; 流速: 80 mL/min。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 523.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.92-5.30 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 5H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H), 0.71 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

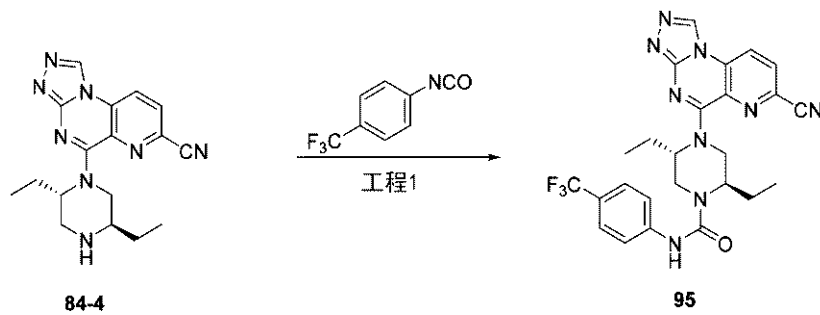
20

30

40

50

実施例 27 化合物 95 の合成



10

【0347】

工程1：84-4（179.8mg、0.53mmol）のDCM（2mL）溶液に、1-イソシアナート-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（100mg、0.53mmol）のDCM（2mL）溶液を滴下した。室温で、得られた混合物を16時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝10／1）で精製することにより、95が得られた。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝524.2；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆，ppm）δ 9.55（s，1H），8.98－8.91（m，2H），8.63－8.55（m，1H），7.75－7.66（m，2H），7.64－7.57（m，2H），5.51－4.83（m，2H），4.41（m，1H），4.20－4.07（m，1H），3.58（m，1H），3.33－3.13（m，1H），1.86－1.63（m，4H），0.97－0.85（m，6H）。¹⁹F NMR（377 MHz，DMSO-d₆，ppm）δ－59.99（s，3F）。

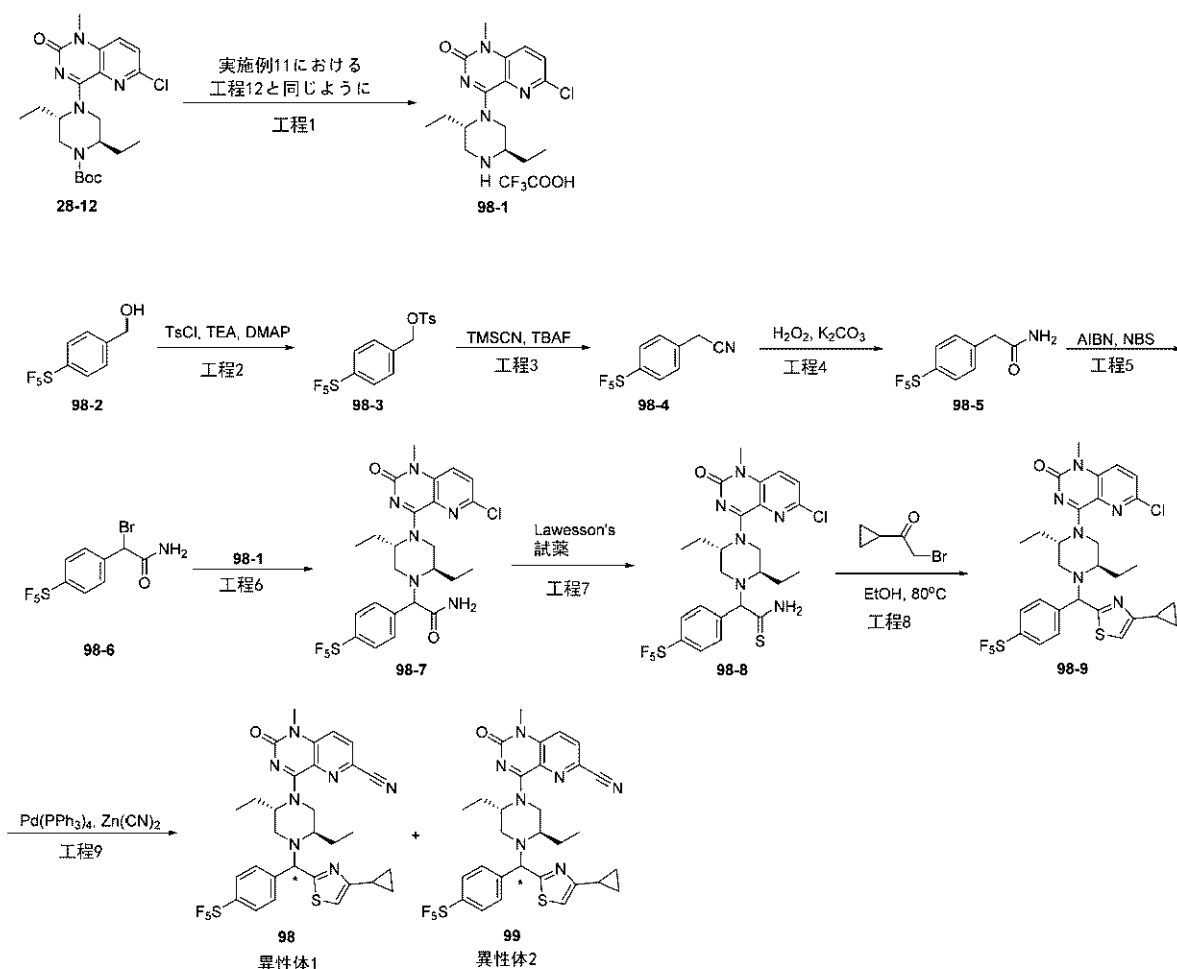
20

30

40

50

実施例 28 化合物 98 および 99 の合成



10

20

30

40

50

【0348】

工程1：実施例11における化合物28-14の合成工程に従って、化合物28-12から、化合物98-1を製造した。

【0349】

工程2：0℃の98-2（4g、17.08mmol）のDCM（100mL）溶液に、トリエチルアミン（5.18g、51.24mmol）、DMAP（357.2mg、1.71mmol）および4-メチルベンゼンスルホン酸クロリド（4.88g、25.62mmol）を加入した。その後、室温で反応混合物を4時間攪拌した。水で反応を停止させ、DCMで抽出した。無水Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から5／1）で精製することにより、98-3が得られた。

【0350】

工程3：98-3（3.8g、9.78mmol）のTHF（100mL）溶液に、TBAF（1M THF溶液、14.7mL、14.7mmol）およびTMSCN（1.16g、11.74mmol）を加入した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。その後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から4／1）で精製することにより、98-4が得られた。

【0351】

工程4：98-4（1g、4.11mmol）のアセトン（20mL）溶液に、K₂CO₃（1.14g、8.22mmol）およびH₂O₂（4mL）を加入した。その後、

混合物を40℃で48時間攪拌した。その後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=1/0から10/1）で精製することにより、98-5が得られた。

【0352】

工程5：98-5（670mg、2.56mmol）のCCl₄（10mL）溶液に、AIBN（42mg、0.26mmol）およびNBS（683.44mg、3.84mmol）を加入した。その後、90℃で反応混合物を16時間攪拌した。その後、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=1/0から10/1）で精製することにより、98-6が得られた。

10

【0353】

工程6：98-6（200mg、0.59mmol）のMeCN（4mL）溶液に、98-1（265.5mg、0.59mmol）、DIPEA（380mg、2.94mmol）およびNaI（105.8mg、0.71mmol）を加入した。その後、90℃で反応を2時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、そして残渣を逆相HPLC（MeCN/H₂O、5-80%）で精製することにより、98-7が得られた。

【0354】

工程7：98-7（110mg、0.19mmol）のTHF（4mL）溶液に、Lawesson試薬（74.83mg、0.19mmol）を加入した。その後、反応混合物を50℃で30時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を逆相HPLC（MeCN/H₂O、5-80%）で精製することにより、98-8が得られた。

20

【0355】

工程8：98-8（30mg、0.049mmol）のEtOH（1mL）溶液に、2-ブプロモ-1-シクロプロピルエタン-1-オン（16mg、0.098mmol）を加入した。その後、80℃で反応混合物を2時間攪拌した。真空溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1/0から2/3）で精製することにより、98-9が得られた。

【0356】

工程9：98-9（20mg、0.03mmol）のDMF（1mL）中の混合物に、Zn(CN)₂（10.6mg、0.09mmol）およびPd(PPh₃)₄（3.5mg、0.003mmol）を加入した。その後、マイクロ波条件で130℃で混合物を2時間攪拌した。反応混合物を逆相HPLC（MeCN/H₂O（0.05% TFA）、5-80%）で精製することにより、98（5mg）および99（7mg）が得られた。
98：LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺ = 666.4；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 8.23（d，J = 8.8 Hz，1H），8.01-7.88（m，3H），7.79-7.70（m，2H），7.25（s，1H），5.96-5.82（m，0.5H），5.42-5.38（m，0.5H），5.22（s，1H），4.98-4.83（m，1H），3.62-3.58（m，0.5H），3.43（s，3H），3.38-3.32（m，0.5H），2.80-2.71（m，1H），2.23-2.18（m，1H），2.05-1.88（m，3H），1.49-1.38（m，3H），0.86-0.77（m，6H），0.70-0.64（m，1H），0.62-0.45（m，3H）。¹⁹F NMR（376 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 87.47（1F），64.17（4F）。
99：LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺ = 666.4；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 8.28-8.19（m，1H），8.02-7.88（m，3H），7.82-7.73（m，2H），7.30（s，1H），5.95-5.82（m，0.5H），5.43-5.38（m，0.5H），5.27（s，1H），5.01-4.85（m，1H），3.62-3.58（m，0.5H），3.49-3.42（m，3.5H），2.20-2.11（m，1H），2.08-

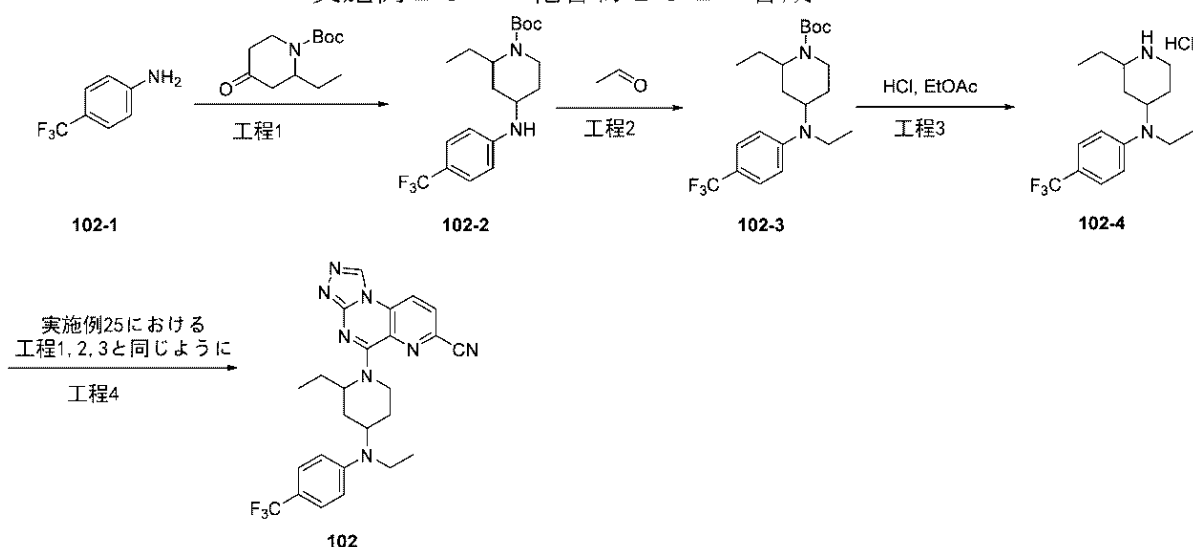
30

40

50

1.84 (m, 4H), 1.73–1.37 (m, 3H), 0.90–0.82 (m, 2H), 0.79–0.61 (m, 8H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 87.33 (1F), 64.18 (4F).

実施例29 化合物102の合成



10

20

【0357】

工程1：室温で102-1 (400mg、2.48mmol)、2-エチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (564.3mg、2.48mmol) のTHF (10mL) 中の混合物に、 TiCl_4 (235.4mg、1.24mmol) を滴下した。混合物をさらに30分間攪拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1052.3mg、4.97mmol) を加入し、室温で混合物を12時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=1／0から4／1) で精製することにより、102-2が得られた。

【0358】

工程2：室温で102-2 (646mg、1.74mmol)、アセトアルデヒド (382.1mg、8.68mmol) のTHF (10mL) 中の混合物に、 TiCl_4 (164.5mg、0.87mmol) を滴下した。混合物をさらに30分間攪拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (735.2mg、3.47mmol) を加入し、そして混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=10／1から3／1) で精製することにより、102-3が得られた。

【0359】

工程3：102-3 (345mg、0.86mmol) のDCM (5mL) 溶液に、酢酸エチル／HCl (0.43mL) を加入し、室温で混合物を2時間攪拌した。反応混合物を乾燥まで濃縮して、102-4が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

30

40

【0360】

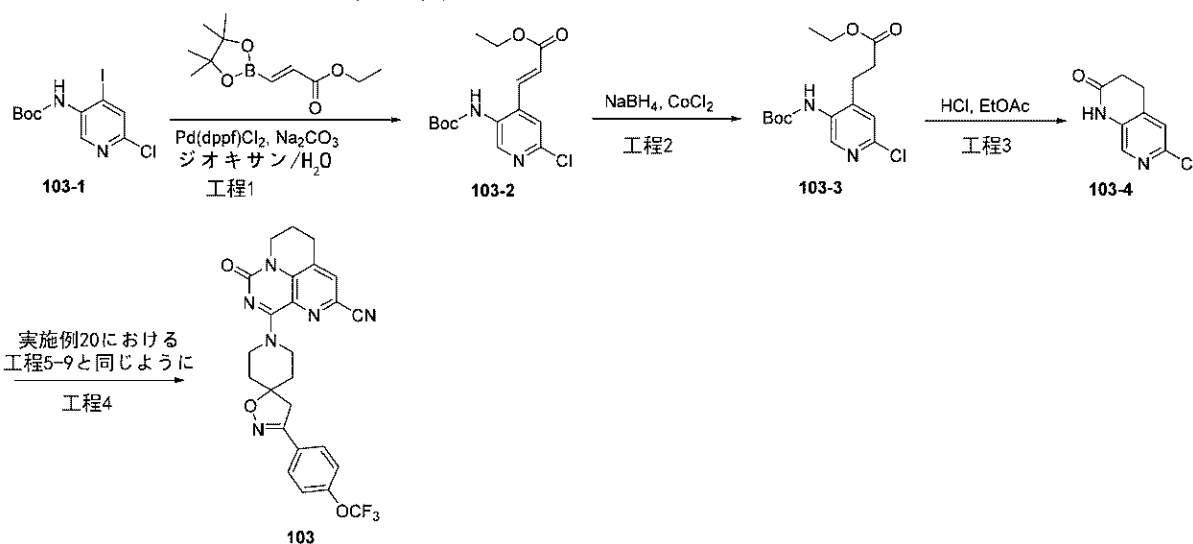
工程4：実施例25における化合物84-3の合成工程に従って、化合物102-4から、化合物102を製造した。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 495.3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.52 (s, 1H), 8.95–8.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.58–8.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.39–7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83–6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.75–4.69 (m, 2H), 4.05–4.03 (m, 1H), 3.72–3.71 (m, 1H), 3.45–3.34

50

(m, 2H), 2.34–2.33 (m, 1H), 2.14–1.75 (m, 5H), 1.17–0.98 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –58.90 (3F).

実施例30

化合物103の合成



10

20

【0361】

工程1：室温で103-1 (9.50 g、26.79 mmol) および(2E)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロパン-2-エン酸エチル (7.87 g、34.83 mmol) のジオキサン (95 mL) および水 (9.5 mL) 中の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (2.0 g、2.68 mmol) およびNa₂CO₃ (5.7 g、53.59 mmol) を加入した。その後、混合物を100℃で12時間加熱した。混合物を濾過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から1/4) で精製することにより、103-2が得られた。

30

【0362】

工程2：0℃で103-2 (12 g、25.71 mmol) およびCOCl₂·6H₂O (0.6 g、2.57 mmol) のMeOH (360 mL) およびTHF (180 mL) 中の混合物に、複数回分けて、NaBH₄ (5.8 g、154.23 mmol) を加入した。その後、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加入した。酢酸エチルで混合物を抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過した後、真空下でろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM) で精製することにより、103-3が得られた。

【0363】

工程3：室温で103-3 (7.6 g、23.12 mmol) のHCl/酢酸エチル (100 mL) 溶液を1時間攪拌した。真空で混合物を濃縮して、103-4が得られた。

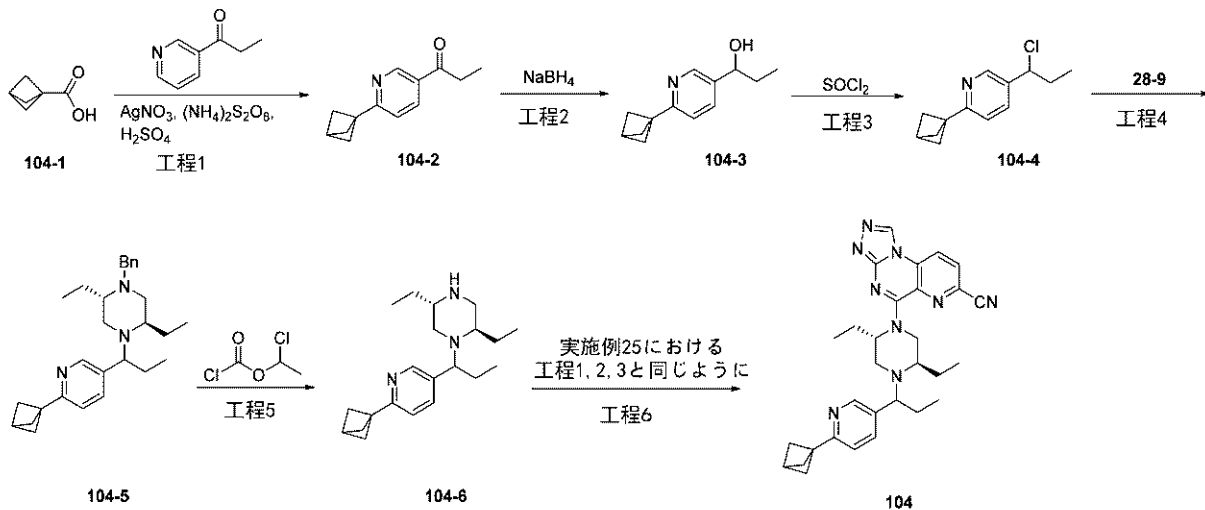
40

【0364】

工程4：実施例20における化合物59の合成工程に従って、化合物103-4から、化合物103を製造した。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 511.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.07 (s, 1H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.49–7.47 (m, 2H), 4.92–4.17 (m, 4H), 3.91–3.83 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.96–2.89 (m, 2H), 2.02–1.90 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –56.75 (3F).

50

実施例 3 1 化合物 104 の合成



10

20

30

40

50

【0365】

工程1：104-1（5.0g、44.59mmol）、1-（ピリジン-3-イル）プロパン-1-オン（7.23g、53.51mmol）、AgNO₃（2.27g、13.38mmol）、H₂SO₄（9.75g、89.18mmol）および過硫酸アンモニウム（10.17g、44.59mmol）の水（70mL）およびDCM（70mL）中の混合物をN₂で0.5分間パージし、その後、混合物を25℃で18時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液を加入することにより混合物を停止させ、DCMで水層を抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）で精製することにより、104-2が得られた。

【0366】

工程2：0℃で104-2（560mg、2.78mmol）のMeOH（10mL）溶液に、NaBH₄（12.3mg、3.34mmol）を加入し、室温で反応混合物を2時間攪拌した。水を加入することにより混合物を停止させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、104-3が得られた。

【0367】

工程3：0℃で104-3（580mg、2.85mmol）のDCM（15mL）溶液に、DMF（21.0mg、0.29mmol）およびSOCl₂（509mg、4.28mmol）を加入し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。減圧で溶媒を除去し、104-4が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0368】

工程4：85℃で28-9（100mg、0.43mmol）、104-4（239mg、1.08mmol）、DIPEA（0.29mL、1.72mmol）およびNaI（129mg、0.86mmol）のMeCN（2mL）中の混合物を18時間攪拌した。混合物を濾過し、そして濃縮し、残渣を逆相HPLC（0.05% NH₄HCO₃水溶液／MeCN、5-95%）で精製することにより、104-5が得られた。

【0369】

工程5：104-5（80mg、0.19mmol）の1,2-ジクロロエタン（1mL）溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル（274.5mg、1.92mmol）を加入し、110℃で反応を96時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をTHFおよび水で希釈した。その後、70℃で混合物を3時間攪拌した。減圧で溶媒を除去し、104-

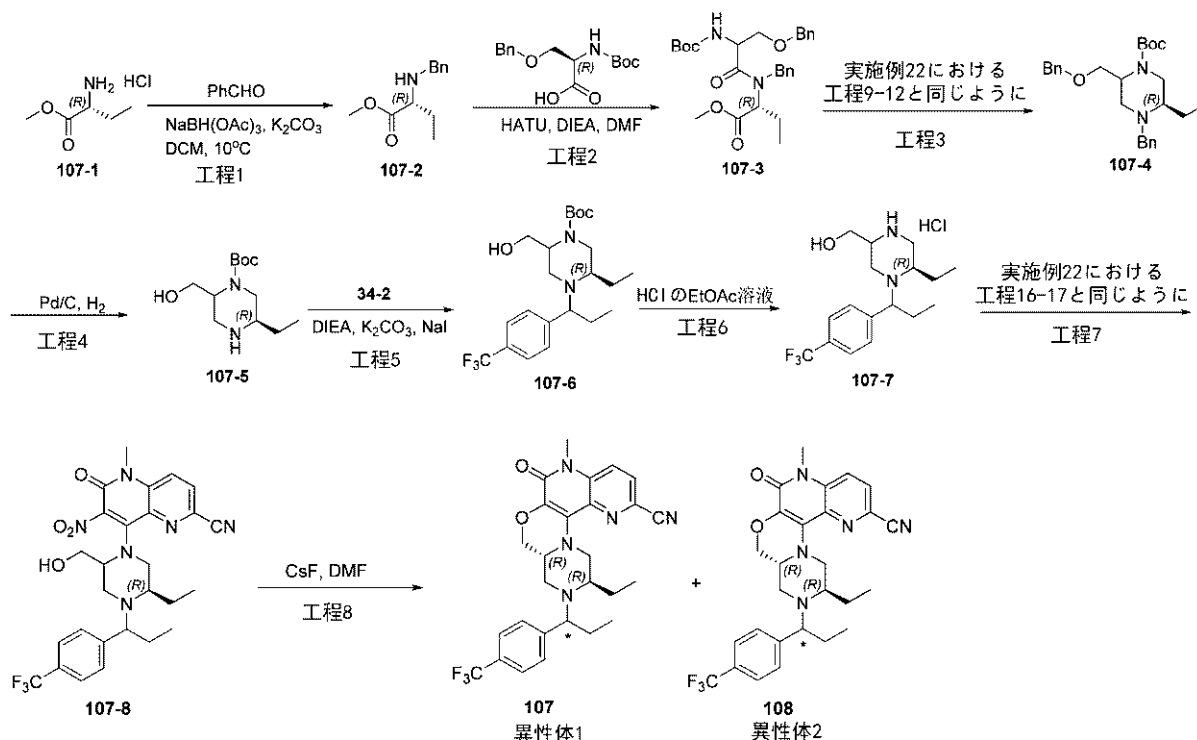
6 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0370】

工程6：実施例25における化合物84-3の合成工程に従って、化合物104-6から、化合物104を製造した。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 522$.
 4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49–9.46 (m, 1H), 8.92–8.87 (m, 1H), 8.56–8.51 (m, 1H), 8.42–8.37 (m, 1H), 7.73–7.67 (m, 1H), 7.30–7.23 (m, 1H), 5.94–5.83 (m, 0.5H), 5.45–5.23 (m, 0.5H), 5.21–4.74 (m, 1H), 3.64–3.47 (m, 1H), 3.46–3.40 (m, 0.5H), 3.30–3.07 (m, 0.5H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.56–2.55 (m, 1H), 2.30–2.23 (m, 1H), 2.14–2.08 (m, 6H), 2.00–1.82 (m, 3H), 1.70–1.35 (m, 4H), 1.03–0.94 (m, 3H), 0.72–0.58 (m, 6H)

10

実施例32 化合物107および108の合成



20

30

【0371】

工程1：攪拌しながら107-1 (500 g、3.27 mol) の乾燥DCM (5000 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (352 g、3.32 mol)、K₂CO₃ (494.9 g、3.58 mol) およびNa₂SO₄ (462 g、3.25 mol) を加入した。室温で反応混合物を6時間攪拌した。その後、氷浴条件下、30分間以内に混合物に、複数回分けて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1030 g、4.86 mol) を加入した。混合物を室温で16時間攪拌した。濾過により、固体を除去し、そして減圧で溶媒を除去した。酢酸エチルおよびHCl (1N) から残渣を単離した。酢酸エチルで混合物を抽出した。NaHCO₃ (aq) で水層のpH値を8.0まで調整し、乳白色水層を直ちに酢酸エチルで抽出した。塩水で合併された有機層を洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧で濃縮し、107-2 が得られた。

40

【0372】

工程2：107-2のDMF (3500 mL) 溶液に、DIPEA (885 mL、5.08 mol) およびHATU (966 g、2.54 mol) を加入し、0°Cで反応混合物

50

を10分間攪拌し、その後、(2R)-2-(ベンジルアミノ)ブタン酸メチル(351 g、1.69 mol)を反応混合物に加入した。室温で、得られた混合物を16時間攪拌した。酢酸エチルで反応混合物を希釈し、そして水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で有機層を乾燥し、濾過し、そして減圧で蒸発させ、107-3が得られた。

【0373】

工程3：実施例22における化合物67-14の合成工程に従って、化合物107-3から、化合物107-4を製造した。

【0374】

工程4：室温で攪拌しながら107-4(4.8 g、11.31 mmol)のイソプロパノール(150 mL)溶液に、Pd/C(10%、0.96 g、9.02 mmol)を加入し、得られた混合物を80℃ H_2 バルーンで15時間攪拌した。反応混合物をゼオライトパッドで濾過し、そしてろ液を濃縮し、107-5が得られた。

10

【0375】

工程5：107-5(1 g、3.89 mmol)、34-2(1.73 g、7.78 mmol)、NaI(1.2 g、7.78 mmol)、DIPEA(2.03 mL、11.66 mmol)および K_2CO_3 (6.1 g、44.2 mmol)の CH_3CN (15 mL)中の混合物を85℃で15時間攪拌した。20℃で別のDIPEA(2.03 mL、11.66 mmol)、NaI(1.2 g、7.78 mmol)および34-2(1.73 g、7.78 mmol)を反応混合物に加入した。得られた混合物を85℃かつ N_2 で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0から2/3)で精製することにより、107-6が得られた。

20

【0376】

工程6：室温で攪拌しながら107-6(4.57 g、10.09 mmol)のMeOH(20 mL)溶液に、HClの酢酸エチル(4 M、9.1 mL)溶液を滴下し、得られた混合物を25℃で15時間攪拌した。減圧で反応混合物を濃縮し、107-7が得られた。

【0377】

工程7：実施例22における化合物67-20の合成工程に従って、化合物107-7から、化合物107-8を製造した。

30

【0378】

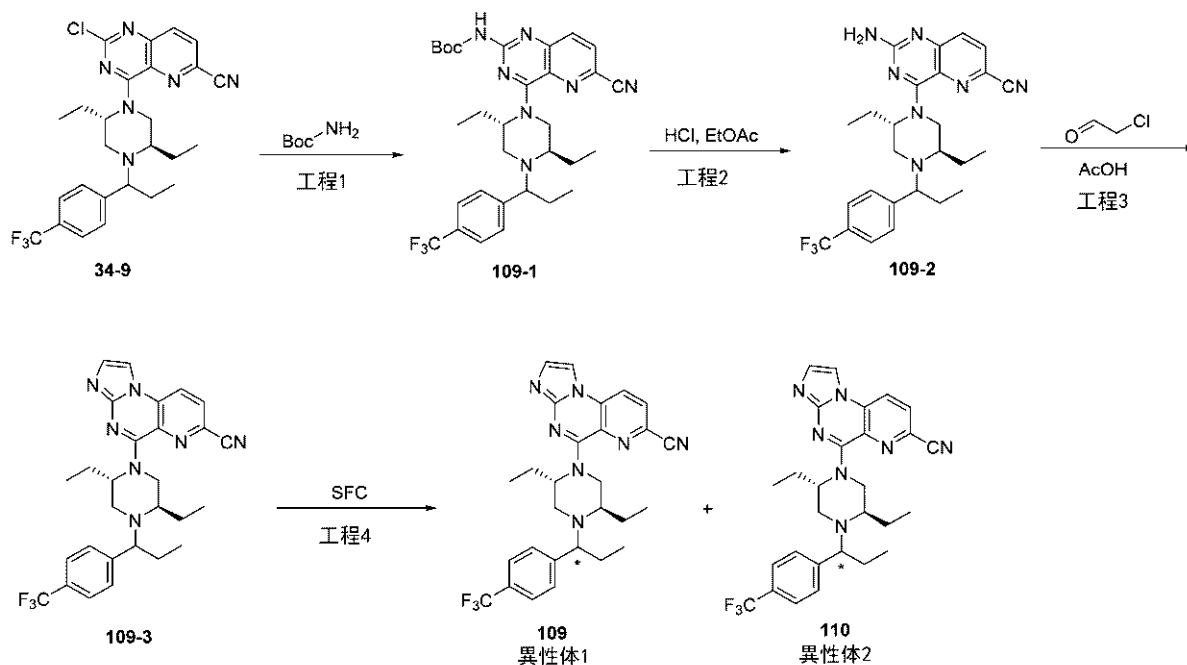
工程8：15℃で攪拌しながら107-8(350 mg、0.63 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、CsF(285.5 mg、1.88 mmol)を加入し、110℃で得られた混合物を15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0から0/1)で精製することにより、107(60 mg)および108(粗品、110 mg)が得られ、粗品108をさらに逆相HPLC(MeCN/水(0.5% FA):30/70)で精製することにより、0.33 FA塩であった純粋な108(44 mg)が得られた。107:LCMS(ESI, m/z):[M+H]⁺=512.4. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.04(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.89(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.69-7.62(m, 2H), 7.61-7.54(m, 2H), 4.36-4.25(m, 1H), 4.09-4.03(m, 1H), 4.02-3.92(m, 1H), 3.87-3.78(m, 1H), 3.79-3.70(m, 4H), 3.10-2.97(m, 2H), 2.96-2.85(m, 1H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.20-2.05(m, 1H), 1.98-1.85(m, 1H), 1.80-1.65(m, 2H), 1.22(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.72(t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -63.83(3F). 108:LCMS(ESI, m/z):[M+H]⁺=512.4. ¹H N

40

50

MR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ 8.01 (s, 0.33 H), 8.00–7.98 (m, 1H), 7.86–7.83 (m, 1H), 7.65–7.63 (m, 2H), 7.48–7.46 (m, 2H), 4.72–4.60 (m, 1H), 4.40–4.32 (m, 1H), 4.15–4.00 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.30–3.26 (m, 1H), 3.23–3.16 (m, 1H), 2.38–2.37 (m, 1H), 2.26–2.20 (m, 1H), 2.10–1.92 (m, 2H), 1.90–1.70 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ –63.91 (3F).

実施例33 化合物109および110の合成



10

20

30

【0379】

工程1：100℃かつN₂で34-9 (845mg、1.63mmol)、アミノギ酸tert-ブチル (287.2mg、2.45mmol)、Cs₂CO₃ (1.06g、3.27mmol) およびXantPhosPdG₂ (17.2mg、0.019mmol) のジオキサン (15mL) 溶液を6時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から3／1) で精製することにより、109-1が得られた。

【0380】

工程2：109-1 (660mg、1.1mmol) のDCM (8mL) 溶液に、HCl／酢酸エチル (6mL) を加入した。混合物を30℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、109-2が得られた。

40

【0381】

工程3：109-2 (611mg、1.23mmol)、2-クロロアセトアルデヒド (5mL、0.49mmol) およびAcOH (0.070mL、1.23mmol) のEtOH (12mL) 溶液を80℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を逆相HPLC (MeCN／水 (0.5% FA) : 5%–80%) で精製することにより、109-3が得られた。

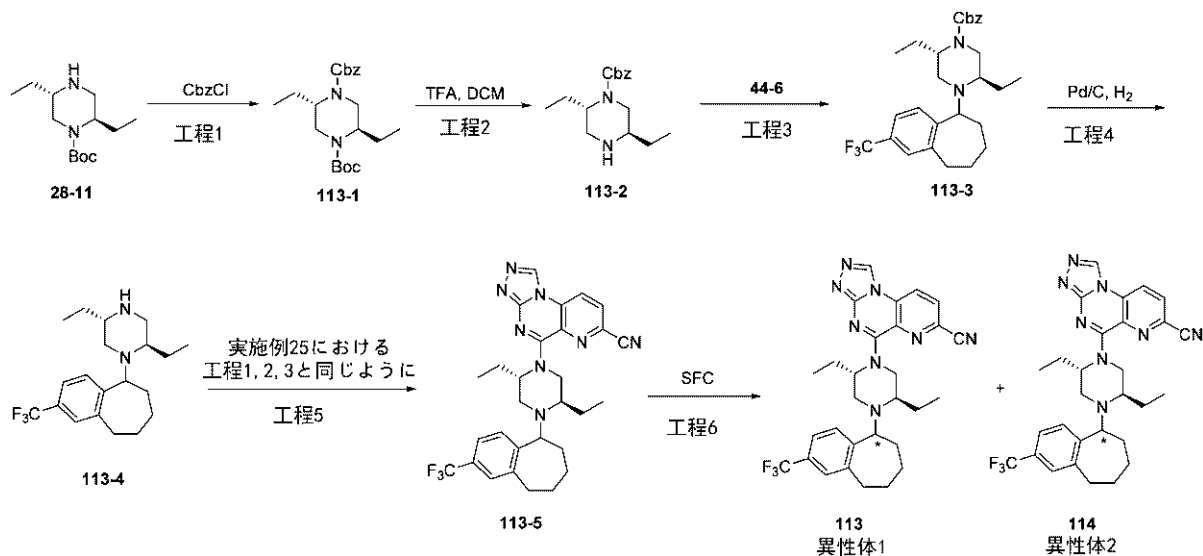
【0382】

工程4：分取型SFC (クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、25

50

0×30mm I.D.、5μm、エタノール／CO₂=40／60)で109-3(80mg)を精製することにより、109(42mg)および110(17mg)が得られた。109:SFC分析:100%ee;保持時間:1.393min;クロマトグラフィーカラム:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール(0.05%DEA);圧力:100bar;流速:2.5mL/min;LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=522.3;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ 8.84-8.82(d,J=8.8Hz,1H),8.47-8.45(d,J=8.8Hz,1H),8.184-8.181(d,J=1.2Hz,1H),7.75-7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.59-7.57(d,J=8.0Hz,2H),7.328-7.325(d,J=1.2Hz,1H),5.45-4.80(m,2H),3.73-3.54(m,1H),3.35-3.26(m,1H),3.01-2.91(m,1H),2.88-2.80(m,1H),2.36-2.31(m,1H),2.12-1.88(m,3H),1.67-1.39(m,3H),1.03-0.86(m,3H),0.71-0.52(m,6H).¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆,ppm)δ-60.66(3F).110:SFC分析:100%ee;保持時間:3.046min;クロマトグラフィーカラム:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール(0.05%DEA);圧力:100bar;流速:2.5mL/min;LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=522.4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ 8.86-8.84(d,J=8.8Hz,1H),8.49-8.47(d,J=8.8Hz,1H),8.26-8.14(m,1H),7.73-7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.60-7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.42-7.26(m,1H),5.75-4.55(m,2H),3.61-3.41(m,2H),3.22-3.02(m,1H),2.66-2.53(m,1H),2.27-2.12(m,1H),2.03-1.73(m,3H),1.69-1.36(m,3H),1.06-0.90(m,3H),0.71-0.49(m,6H).¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆,ppm)δ-60.67(3F).

実施例34 化合物113および114の合成



【0383】

工程1:28-11(3.0g、12.38mmol)のDCM(30mL)溶液に、

DIPEA (5.12 mL、30.95 mmol) およびクロロギ酸ベンジル (3.49 mL、24.76 mmol) を加入し、その後、反応混合物を 20℃ で 18 時間攪拌した。真空で反応物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出した。NaCl 水溶液で合併された有機層を洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 3/1) で精製することにより、113-1 が得られた。

【0384】

工程 2: 113-1 (4.5 g、11.98 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、TFA (6 mL、11.98 mmol) を加入し、20℃ で反応を 18 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を DCM で希釈し、そして NaHCO₃ 水溶液で中和した。DCM で混合物を抽出した。合併された有機層を濃縮し、113-2 が得られた。

10

【0385】

工程 3: 113-2 (500 mg、1.81 mmol) の MeCN (20 mL) 溶液に、DIPEA (0.6 mL、3.62 mmol)、NaI (543 mg、3.62 mmol) および 44-6 (900 mg、3.62 mmol) を加入し、かつ、80℃ で反応混合物を 24 時間攪拌した。真空で反応物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈した。酢酸エチルで混合物を抽出した。NaCl 水溶液で合併された有機層を洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 1/1) で精製することにより、113-3 が得られた。

20

【0386】

工程 4: N₂ で 113-4 (280 mg、0.57 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、Pd/C 10% (6.1 mg、0.057 mmol) を加入した。その後、25℃ H₂ 雰囲気中で反応を 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮して、113-4 が得られた。

【0387】

工程 5: 実施例 25 における化合物 84-3 の合成工程に従って、化合物 113-4 から、化合物 113-5 を製造した。

【0388】

工程 6: 分取型 SFC (クロマトグラフィーカラム: ChiralPak IG、250 × 30 mm I.D.、10 μm、MeOH (0.1% NH₃ · H₂O) / CO₂ = 40/60) で 113-5 (73 mg) を精製することにより、113 (34.8 mg) および 114 (7.68 mg) が得られた。113: SFC 分析: 95% ee; 保持時間: 5.52 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak IG、100 × 4.6 mm I.D.、3 μm、CO₂ 中のメタノール (0.05% DEA)、5 から 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 549.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.93-8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 6.18-4.42 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.69-3.40 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 3H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 3H), 0.68-0.51 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -60.77 (3F). 114: SFC 分析: 100% ee; 保持時間: 5.82 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak IG、100 × 4.6 mm I.D.、3 μm、CO₂ 中のメタノール (0.05% DEA)、5 から 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 549.4. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ 9.33 (s, 1H), 8.80-8.

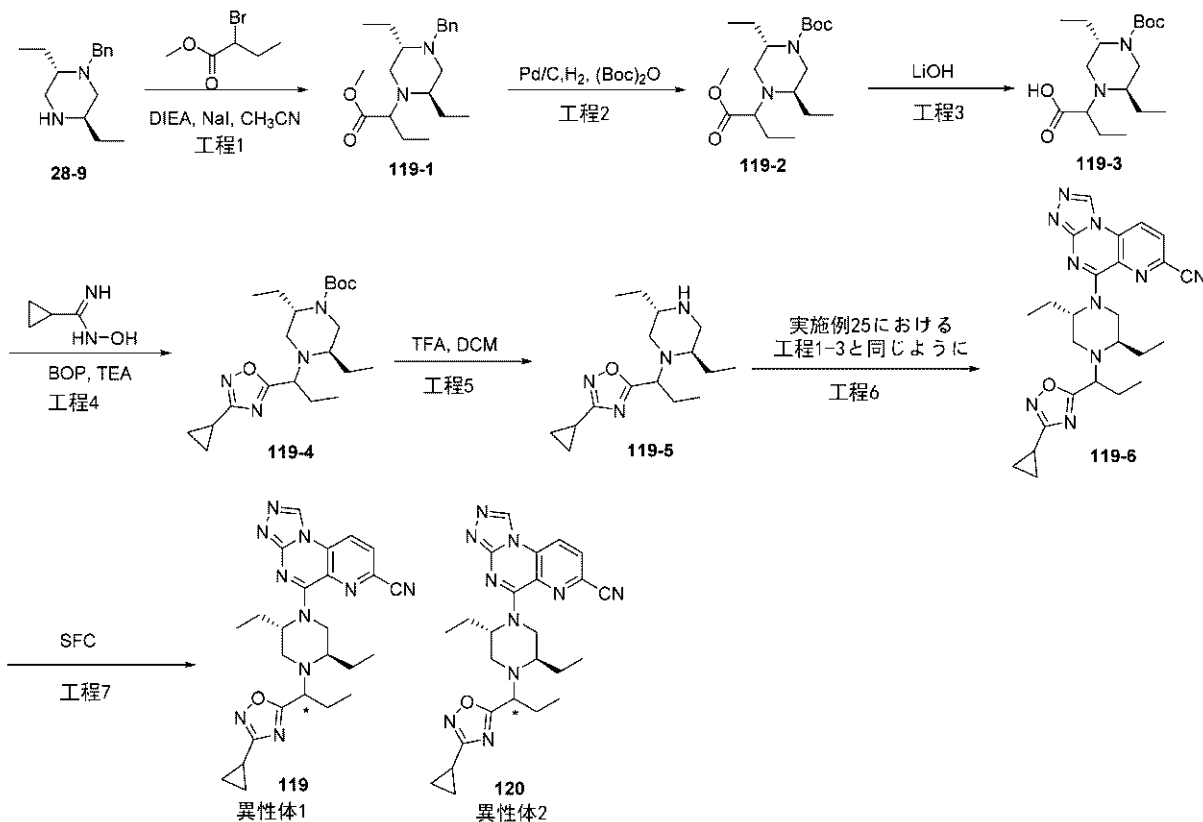
30

40

50

7.4 (m, 1H), 8.35–8.25 (m, 1H), 7.43–7.35 (m, 3H), 6.00–5.65 (m, 1H), 5.15–4.89 (m, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.73–3.63 (m, 1H), 3.06–3.00 (m, 1H), 2.78–2.67 (m, 2H), 2.36–2.03 (m, 6H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.67–1.50 (m, 3H), 1.44–1.29 (m, 2H), 1.16–1.08 (m, 3H), 0.68–0.51 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –63.91 (3F).

実施例 35 化合物 119 および 120 の合成



【0389】

工程 1：室温で 28-9 (3 g、12.91 mmol) および 2-ブロモブタン酸メチル (7.01 g、38.73 mmol) の MeCN (50 mL) 溶液に、DIEA (6.40 mL、38.73 mmol) および NaI (1.9 g、12.91 mmol) を加入した。その後、混合物を 80℃ で 12 時間加熱した。混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 10/1) で精製することにより、119-1 が得られた。

【0390】

工程 2：室温で 119-1 (3.4 g、10.23 mmol) のプロパー-2-オール (80 mL) 溶液に、(Boc) $_2$ O (3.05 mL、13.29 mmol) および Pd/C (10%、0.5 g、4.67 mmol) を加入した。その後、混合物を 30℃ H_2 バルーンで 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、そして真空でろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 6/1) で精製することにより、119-2 が得られた。

【0391】

工程 3：室温で 119-2 (3.0 g、8.76 mmol) の THF (30 mL) および水 (20 mL) 溶液に、LiOH (0.6 g、13.14 mmol) を加入した。その

後、混合物を30℃で12時間攪拌した。NaOH (1.1 g、26.28 mmol) を反応混合物に加入した。混合物を80℃で12時間加熱した。真空で溶媒を除去した。HCl (6 N) で残渣のpH値を3まで調整した。DCMで混合物を抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、ろ液を濃縮して、119-3が得られた。

【0392】

工程4：室温で、119-3 (2.7 g、8.22 mmol) およびN-ヒドロキシクロプロパンカルボキシミドアミド (0.82 g、8.22 mmol) のDMF (80 mL) 中の混合物に、BOP (10.9 g、24.66 mmol) およびトリエチルアミン (3.43 mL、24.66 mmol) を加入した。その後、混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後、90℃で4時間加熱した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/0から1/1) で精製することにより、119-4が得られた。

10

【0393】

工程5：室温で、119-4 (400 mg、1.02 mmol) のDCM (4 mL) 溶液に、TFA (4 mL) を加入した。その後、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、119-5が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0394】

工程6：実施例25における化合物84-3の合成工程に従って、化合物119-5から、化合物119-6を製造した。

20

【0395】

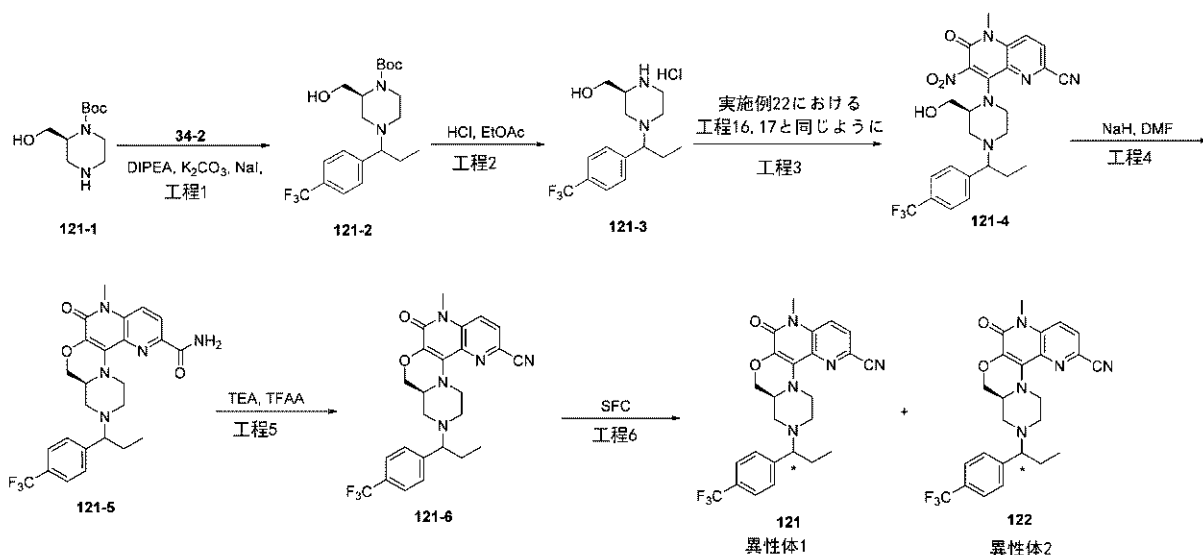
工程7：SFC (クロマトグラフィーカラム：ChiralCelOX、250×30 mm I.D.、10 μm、メタノール/CO₂=30/70) で119-6 (160 mg) を精製することにより、119 (97.92 mg) および120 (12.41 mg) がそれぞれ得られた。119：SFC分析：99.54% ee；保持時間：7.29 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCelOX, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, CO₂中40%のメタノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 487.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 9.49 (s, 1H), 8.93-8.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.58-8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.51-5.21 (m, 1H), 5.12-4.91 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.96-1.72 (m, 4H), 1.44-1.03 (m, 4H), 0.97-0.76 (m, 11H)；120：SFC分析：98.66% ee；保持時間：8.28 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCelOX, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, CO₂中40%のメタノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 487.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 9.50 (s, 1H), 8.92-8.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.6-8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38-7.18 (m, 1H), 5.25-4.90 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 3H), 0.92-0.79 (m, 11H)。

30

40

50

実施例 36 化合物 121 および 122 の合成



10

20

30

40

50

【0396】

工程 1：85℃で121-1（4g、18.49mmol）、34-2（5.35g、24.04mmol）、NaI（0.6g、3.69mmol）およびDIPEA（7.64mL、46.24mmol）のMeCN（30mL）溶液を12時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／1）で精製することにより、121-2が得られた。

【0397】

工程 2：15℃で121-2（2g、4.97mmol）のDCM（12mL）溶液に、HCl／酢酸エチル（6mL）を加入した。15℃で混合物を2時間攪拌した。混合物を濃縮して、121-3が得られた。

【0398】

工程 3：実施例 22 における化合物 67-20 の合成工程に従って、化合物 121-3 から、化合物 121-4 を製造した。

【0399】

工程 4：15℃で121-4（225mg、0.42mmol）のDMF（30mL）溶液に、NaH（50.9mg、2.12mmol）を加入した。混合物を110℃で16時間攪拌した。水を加入し反応を停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出した。有機相を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝1／0から10／1）で精製することにより、121-5が得られた。

【0400】

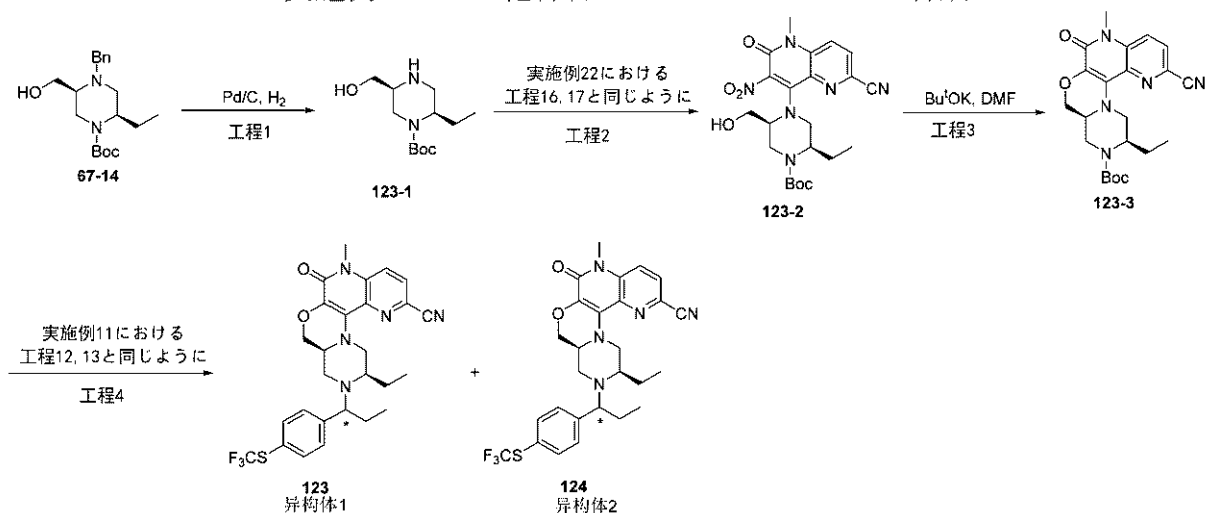
工程 5：0℃で121-5（130mg、0.26mmol）のTHF（6mL）溶液に、トリエチルアミン（0.072mL、0.52mmol）およびTFAA（0.14mL、1.04mmol）を加入した。混合物を15℃で48時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮した。残渣を逆相HPLC（0.5% TFA水溶液／MeCN、5-70%）で精製することにより、121-6が得られた。

【0401】

工程 6：SFC（クロマトグラフィーカラム：ChiralCelOD、250×30mm I.D.、5μm、エタノール／CO₂＝30／70）で121-6（70mg）を精製することにより、121（18mg）および122（5mg）がそれぞれ得られた。121：SFC分析：100% ee；保持時間：2.69 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCelOD、150×4.6mm I.D.、3μm、CO₂

中 40%のエタノール (0.05%DEA) ; 圧力: 100 bar ; 流速: 2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 484.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.13–8.00 (m, 2H), 7.78–7.66 (m, 2H), 7.58–7.42 (m, 2H), 4.80–4.50 (m, 1H), 4.34–4.20 (m, 1H), 4.12–3.96 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.34–3.23 (m, 2H), 2.84–2.70 (m, 2H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.22–2.10 (m, 1H), 2.03–1.88 (m, 1H), 1.83–1.68 (m, 1H), 0.73 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –60.73 (3F); 122: SFC分析: 99.34% ee; 保持時間: 3.16 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Cell OD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, CO₂中 40%のエタノール (0.05%DEA) ; 圧力: 100 bar ; 流速: 2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 484.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 8.11–7.97 (m, 2H), 7.78–7.66 (m, 2H), 7.56–7.42 (m, 2H), 4.65–4.35 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 1H), 4.16–4.02 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.51–3.40 (m, 1H), 3.33–3.25 (m, 2H), 2.92–2.76 (m, 1H), 2.70–2.57 (m, 1H), 2.34–2.20 (m, 2H), 2.02–1.89 (m, 1H), 1.80–1.66 (m, 1H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –60.75 (3F).

実施例 37 化合物 123 および 124 の合成



【0402】

工程 1: 25℃で攪拌しながら 67-14 (2 g、5.98 mmol) のイソプロパノール (35 mL) 溶液に、Pd/C (10%、0.5 g、0.470 mmol) を加入し、得られた混合物を 50℃ H₂ バルーンで 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮して、123-1 が得られた。

【0403】

工程 2: 実施例 22 における化合物 67-20 の合成工程に従って、化合物 123-1 から、化合物 123-2 を製造した。

【0404】

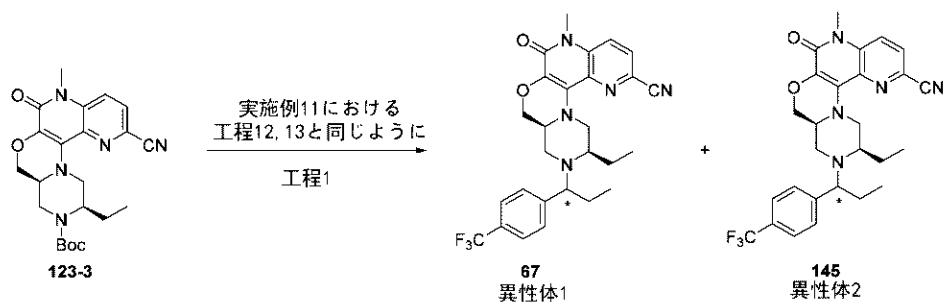
工程 3: 15℃で攪拌しながら 123-2 (140 mg、0.3 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (99.7 mg、0.89 mmol)

を加入し、得られた混合物を 110℃で 20 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 0／1）で精製することにより、123-3 が得られた。

【0405】

工程 4：実施例 11 における化合物 28-15 の合成工程に従って、化合物 123-3 から、化合物 123 および 124 を製造した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 0／1）により生成物が得られた。123：LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 544.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.71-7.69 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.53-7.51 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 3H), 0.59-0.52 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -42.17 (3F). 124：LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 544.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.05 (s, 2H), 7.72-7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.50-7.48 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 3H), 0.75-0.61 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -42.31 (3F).

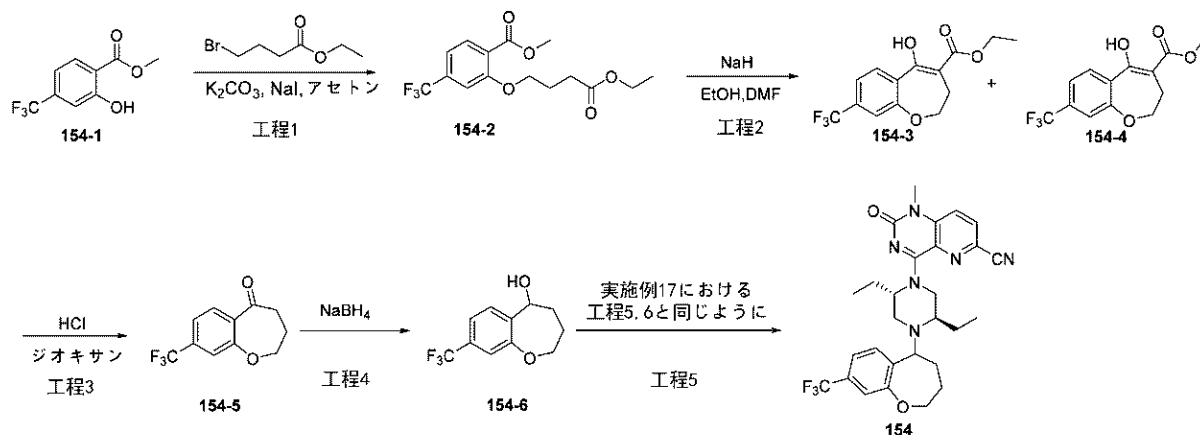
実施例 38 化合物 145 の合成



【0406】

工程 1：実施例 11 における化合物 28-15 の合成工程に従って、化合物 123-3 から、化合物 67 および 145 を製造した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 0／1）により生成物が得られた。145：LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 512.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.08-8.04 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.65 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD, ppm) δ -63.86 (3F).

実施例 39 化合物 154 の合成



10

20

30

40

50

【0407】

工程 1：154-1 のアセトン溶液（200 mL）に、4-ブロモブタン酸エチル（10.63 g、54.51 mmol）、 K_2CO_3 （9.4 g、68.14 mmol）および NaI（1.0 g、6.81 mmol）を加入し、70℃で反応混合物を 18 時間撹拌した。混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 4／1）で精製することにより、154-2 が得られた。

【0408】

工程 2：154-2（13.7 g、40.98 mmol）の DMF（300 mL）溶液に、 C_2H_5OH （2.5 mL、42.82 mmol）および NaH（3.8 g、94.26 mmol）を加入し、室温で混合物を 18 時間撹拌した。その後、反応混合物を 100℃まで 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、HCl で停止させた。真空で混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 1／1）で精製することにより、154-3 および 154-4 が得られた。

【0409】

工程 3：154-3（3.3 g、10.92 mmol）および 154-4（3.3 g、11.45 mmol）のジオキサン（100 mL）の混合物に、HCl（25 mL、10.92 mmol）を加入し、100℃で反応を 18 時間撹拌した。混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、そして $NaHCO_3$ 水溶液で中和した。有機層を単離し、そして NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 3／2）で精製することにより、154-5 が得られた。

【0410】

工程 4：154-5（4.5 g、19.55 mmol）の CH_3OH （40 mL）溶液に、 $NaBH_4$ （813.5 mg、21.5 mmol）を加入し、そして 0℃で反応を 18 時間撹拌した。反応を NH_4Cl 水溶液で停止させ、そして真空濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、そして NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 3／2）で精製することにより、154-6 が得られた。

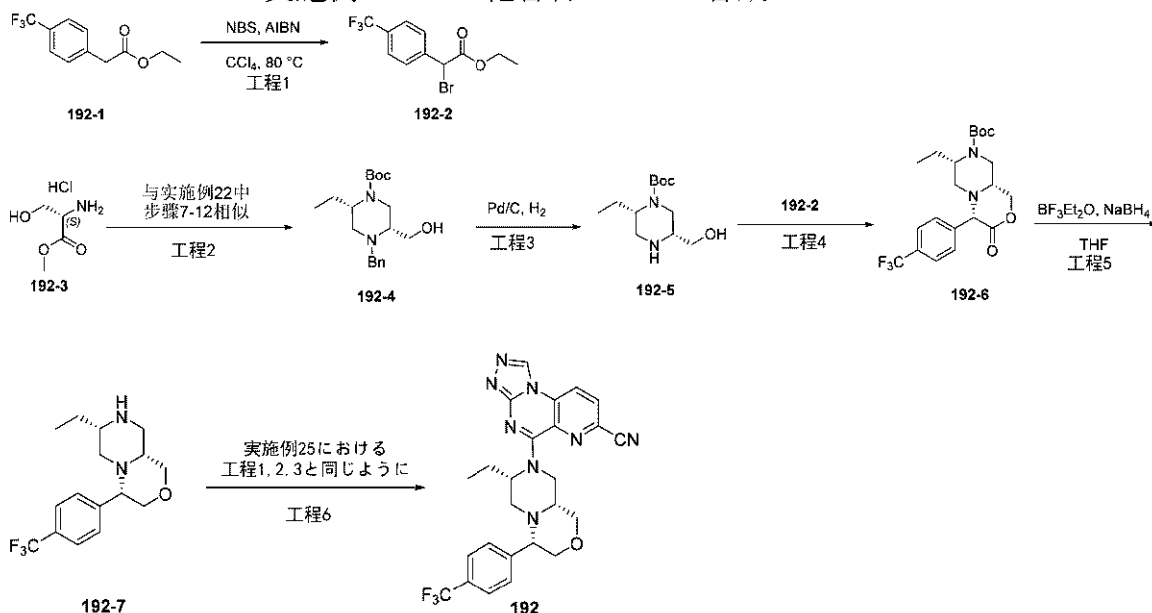
【0411】

工程 5：実施例 17 における化合物 44-7 の合成工程に従って、化合物 154-6 か

ら、化合物154を製造した。逆相HPLC（アセトニトリル／H₂O：5%～95%）により生成物が得られた、154が得られた。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺ = 541.3；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃，ppm）δ 7.88–7.77（m，1H），7.62–7.54（m，1H），7.43–7.33（m，1H），7.30–7.26（m，2H），6.23–5.74（m，1H），5.63–5.32（m，1H），5.32–5.03（m，1H），4.45–3.93（m，2H），3.88–3.67（m，2H），3.60–3.53（m，3H），3.40–2.91（m，1H），2.86–2.76（m，1H），2.70–2.31（m，2H），2.24–2.13（m，2H），2.02–1.87（m，2H），1.45–1.37（m，2H），1.08–0.91（m，3H），0.83–0.47（m，3H）。¹⁹F NMR（376 MHz，CDCl₃，ppm）δ –62.52（3F）。

10

実施例40 化合物192の合成



20

30

【0412】

工程1：192-1（6g、25.84mmol）、NBS（5.1g、28.42mmol）およびAIBN（0.4g、2.584mmol）のCCl₄（60mL）溶液を80℃ N₂で15時間攪拌した。真空中で反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から3／1）で精製することにより、192-2が得られた。

【0413】

工程2：実施例22における化合物67-14の合成工程に従って、化合物192-3から、化合物192-4を製造した。

40

【0414】

工程3：25℃で攪拌しながら192-4（3.6g、10.76mmol）のイソプロパノール（50mL）溶液に、Pd/C（10%、0.72g）を加入し、得られた混合物を50℃ H₂バルーンで15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮して、192-5が得られた。

【0415】

工程4：25℃で攪拌しながら192-2（3.02g、9.72mmol）、192-5（2.5g、9.72mmol）およびNaI（0.15g、1.0mmol）のCH₃CN（50mL）溶液に、DIPEA（8.47mL、48.60mmol）を加入

50

し、得られた混合物を 95℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 1／1）で精製することにより、192-6 が得られた。

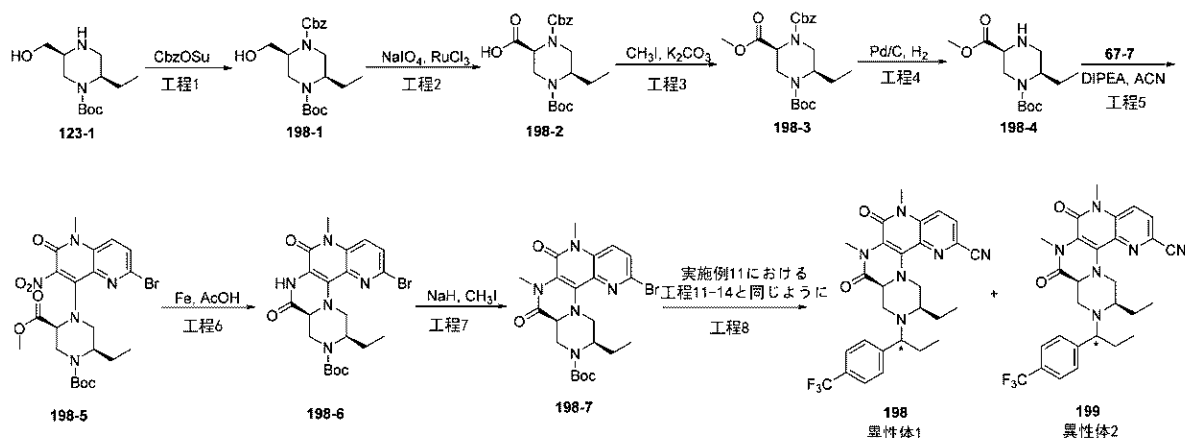
【0416】

工程 5：0-10℃ N₂ で攪拌しながら NaBH₄（132.4 mg、3.50 mmol）の THF（3 mL）溶液に、192-6（500 mg、1.17 mmol）の THF（6 mL）冷溶液および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（2.9 mL、1.17 mmol）を滴下した。加入した後、反応混合物を 90℃で 4.5 時間攪拌した。冷却された HCl 溶液を加入することにより反応を停止させた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／メタノール＝1／0 から 5／1）で精製することにより、192-7 が得られた。

【0417】

工程 6：実施例 25 における化合物 84-3 の合成工程に従って、化合物 192-7 から、化合物 192 を製造した。逆相 HPLC（0-60% アセトニトリル水溶液）により生成物が得られ、192（77 mg）が得られた。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 509.2；¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, ppm）δ 9.36（s, 1H），8.82-8.76（m, 1H），8.32-8.28（m, 1H），7.72-7.59（m, 4H），5.47（s, 1H），4.85-4.61（m, 1H），4.01-3.87（m, 1H），3.82-3.73（m, 1H），3.60-3.48（m, 2H），3.448-3.40（m, 1H），3.13（s, 1H），2.73（t, J = 10.0 Hz, 2H），2.34-2.02（m, 3H），0.88（t, J = 7.5 Hz, 3H）。¹⁹F NMR（376 MHz, CD₃OD, ppm）δ -64.02（3F）。

実施例 41 化合物 198 および 199 の合成



【0418】

工程 1：攪拌しながら 123-1（7.5 g、30.7 mmol）の THF（50 mL）および水（50 mL）溶液に、NaHCO₃（7.7 g、92.09 mmol）および CbzOSu（8.4 g、33.76 mmol）を加入した。反応混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。減圧で溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0 から 3／1）で精製することにより、198-1 が得られた。

【0419】

工程 2：NaIO₄（9.9 g、46.3 mmol）を水（50 mL）および CH₃CN／炭酸ジメチル（40 mL、1：1）に溶解し、その後、塩化ルテニウム（III）三水合物（60.5 mg、0.23 mmol）混合物に加入し、その後、0℃で 1 分間以

内に198-1 (8.76 g、23.15 mmol) のCH₃CN／炭酸ジメチル (60 ml、1:1) 溶液を加入した。溶液を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。塩水で合併された有機物を洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。混合物を濾過し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチルとNaHCO₃水溶液との間に分配させた。各層を単離し、かつ、酢酸エチルで水層を抽出した。2M HClで水層pH=3まで調整し、直ちに酢酸エチルで水層を抽出した。塩水で合併された有機層を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧で濃縮し、198-2が得られた。

【0420】

工程3：攪拌しながら198-2 (6.4 g、16.31 mmol) のCH₃CN (120 mL) 溶液に、K₂CO₃ (3.4 g、24.46 mmol) およびCH₃I (3.5 g、24.46 mmol) を加入した。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配させた。単離された有機層を塩水で洗浄し、そして無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=1/0から5/1) で精製することにより、198-3が得られた。

10

【0421】

工程4：攪拌しながら198-3 (5.76 g、14.17 mmol) のプロパー2-オール (50 mL) 溶液に、Pd/C (10%、0.8 g) を加入した。反応混合物を25℃ H₂で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、プロパー2-オールで洗浄し、減圧蒸発させ、198-4の圧力が得られた。

20

【0422】

工程5：67-7 (4.4 g、13.81 mmol)、198-4 (3.76 g、13.81 mmol) およびDIEA (6.85 mL、41.44 mmol) のCH₃CN (50 mL) 中の混合物を85℃で3時間攪拌した。減圧で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=1/0から3/1) で精製することにより、198-5が得られた。

【0423】

工程6：25℃で攪拌しながら198-5 (6.9 g、12.45 mmol) のAcOH (70 mL) 溶液に、Fe (2.4 g、43.56 mmol) を加入した。得られた懸濁液を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮した。CH₂Cl₂に残渣を懸濁し、そして溶液pH=8まで調整するように、NaHCO₃水溶液を加入した。混合物を濾過した。各相を単離し、そしてCH₂Cl₂で水相を洗浄した。塩水で合併された有機抽出物を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=1/0から1/1) で精製することにより、198-6が得られた。

30

【0424】

工程7：198-6 (300 mg、0.61 mmol)、K₂CO₃ (168.4 mg、1.22 mmol) およびCH₃I (864.8 mg、6.09 mmol) のCH₃CN (5 mL) 中の混合物を70℃で18時間攪拌した。減圧で溶媒を除去し、残渣をC18逆相カラム (CH₃CN／H₂O (0.05% TFA)、5-95%) で精製することにより、198-7が得られた。

40

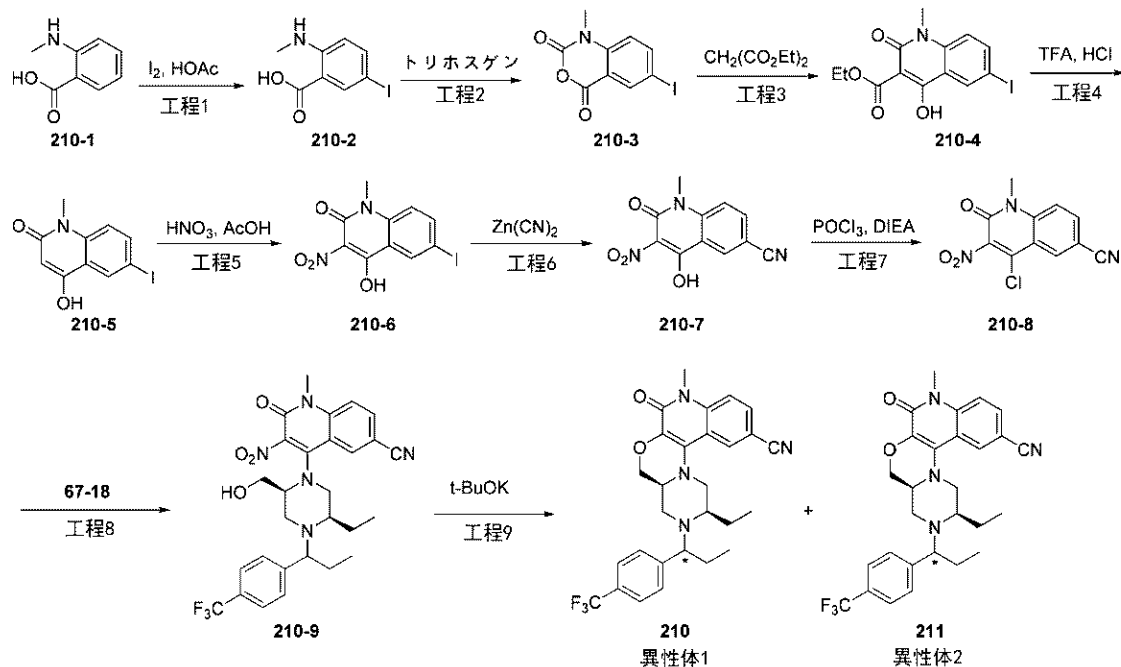
【0425】

工程8：実施例11における化合物28および29の合成工程に従って、化合物198-7から、化合物198および199を製造した。SFC (クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、250×30 mm、10 μm、エタノール (0.1% NH₃ H₂O)／超臨界CO₂=25/75) により生成物が得られた：198 (9.5 mg) および199 (11.5 mg)。198：LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺=539.4；SFC分析：100% ee；保持時間：1.341 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、150×4.6 mm、3 μm、CO₂中4

50

0%のエタノール(0.05%DEA);圧力:100 bar;流速:2.5 mL/min. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.18–8.12 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.17–5.04 (m, 1H), 3.78–3.68 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.09–3.01 (m, 1H), 2.94–2.76 (m, 2H), 1.94–1.83 (m, 1H), 1.69–1.47 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.62 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60.69 (3F). LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 539.4$; SFC分析: 99.48% ee; 保持時間: 1.603 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Pak AD, 150×4.6mm, 3 μ m, CO₂中40%のエタノール(0.05%DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.18–8.06 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.03–3.93 (m, 1H), 3.90–3.83 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42–3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.70–2.62 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.77–1.61 (m, 2H), 1.51–1.43 (m, 1H), 0.85–0.75 (m, 6H); ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60.77 (3F).

実施例42 化合物210および211の合成



【0426】

工程1: 10分間以内に攪拌しながら210-1(10g、66.16mmol)のAcOH(60mL)および水(120mL)の溶液に、ヨウ素(16.8g、66.16mmol)を加入した。反応混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を回収し、そして真空中で乾燥して、210-2が得られた。

【0427】

工程2: 25℃で攪拌しながら210-2(12.1g、43.67mmol)のジオ

キサン（120 mL）溶液に、トリホスゲン（7.1 g、24.02 mmol）を加入し、得られた混合物を100℃で15時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮して、210-3が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0428】

工程3：室温で攪拌しながらNaH（1.8 g、45.89 mmol）をマロン酸ジエチル（27.28 mL、180.56 mmol）およびDMF（240 mL）の混合物に加入した。210-3（12 g、37.62 mmol）およびDMF（240 mL）の混合物を当該溶液に滴下し、120℃で混合物を4時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を水（1 L）およびHCl（30%、200 mL）に加入、攪拌し、そして混合物を濾過した。固体を回収し、そして乾燥して、210-4が得られた。

10

【0429】

工程4：100℃で210-4エチルエステル（12 g、32.16 mmol）のTFA（95 mL）およびHCl（95 mL）溶液を16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして濾過した。大量の水で濾過ケーキを洗浄し、そして減圧で乾燥して、210-5が得られた。

【0430】

工程5：25℃で攪拌しながら210-5（3 g、9.96 mmol）のAcOH（26 mL）溶液に、HNO₃（1.6 mL、2.46 mmol）を加入し、得られた混合物を80℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を25℃まで冷却し、そして水で希釈し、10分間攪拌した後、得られた固体を濾過し、そして乾燥して、210-6が得られた。

20

【0431】

工程6：室温で、攪拌しながら210-6（2.7 g、7.80 mmol）およびZn（CN）₂（2.7 g、23.41 mmol）のDMF（40 mL）溶液に、Pd（PPh₃）₄（0.9 g、0.78 mmol）を加入し、得られた混合物を110℃ N₂で36時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製することにより（0-20% CH₃CNの水溶液（0.5% FA））、210-7が得られた。

【0432】

工程7：室温で攪拌しながら210-7（700 mg、2.86 mmol）のトルエン（15 mL）溶液に、DIPEA（2.98 mL、17.13 mmol）およびPOCl₃（1.33 mL、14.28 mmol）を加入し、得られた混合物を110℃ N₂で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から0／1）で精製することにより、210-8が得られた。

30

【0433】

工程8：室温で攪拌しながら67-18（680 mg、1.76 mmol）のCH₃CN（20 mL）溶液に、DIPEA（3.07 mL、17.63 mmol）および210-8（820.4 mg、2.65 mmol）を加入し、得られた混合物を85℃ N₂で5時間攪拌した。減圧で反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／2）で精製することにより、210-9が得られた。

40

【0434】

工程9：室温で攪拌しながら10-9（320 mg、0.57 mmol）のNMP（9 mL）溶液に、一括してt-BuOK（193.2 mg、1.72 mmol）を加入し、120℃で得られた混合物を18時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／3）、およびカラムクロマトグラフィー（0-60%の石油エーテル中の酢酸エチル溶離）で精製することにより、210（8.56 mg）および211（22.04 mg）が得られた。210：LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝511.2

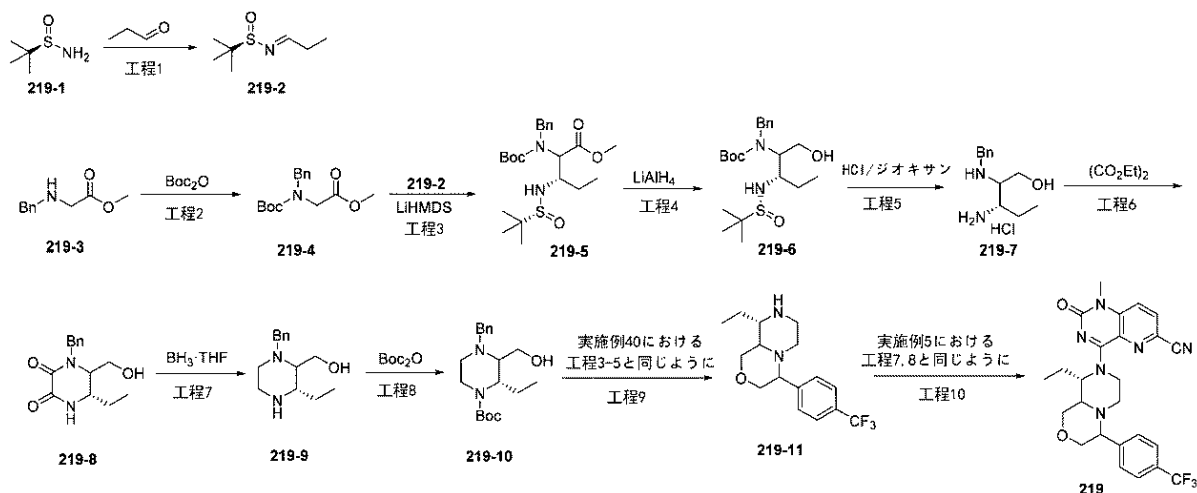
50

. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.97 (s, 1H), 7.62–7.52 (m, 3H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 1H), 4.20 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.90–3.81 (m, 1H), 3.80–3.73 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.34–3.28 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 2H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.81–2.72 (m, 1H), 2.51–2.42 (dd, 1H), 1.87–1.71 (m, 2H), 1.68–1.54 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ -62.39 (3F). 211: LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511$. 2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.95–7.86 (m, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.32–7.27 (m, 3H), 4.55 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.25–4.18 (m, 1H), 3.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.71–3.64 (m, 3H), 3.27–3.21 (m, 1H), 3.16–3.04 (m, 1H), 3.01–2.92 (m, 1H), 2.77–2.64 (m, 1H), 2.57–2.42 (m, 2H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.80–1.64 (m, 3H), 0.93–0.77 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ -62.46 (3F).

10

実施例43 化合物219の合成

20



30

【0435】

工程1：室温でプロピアルデヒド (4 g、68.87 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、(R) - (2-メチルプロパー-2-イル) (オキソ) - λ 4-スルホアミド (10.0 g、82.65 mmol) および $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (47.1 g、206.61 mmol) を加入した。その後、混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、そして水で停止させた。混合物を濾過し、真空下でろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 5/1) で精製することにより、219-2 が得られた。

40

【0436】

工程2：室温で 219-3 (6.6 g、36.83 mmol)、 Boc_2O (12.69 mL、55.24 mmol) およびトリエチルアミン (15.36 mL、110.48 mmol) の DCM (100 mL) 中の混合物を 2 時間攪拌した。混合物に水を加入し、その後、DCM で混合物を抽出した。 Na_2SO_4 で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 1/1) で精製することにより、219-4 が得られた。

50

【0437】

工程3：-78℃で219-4（4 g、14.32 mmol）のTHF（60 mL）溶液に、LiHMDS（1 M、14.32 mL）を加入した。混合物を-78℃で30分間攪拌し、219-2（2.31 g、14.32 mmol）を加入した。その後、混合物を-78℃で30分間攪拌した。飽和NH₄Cl溶液で混合物を停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出した。Na₂SO₄で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そして真空でろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／2）で精製することにより、219-5が得られた。

【0438】

工程4：0℃で219-5（6 g、13.62 mmol）のTHF（60 mL）溶液に、LiAlH₄（0.8 g、20.43 mmol）を加入した。その後、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。水で、NaOH（15%）および水で混合物を停止させた。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／2）で精製することにより、219-6が得られた。

10

【0439】

工程5：室温で219-6（2.26 g、5.48 mmol）のジオキサン（10 mL）溶液に、HCl／ジオキサン（40 mL）を加入した。その後、混合物を室温で1時間攪拌した。真空で混合物を濃縮し、219-7が得られた。

【0440】

工程6：室温で219-7（1141 mg、粗品）および2-エトキシ-2-オキソ酢酸エチル（1.6 g、10.95 mmol）のDCM（6 mL）およびメタノール（24 mL）中の混合物に、CH₃ONa（1183.6 mg、21.91 mmol）を加入した。その後、混合物を室温で12時間攪拌し、60℃で2時間攪拌した。真空で混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／メタノール＝1／0から5／1）で精製することにより、219-8が得られた。

20

【0441】

工程7：室温で219-8（1.0 g、3.81 mmol）のTHF（8 mL）溶液に、ボランテトラヒドロフラン（22.87 mL、22.87 mmol）を加入した。その後、混合物を80℃で1時間加熱した。メタノールおよびHClで混合物を停止させた。真空で当該混合物を濃縮して、219-9が得られた。

30

【0442】

工程8：室温で219-9（893 mg、粗品）のTHF（10 mL）および水（10 mL）溶液に、NaHCO₃（3201.4 mg、38.11 mmol）および（BOC）₂O（1.05 mL、4.57 mmol）を加入した。その後、室温で混合物を30分間攪拌した。混合物に水を加入し、そして酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして真空でろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から5／1）で精製することにより、219-10が得られた。

【0443】

工程9：実施例40における化合物192-7の合成工程に従って、化合物219-10から、化合物219-11を製造した。

40

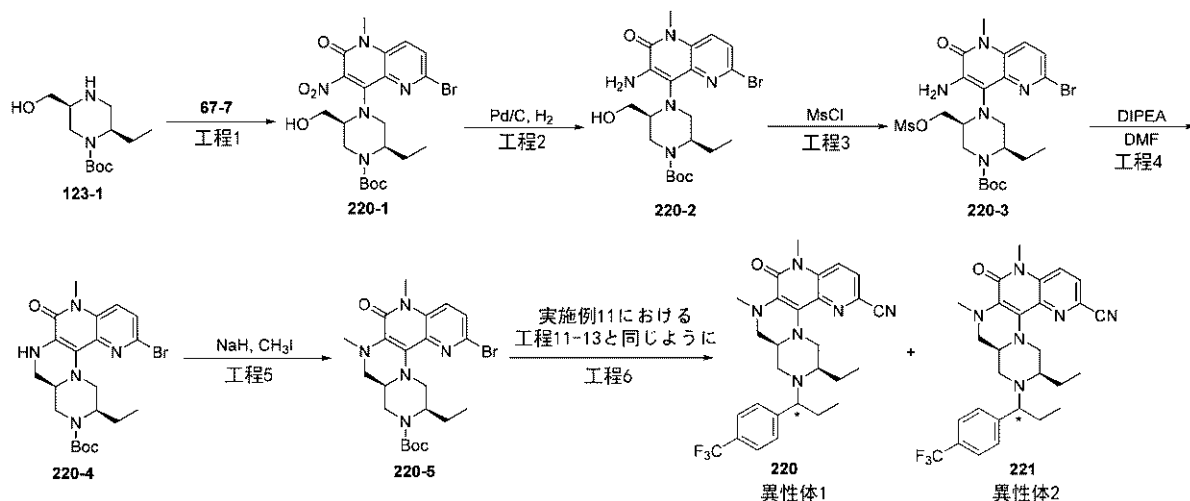
【0444】

工程10：実施例5における化合物5の合成工程に従って、化合物219-11から、化合物219（26 mg）を製造した。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 499.2；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, ppm）δ 8.30-8.19（m, 1H），8.05-7.97（m, 1H），7.77-7.64（m, 4H），5.85-5.32（m, 1H），5.24-4.56（m, 1H），3.96-3.66（m, 2H），3.58-3.47（m, 1H），3.45（s, 3H），3.40-3.34（m, 1H），3.31-3.24（m, 1H），3.16-3.06（

50

m, 1 H), 2.78–2.54 (m, 2 H), 2.37–2.20 (m, 1 H), 2.10–1.99 (m, 1 H), 1.74–1.57 (m, 1 H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60.88–60.90 (3 F).

実施例44化合物220および221の合成



10

20

【0445】

工程1：67-7 (4 g、12.56 mmol)、123-1 (3.07 g、12.56 mmol) および DIPEA (4.9 g、37.68 mmol) の MeCN (40 mL) の混合物を 85℃ で 3 時間攪拌した。減圧で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / DCM = 1 / 3) で精製することにより、220-1 が得られた。

【0446】

工程2：攪拌しながら 220-1 (3.79 g、7.2 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に、5% Pt / C (0.7 g、3.6 mmol) を加入した。反応混合物を 25℃ H₂ で 18 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧蒸発させ、220-2 が得られた。

30

【0447】

工程3：0℃ で 220-2 (3.57 g、7.19 mmol) およびトリエチルアミン (4 mL、28.77 mmol) の CH₂Cl₂ (30 mL) 溶液に、MsCl (1.6 g、14.38 mmol) を加入した。その後、反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌し、減圧で溶媒を除去し、220-3 が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0448】

工程4：220-3 (4.13 g、粗品) の DMF (30 mL) 溶液に、DIPEA (1.9 g、14.38 mmol) を加入した。その後、反応物を 120℃ で 5 時間攪拌した。反応物を C18 逆相カラム (MeCN / H₂O (0.05% TFA)、5–95%) で精製することにより、220-4 が得られた。

40

【0449】

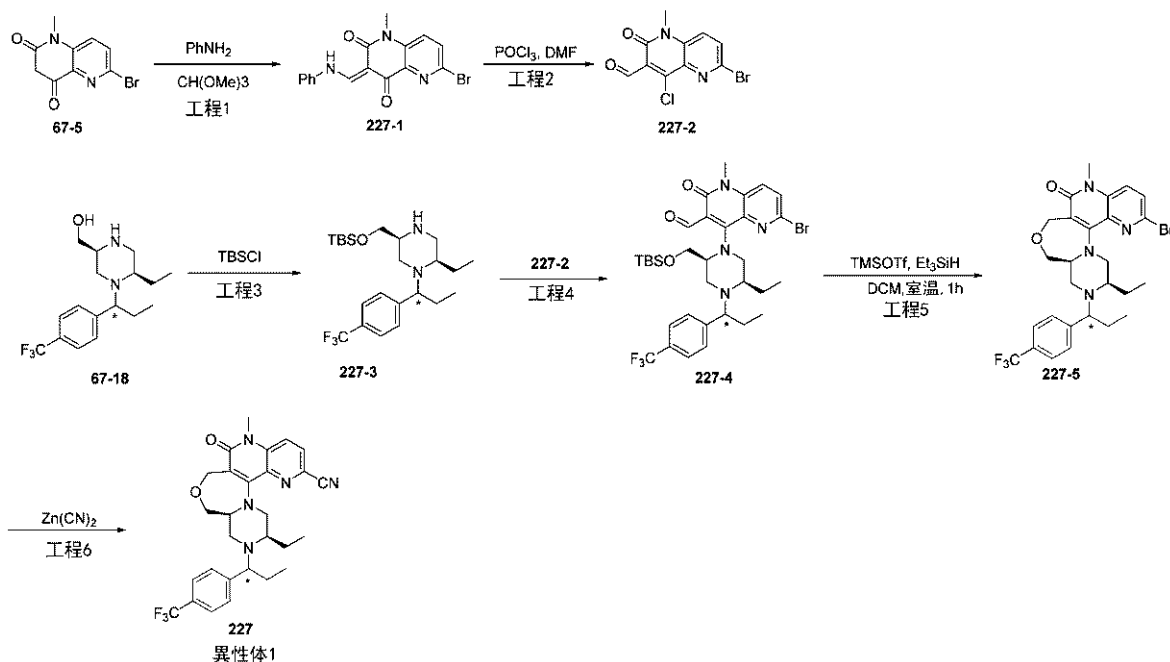
工程5：0℃ で 220-4 (1.0 g、2.09 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液に、NaH (334.5 mg、8.36 mmol) を加入し、0℃ N₂ でさらに混合物を 30 分間攪拌した。その後、CH₃I (890.1 mg、6.27 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下し、25℃ で混合物を 1 時間攪拌した。0℃ で水で反応を停止させた。混合物を酢酸エチルと水との間に分配させ、水層を酢酸エチルで抽出した。塩水で合併された有機層を洗浄した。有機相を単離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、220-5 が得られた。

50

【0450】

工程6：実施例11における化合物28-15の合成工程に従って、化合物220-5から、化合物220および221を製造した。C18逆相カラム（MeCN/H₂O（0.05%TFA）、5-95%）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/DCM=1/1）、製品220（14mg）および221（17mg）が得られた。220：LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺=525.3。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄，ppm）：δ 8.01（d，J = 8.7 Hz，1H），7.87（d，J = 8.7 Hz，1H），7.65（d，J = 8.1 Hz，2H），7.60（d，J = 8.1 Hz，2H），5.33-5.24（m，1H），3.68（s，3H），3.67-3.61（m，1H），3.21-3.10（m，2H），3.07-2.98（m，1H），2.86-2.77（m，4H），2.75-2.67（m，1H），2.42-2.36（m，2H），2.13-1.98（m，2H），1.72-1.60（m，2H），1.29-1.23（m，3H），0.67（t，J = 7.3 Hz，3H）；¹⁹F NMR（376 MHz，メタノール-d₄，ppm）：δ -63.83（3F）。221：LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺=525.3。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄，ppm）：δ 7.97（d，J = 8.7 Hz，1H），7.81（d，J = 8.7 Hz，1H），7.66（d，J = 8.1 Hz，2H），7.57（d，J = 8.1 Hz，2H），4.84-4.79（m，1H），3.82-3.74（m，1H），3.68（s，3H），3.29-3.24（m，1H），3.09-2.96（m，3H），2.94-2.86（m，4H），2.66-2.57（m，1H），2.52-2.45（m，1H），2.13-1.93（m，2H），1.72-1.63（m，2H），0.92（t，J = 7.4 Hz，3H），0.71（t，J = 7.3 Hz，3H）；¹⁹F NMR（376 MHz，メタノール-d₄，ppm）：δ -63.86（3F）。

実施例45 化合物227の合成



【0451】

工程1：67-5（50g、196.08mmol）、アニリン（50g、537.63mmol）およびオルトギ酸トリメチル（56.3g、530.53mmol）のエチレングリコール（400mL）中の混合物を攪拌しながら、70℃まで加熱した。温度を

170℃まで上昇させ、その後、170℃で2時間保持した。冷却後、濾過し、固体を回収し、そしてEtOHで洗浄し、55～60℃で乾燥し、227-1が得られた。

【0452】

工程2：227-1 (63 g、175.88 mmol) の無水DMF (400 mL) 溶液に、ゆっくりと、POCl₃ (42 g、273.94 mmol) を加入し、そして混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を氷水 (3.2 L) に傾倒し、そして濾過し、沈殿物を回収した後、55～60℃で乾燥し、227-2が得られた。

【0453】

工程3：67-18 (150 mg、0.45 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、1H-イミダゾール (494.5 mg、7.26 mmol)、DMAP (5.5 mg、0.045 mmol) およびTBSCl (136.9 mg、0.91 mmol) を加入した。反応混合物を25℃ N₂で4時間攪拌した。反応物をDCMと水との間に分配させ。塩水で単離された有機層を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。減圧で溶媒を蒸発させ、227-3が得られた。

【0454】

工程4：227-2 (140 mg、0.46 mmol)、227-3 (206.5 mg、206.5 mg、粗品)、Na₂CO₃ (98.4 mg、0.93 mmol) のTHF (4 mL) 中の混合物を75℃で3時間攪拌した。減圧で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／1) で精製することにより、227-4が得られた。

【0455】

工程5：-78℃で227-4 (200 mg、0.28 mmol) およびTMSOTf (62.6 mg、0.28 mmol) のDCM (25 mL) 溶液に、Et₃SiH (65.5 mg、0.56 mmol) を加入した。混合物を25℃で3時間攪拌した。水を加入することにより反応を停止させ、そしてDCMで水層を抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、227-5が得られた。

【0456】

工程6：227-5 (250 mg、0.43 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、Zn (CN)₂ (152.0 mg、1.29 mmol)、Zn (8.5 mg、0.13 mmol) およびビス [トリス (2-メチルプロパー-2-イル) ホスフィン] パラジウム (0) (22.0 mg、0.043 mmol) を加入した。反応混合物を85℃ N₂で3時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をC18逆相カラム (MeCN／H₂O (0.05% NH₃・H₂O)、5-95%) で精製することにより、227 (53 mg) が得られた。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 526.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.11-8.00 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ -60.79 (3F) .

10

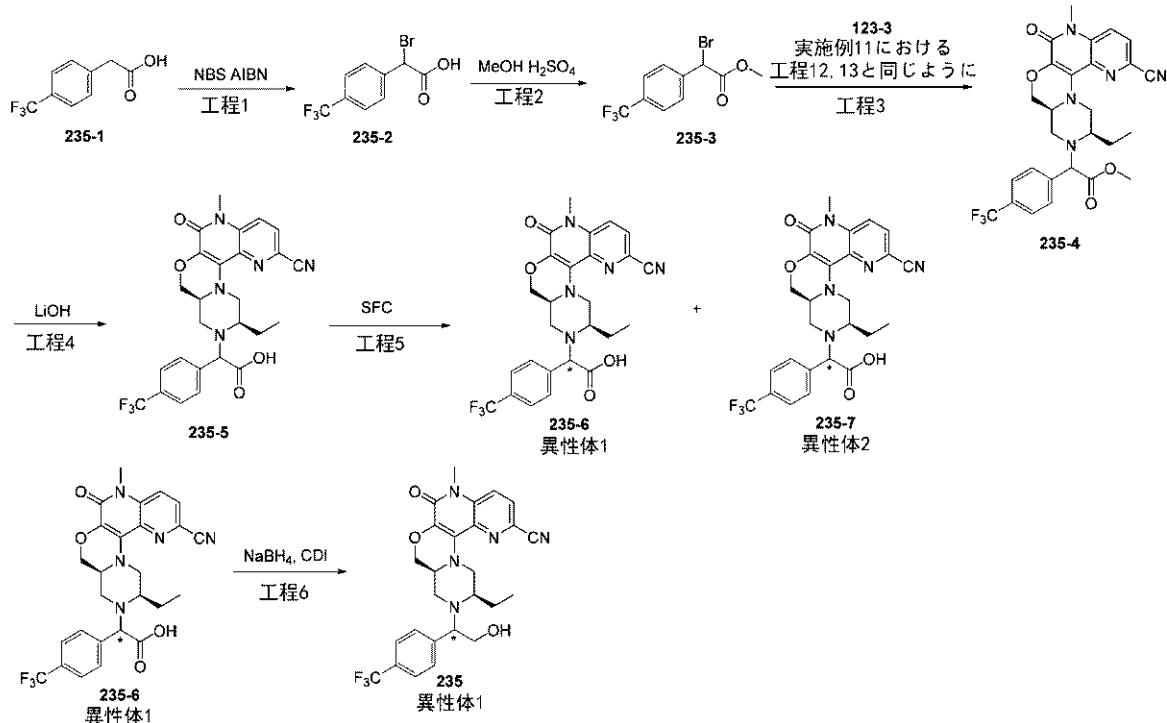
20

30

40

50

実施例 4 6 化合物 2 3 5 の合成



10

20

【0457】

工程1：235-1（5 g、24.49 mmol）のCCl₄（50 mL）溶液に、NBS（4.8 g、26.94 mmol）およびAIBN（0.4 g、2.45 mmol）を加入した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、そして真空濃縮した。残渣をC18クロマトグラフィーカラムで精製し、そして（アセトニトリル水溶液（0.1% FA）、0-70%、50%で25分間保持）でストリッピングし、235-2が得られた。

30

【0458】

工程2：235-2（500 mg、1.77 mmol）のMeOH（10 mL）溶液に、H₂SO₄（0.1 mL）を加入した。85℃で反応混合物を18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃で希釈した。有機層を単離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／2）で精製することにより、235-3が得られた。

【0459】

工程3：実施例11における化合物28-15の合成工程に従って、化合物235-3および123-3から、化合物235-4を製造した。

40

【0460】

工程4：235-4（300 mg、0.55 mmol）のTHF（3 mL）および水（0.5 mL）溶液に、LiOH（232.5 mg、5.54 mmol）を加入した。反応混合物を0℃ N₂で一晩攪拌した。粗品を逆相HPLC（0.1% TFA水溶液／MeCN、0-70%）で精製することにより、235-5が得られた。

【0461】

工程5：SFC（クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OD、250×30 mm I.D.、10 μm、メタノール／超臨界CO₂＝50／50）で235-5（37 mg）を精製することにより、235-6（15 mg）および235-7（8 mg）が得られた。235-6：SFC分析：100% ee；保持時間：6.129 min；ク

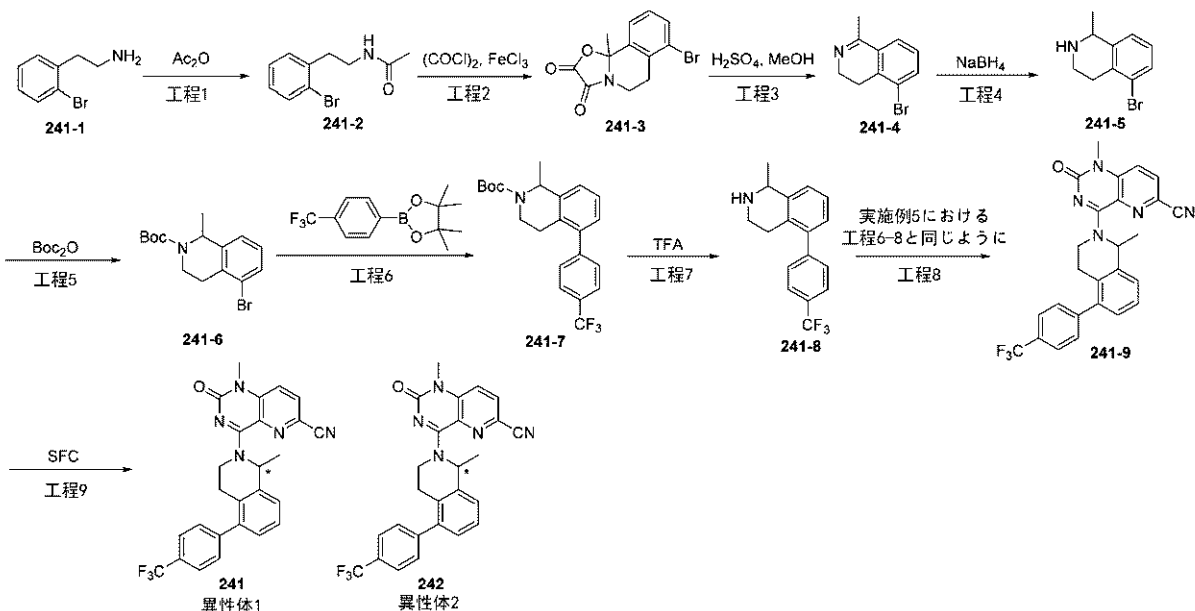
50

ロマトグラフィーカラム：ChiralCel OD、100×4.6mm I.D.、3 μm、CO₂中40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。235-7：SFC分析：100% ee；保持時間：8.821 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OD、100×4.6mm I.D.、3 μm、CO₂中40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。

【0462】

工程6：235-6（20 mg、0.038 mmol）のTHF（2 mL）溶液に、CDI（15.4 mg、0.095 mmol）を加入し、60℃で反応混合物を18時間攪拌した。NaBH₄（3.6 mg、0.095 mmol）を加入し、そして室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウムで希釈した。有機層を単離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、真空濃縮した。残渣を逆相HPLC（MeCN水溶液（0.1% NH₄HCO₃）、保持50%）で精製することにより、235（3 mg）が得られた。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 514.2. ¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄, ppm）δ 8.05（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.91（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.67-7.52（m, 4H）, 5.46（d, J = 15.2 Hz, 1H）, 4.17（d, J = 11.0 Hz, 1H）, 3.93-3.81（m, 4H）, 3.71（s, 3H）, 3.57-3.46（m, 1H）, 3.29-3.19（m, 1H）, 3.15-3.05（m, 1H）, 2.59-2.48（m, 2H）, 1.95-1.82（m, 1H）, 1.75-1.63（m, 1H）, 1.10（t, J = 7.4 Hz, 3H）。¹⁹F NMR（376 MHz, メタノール-d₄, ppm）δ -63.88（3F）。

実施例47 化合物241および242の合成



【0463】

工程1：241-1（10 g、49.98 mmol）のDCM（100 mL）溶液に、酢酸無水物（5.63 mL、59.97 mmol）およびトリエチルアミン（13.89 mL、99.96 mmol）を加入し、その後、室温で反応混合物を2時間攪拌した。水で反応を停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出した。有機層を合併し、そしてNaHCO₃で洗浄した。Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／1）で精製することにより、241-2が得られた。

【0464】

工程2：攪拌しながら241-2（9.4 g、38.82 mmol）のDCM（100 mL）溶液に、塩化オキサリル（3.94 mL、46.59 mmol）を加入した。混合物を室温まで加熱し、そして1時間攪拌し、その後、FeCl₃（12.6 g、77.65 mmol）を加入し、室温で24時間攪拌した。1M HClで反応を停止させた。DCMで混合物を抽出した。有機層を合併し、そしてNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、241-3が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0465】

工程3：241-3（10 g、粗品）のMeOH（100 mL）溶液に、H₂SO₄（25 mL）を加入した。反応混合物を65℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、NH₃・H₂Oで反応混合物を停止させた。DCMで混合物を抽出した。Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、241-4が得られ、そのまま次の工程に用いた。

10

【0466】

工程4：241-4（5.5 g、粗品）のEtOH（20 mL）溶液に、複数回分けて、NaBH₄（0.84 g、22.10 mmol）を加入した。0℃で2時間攪拌した後、HCl（15 mL、5 M）を加入し、そして室温で混合物を16時間攪拌した。溶媒を除去し、EtOHを残渣に加入し、その後、0℃でNH₃・H₂Oを加入することにより反応を停止させた。DCMで混合物を抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、241-5が得られ、そのまま次の工程に用いた。

20

【0467】

工程5：0℃で攪拌しながら241-5（5 g、粗品）のDCM（10 mL）溶液に、TEA（9.22 mL、66.33 mmol）および（BOC）₂O（4.32 mL、18.8 mmol）を加入した。室温で反応混合物を16時間攪拌した。水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から4／1）で精製することにより、241-6が得られた。

【0468】

工程6：241-6（2 g、6.13 mmol）のDMF（4 mL）および水（1 mL）の溶液に、K₂CO₃（3.4 g、24.52 mmol）およびPd（PPh₃）₂Cl₂（0.5 g、0.61 mmol）を加入した。その後、反応混合物を80℃で24時間攪拌した。室温まで冷却した後、水で反応を停止させた。DCMで混合物を抽出した。Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、241-7が得られた。

30

【0469】

工程7：241-7（2.6 g、6.64 mmol）のDCM（21 mL）溶液に、TFA（7 mL）を加入した。その後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、241-8が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0470】

工程8：実施例5における化合物5の合成工程に従って、化合物241-8から、化合物241-9を製造した。

40

【0471】

工程9：SFC（クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、250×30 mm、10 μm、エタノール／超臨界CO₂＝35／65）で241-9（100 mg）を精製することにより、241（25 mg）および242（28 mg）がそれぞれ得られた。241：SFC分析：100% ee；保持時間：1.637 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD 150×4.6 mm I.D.，3 μm，CO₂中40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝476.4.¹H

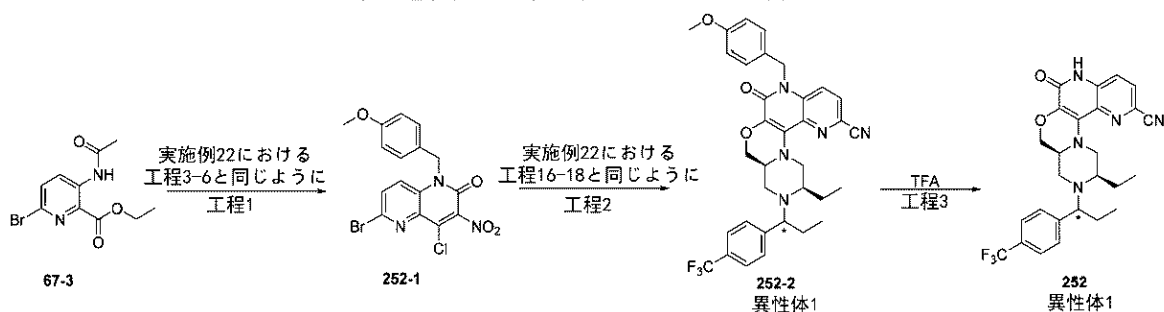
50

NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.13–8.03 (m, 1H), 8.01–7.90 (m, 1H), 7.80–7.70 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 2H), 7.42–7.20 (m, 2H), 7.15–7.05 (m, 1H), 6.78–6.65 (m, 0.5H), 6.21–6.11 (m, 0.5H), 5.61–5.50 (m, 0.5H), 4.86–4.75 (m, 0.5H), 3.82–3.71 (m, 0.5H), 3.58 (s, 3H), 3.51–3.40 (m, 0.5H), 3.22–3.02 (m, 1H), 2.78–2.55 (m, 1H), 1.91–1.60 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –60.87 (3F). 242: SFC分析: 99.56% ee; 保持時間: 2.105 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralpak AD 150×4.6 mm I.D., 3 μm , CO_2 中40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H] $^+$ = 476.4. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.13–8.03 (m, 1H), 8.01–7.90 (m, 1H), 7.79–7.69 (m, 2H), 7.53–7.42 (m, 2H), 7.45–7.20 (m, 2H), 7.15–7.05 (m, 1H), 6.76–6.65 (m, 0.5H), 6.21–6.09 (m, 0.5H), 5.60–5.50 (m, 0.5H), 4.86–4.76 (m, 0.5H), 3.82–3.75 (m, 0.5H), 3.58 (s, 3H), 3.50–3.39 (m, 0.5H), 3.22–3.02 (m, 1H), 2.78–2.54 (m, 1H), 1.93–1.60 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –60.87 (3F).

10

20

実施例48化合物252の合成



30

【0472】

工程1: 実施例22における化合物67-7の合成工程に従って、化合物67-3から、化合物252-1を製造した。

【0473】

工程2: 実施例22における化合物67の合成工程に従って、化合物252-1から、化合物252-2を製造した。

【0474】

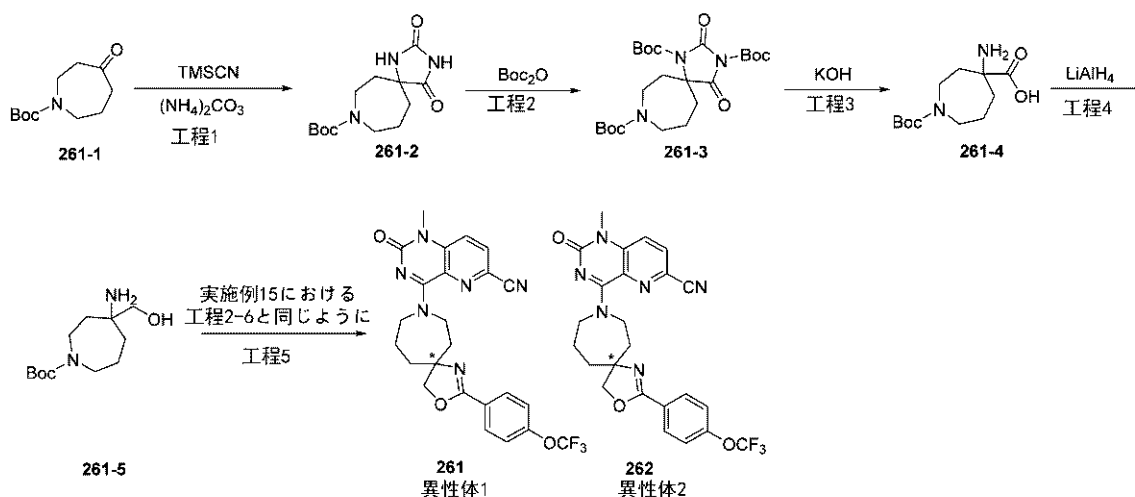
工程3: 攪拌しながら252-2 (5 mg、0.008 mmol) のTFA (1.5 mL) 溶液を70°C N_2 で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をC18逆相カラム (MeCN/ H_2O (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 5–95%) で精製することにより、252 (3 mg) が得られた。LCMS (ESI, m/z): [M+H] $^+$ = 498.2. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.30–5.20 (m, 1H), 4.48–4.35 (m, 1H), 4.12–4.03 (m, 1H), 3.81–3.72 (m, 1H), 3.68–3.57 (m, 1H), 3.19–3.12 (m, 1H), 3.10–3.03 (m, 1H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.55–2.45 (m, 1H), 2.11–2.02 (m

40

50

, 1 H), 1.79–1.60 (m, 3 H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –63.87 (3 F).

実施例49化合物261および262の合成



10

20

【0475】

工程1：室温で261-1 (2 g、9.38 mmol) のEtOH (20 mL) 溶液に、TMSCN (1.76 mL、14.07 mmol) および $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (4.5 g、46.89 mmol) を加入した。その後、混合物を60℃で6時間攪拌した。真空中で混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 1/0 から 6/1) で精製することにより、261-2 が得られた。

【0476】

工程2：室温で261-2 (1.7 g、6.0 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に、 Boc_2O (5.51 mL、24.0 mmol)、DMAP (0.1 g、1.20 mmol) およびトリエチルアミン (2.50 mL、18.0 mmol) を加入した。その後、混合物を室温で2時間攪拌した。水で混合物を洗浄し、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、そして濃縮して、261-3 が得られ、そのまま次の工程に用いた。

30

【0477】

工程3：261-3 (2.8 g、粗品) のTHF (30 mL) および水 (10 mL) 溶液に、KOH (9.7 g、172.88 mmol) を加入した。その後、混合物を室温で3時間攪拌した。真空中で混合物を濃縮した。残渣を逆相HPLC (57% MeCNの水溶液) で精製することにより、261-4 が得られた。

【0478】

工程4：0℃ N_2 で LiAlH_4 (161.6 mg、4.26 mmol) のTHF (15 mL) 溶液を0.5時間攪拌した。その後、261-4 (550 mg、2.13 mmol) を加入し、そして25℃で16時間攪拌した。混合物をTHFで希釈し、飽和 Na_2SO_4 で停止させ、濾過し、そしてろ液を濃縮し、261-5 が得られ、そのまま次の工程に用いた。

40

【0479】

工程5：実施例15における化合物36の合成工程に従って、化合物261-5から、化合物261および262を製造した。生成物を逆相HPLC (80% アセトニトリルの水溶液) およびSFC (クロマトグラフィーカラム: Chiralpak IG、250 × 30 mm I.D.、10 μm ; CO_2 中30%のエタノール、流速: 150 mL/min、背圧: 100 bar) で精製することにより、261 (8 mg) および262 (8 mg) が得られた。261: SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.666 min

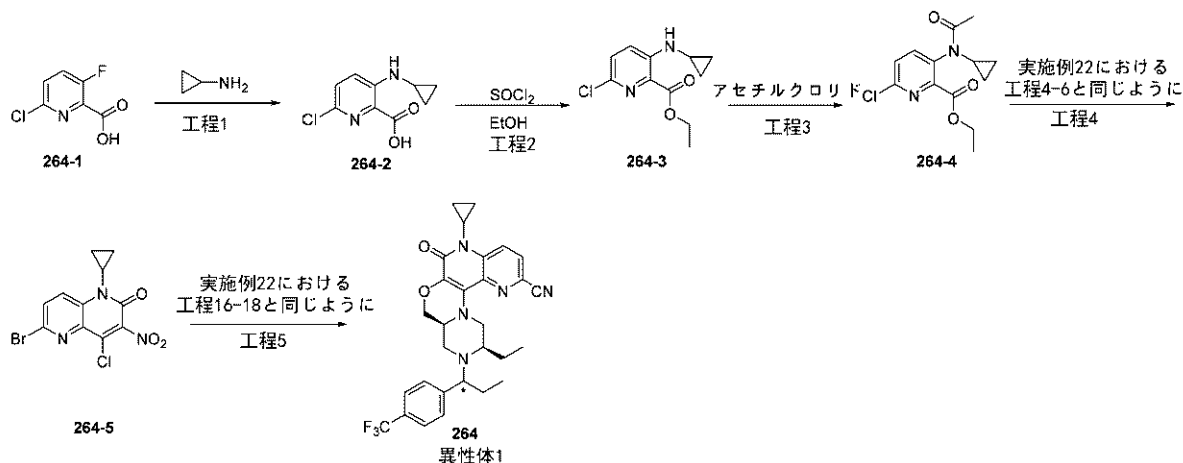
50

；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, CO₂中40%のエタノール(0.05% DEA)、圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 499.2；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.66–4.40 (m, 2H), 4.36–4.23 (m, 2H), 4.23–3.93 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.38–2.12 (m, 3H), 2.07–1.80 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ -59.37 (3F). 262：SFC分析：98.98% ee；保持時間：3.100 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, CO₂中40%のエタノール(0.05% DEA)、圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 499.2；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.11–8.03 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.64–4.39 (m, 2H), 4.35–4.24 (m, 2H), 4.24–3.92 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.39–2.11 (m, 3H), 2.07–1.79 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ -59.37 (3F).

10

20

実施例50 化合物264の合成



30

【0480】

工程1：264-1 (3 g、17.09 mmol) およびシクロ丙アミン (7.5 mL、108.23 mmol) のジオキサン (9 mL) 溶液を密封管に85℃で10時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水に溶解した。2M HCl混合物のpH値を5まで調整し、酢酸エチルで混合物を抽出した。有機相Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、264-2が得られた。

40

【0481】

工程2：0℃で264-2 (3.62 g、粗品) のEtOH (30 mL) 溶液に、SOCl₂ (6.18 mL、85.12 mmol) を加入した。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水に溶解し、酢酸エチルで混合物を抽出した。水で有機相を洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 4/1) で精製することにより、264-3が得られた。

【0482】

工程3：0℃で264-3 (1.38 g、5.73 mmol) のDCE (10 mL) 溶

50

液に、アセチルクロリド（1.63 mL、22.93 mmol）を加入した。混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を水で停止させ、酢酸エチルで抽出した。合併された有機相を水で洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／20）で精製することにより、264-4が得られた。

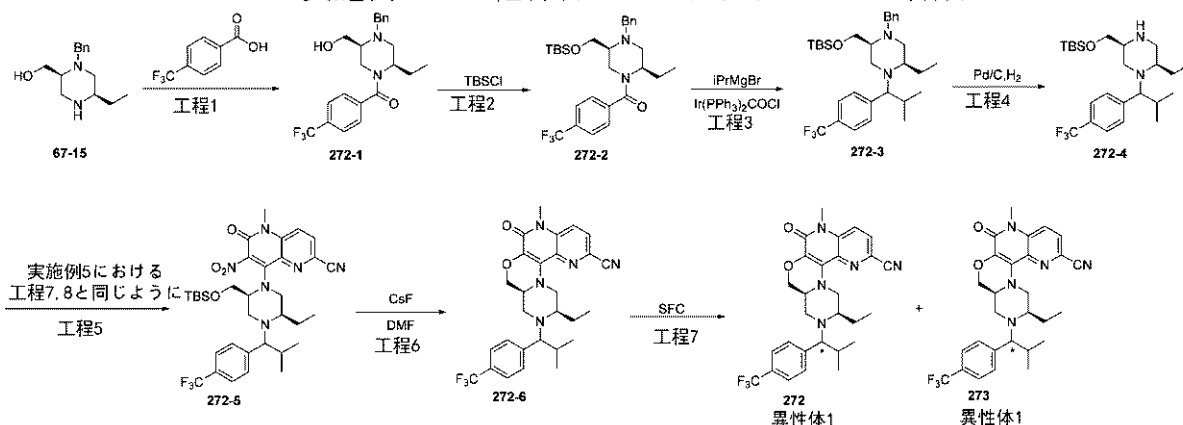
【0483】

工程4：実施例22における化合物67-7の合成工程に従って、化合物264-4から、化合物264-5を製造した。

【0484】

工程5：実施例22における化合物67の合成工程に従って、化合物264-5から、化合物264（29 mg）を製造した。LCMS： m/z 538.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 , ppm） δ 8.28（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 8.03（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 7.72（d, J = 8.0 Hz, 2H）, 7.56（d, J = 8.0 Hz, 2H）, 4.74-4.62（m, 1H）, 4.42-4.34（m, 1H）, 4.00-3.90（m, 1H）, 3.81-3.73（m, 1H）, 3.41-3.36（m, 1H）, 3.06-2.87（m, 3H）, 2.63-2.54（m, 1H）, 2.40-2.32（m, 1H）, 2.04-1.91（m, 1H）, 1.76-1.66（m, 1H）, 1.65-1.51（m, 2H）, 1.32-1.17（m, 2H）, 0.85-0.74（m, 4H）, 0.72-0.60（m, 4H）。 ^{19}F NMR（376 MHz, DMSO- d_6 , ppm） δ -60.73（3F）。

実施例51 化合物272および273の合成



【0485】

工程1：4-（トリフルオロメチル）安息香酸（1 g、5.26 mmol）のDMF（6 mL）溶液に、67-15（1.3 g、5.55 mmol）、DIPEA（1.38 mL、8.32 mmol）およびHATU（3.2 g、8.32 mmol）を加入し、0℃で反応を3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、そして塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から3／3）で精製することにより、272-1が得られた。

【0486】

工程2：272-1（1.2 g、2.95 mmol）のDMF（5 mL）溶液に、イミダゾール（0.3 g、4.43 mmol）およびTBSCl（0.5 g、3.54 mmol）を加入し、混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／

0 から 4 / 1) で精製することにより、272-2 が得られた。

【0487】

工程3：室温 N_2 で 272-2 (450 mg、0.86 mmol) の THF (4.5 mL) 溶液に、 $IrCl(CO)(PPh_3)_3$ (67.4 mg、0.086 mmol) を加入した。その後、反応混合物を $-78^\circ C$ まで冷却し、1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (101.1 mg、0.130 mmol) を混合物に加入し、混合物を $-78^\circ C$ で 1.5 時間攪拌し、その後、(プロパー-2-イル) マグネシウムブロマイド (2.59 mL、2.59 mmol) を反応に加入し、混合物を室温 N_2 でさらに 18 時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液で停止させ、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、そして塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 4 / 1) で精製することにより、272-3 が得られた。

10

【0488】

工程4： N_2 で 272-3 (410 mg、0.75 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、Pd / C (10%、4.0 mg) を加入した。懸濁液を H_2 で 4 回脱気し、その後、混合物を $25^\circ C$ H_2 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、その後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 1 / 1) で精製することにより、272-4 が得られた。

【0489】

工程5：実施例5における化合物5の合成工程に従って、化合物 272-4 から、化合物 272-5 を製造した。

20

【0490】

工程6：272-5 (130 mg、0.19 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、CsF (115.0 mg、0.76 mmol) を加入し、かつ、 $110^\circ C$ で混合物を 36 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、そして塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 1 / 0 から 10 / 1) で精製することにより、272-6 が得られた。

【0491】

工程7：SFC (クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、 250×30 mm I. D.、 $10 \mu m$ 、エタノール / 超臨界 CO_2 = 20 / 80) で 272-6 (100 mg) を精製することにより、272 (48.85 mg) および 273 (5.2 mg) がそれぞれ得られた。272：SFC分析：100% ee；保持時間：2.185 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、 150×4.6 mm I. D.、 $3 \mu m$ 、 CO_2 中 5-40% のエタノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 526.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.75-7.65 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 5.70-5.58 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 3H), 0.85-0.66 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ -62.26 (3F)。273：SFC分析：100% ee；保持時間：2.487 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、 150×4.6 mm I. D.、 $3 \mu m$ 、 CO_2 中 5-40% のエタノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 526.2。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7.71-7.64 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.3

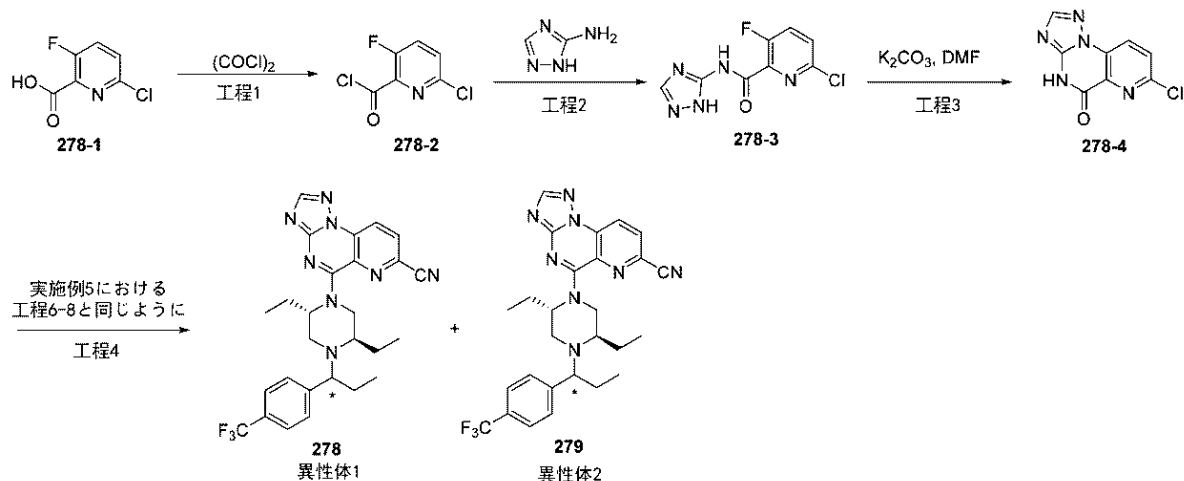
30

40

50

4-4.25 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.28 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 6H), 0.82-0.76 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ -62.41 (3F).

実施例52 化合物278および279の合成



【0492】

工程1：0℃で278-1 (2g、11.39mmol) およびDMF (0.088mL、1.14mmol) のDCM (40mL) 溶液に、二塩化オキサリル (1.45mL、17.09mmol) を滴下し、そして室温で12時間攪拌した。反応混合物を乾燥まで濃縮し、278-2が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0493】

工程2：1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン (800mg、9.52mmol) のDMF (30mL) 溶液に、DIPEAE (7.86mL、47.57mmol) を加入し、その後、0℃でDMF (10mL) 中の278-2 (2214.9mg、11.42mmol) 混合物に加入した。得られた混合物を室温で、12時間攪拌した。反応混合物をそのまま次の工程に用いた。

【0494】

工程3： K_2CO_3 (3.8g、27.32mmol) を工程2の反応混合物に加入し、100℃ N_2 で16時間攪拌した。HCl (2N) でpHが4となるまで反応を停止させ。濾過し、固体を回収し、278-4が得られた。

【0495】

工程4：実施例5における化合物5の合成工程に従って、化合物272-4から、化合物272-5を製造した。粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=1／0から1／4) で精製することにより、278 (3mg) および279 (2mg) が得られた。278：LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523.4$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.76-8.67 (m, 1H), 8.53-8.43 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.60-4.71 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.31-1.88 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.56-1.37 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.75-0.59 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.

10

20

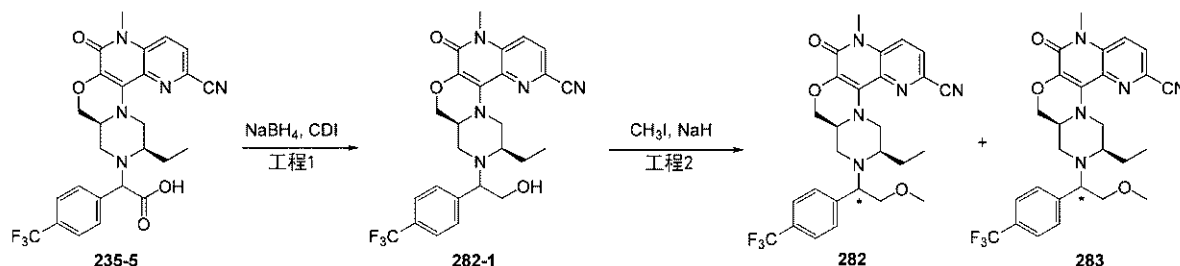
30

40

50

67 (3F). 279: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 523.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.78–8.64 (m, 1H), 8.52–8.42 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.65–7.56 (m, 2H), 6.21–4.53 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 2.62–2.58 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.66–1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.08–0.99 (m, 3H), 0.67–0.57 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ –60.67 (3F).

実施例53 化合物282および283の合成



【0496】

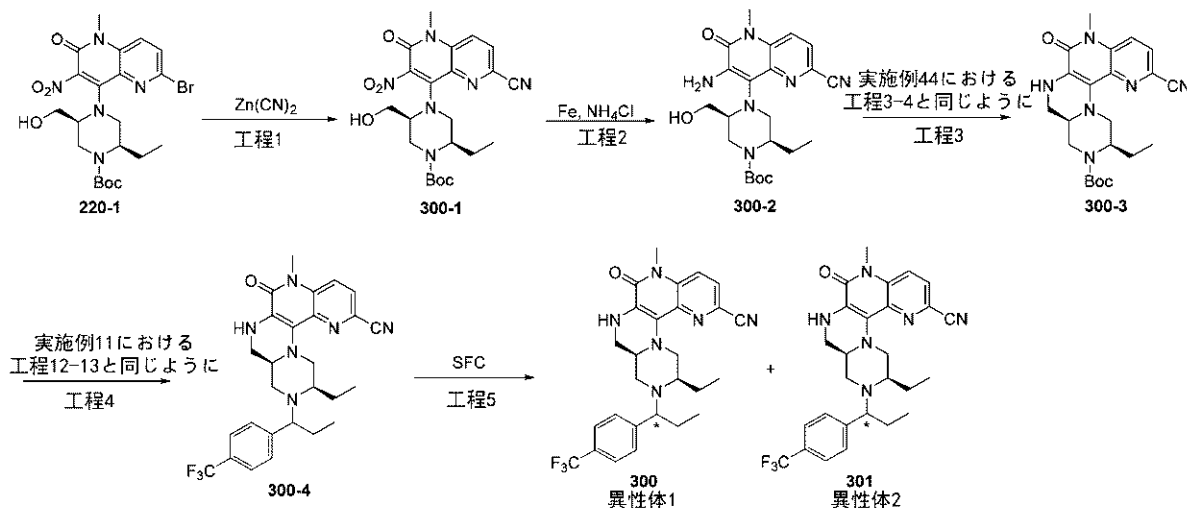
工程1: 235-5 (153 mg、0.29 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、CDI (70.5 mg、0.44 mmol) を加入し、かつ、室温で反応を一晩攪拌した。NaBH₄ (11.0 mg、0.29 mmol) を当該混合物に加入し、そして室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、塩水で洗浄し、そして真空濃縮した。残渣を逆相HPLC (MeCN水溶液 (0.1% FA、0–70%)) で精製することにより、282-1 が得られた。

【0497】

工程2: 0℃で282-1 (72 mg、0.14 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、NaH (6.2 mg、0.15 mmol) を加入し、混合物を0℃で2時間攪拌し、その後、CH₃I (29.9 mg、0.21 mmol) を混合物に加入した。反応混合物を30℃で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび飽和NaCl水溶液で希釈した。有機層を単離し、塩水で洗浄し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル=1/0 から1/3) で精製することにより、282 (10 mg) および283 (18 mg) が得られた。282: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 528.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 4H), 5.42–5.31 (m, 1H), 4.19–4.09 (m, 1H), 4.09–3.99 (m, 1H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.76–3.66 (m, 4H), 3.65–3.55 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.09–2.99 (m, 1H), 2.62–2.47 (m, 2H), 1.92–1.80 (m, 1H), 1.75–1.63 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ –63.89 (3F). 283: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 528.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68–7.57 (m, 4H), 5.27–5.17 (m, 1H), 4.41–4.31 (m, 1H), 4.11–4.00 (m, 2H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66–3.57 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.14–3.00 (m, 2H), 2.83–2.72 (m, 1H)

, 2.54–2.44 (m, 1H), 1.87–1.72 (m, 1H), 1.69–1.56 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –63.91 (3F).

実施例54 化合物300および301の合成



10

20

【0498】

工程1：220-1 (10 g、19.0 mmol) のDMF (100 mL) 溶液に、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (6.69 g、57 mmol)、 Zn (372.6 mg、5.7 mmol) およびビス[トリス(2-メチルプロパー-2-イル)ホスフィン]パラジウム(0) (970.9 mg、1.90 mmol) を加入した。85°C N_2 で反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧で溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0から1/3)で精製することにより、300-1が得られた。

【0499】

工程2：室温で攪拌しながら300-1 (5.5 g、11.64 mmol) のEtOH (60 mL) および水(15 mL)の溶液に、Fe (3.2 g、58.20 mmol) および NH_4Cl (6.2 g、116.40 mmol) を加入した。反応混合物を80°Cで1時間攪拌した。熱い反応混合物を濾過し、そしてEtOHで濾過ケーキを洗浄した。ろ液を乾燥まで濃縮した。残渣をC18逆相HPLC (MeCN/ H_2O (0.05% TFA)、5–95%、50分間)で精製することにより、300-2が得られた。

30

【0500】

工程3：実施例44における化合物220-4の合成工程に従って、化合物300-2から、化合物300-3を製造した。

【0501】

工程4：実施例11における化合物28-15の合成工程に従って、化合物300-3から、化合物300-4を製造した。

40

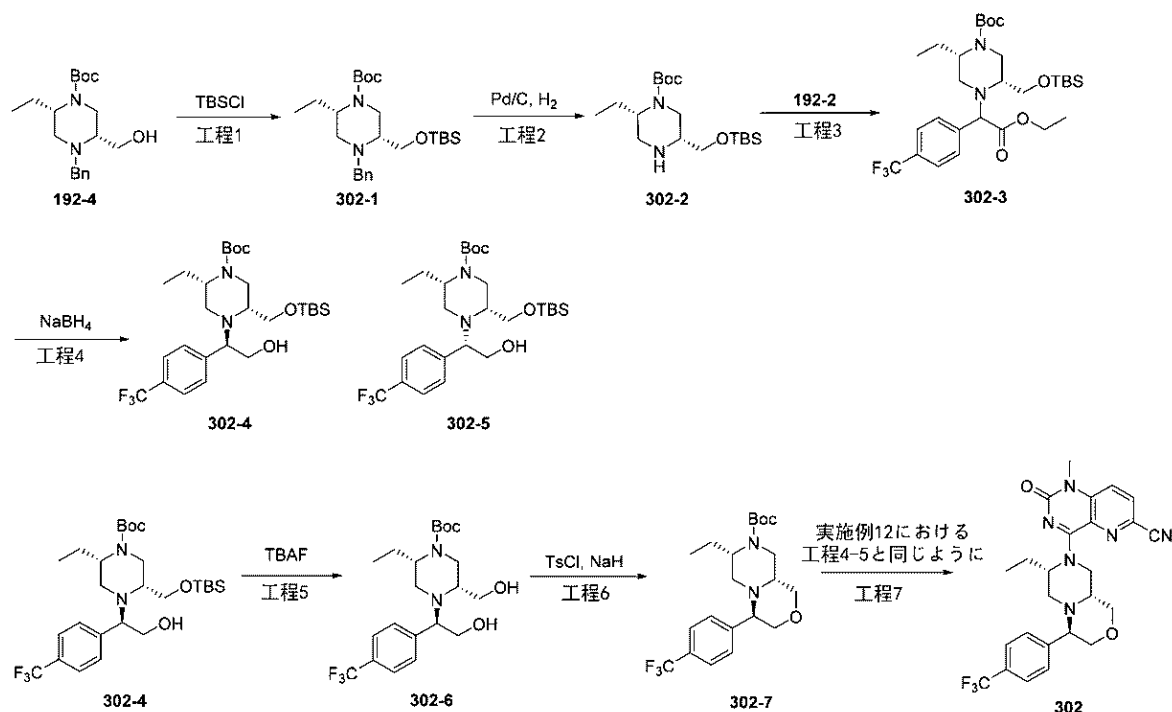
【0502】

工程5：SFC (クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OJ、250×30 mm I.D.、10 μm 、Aが CO_2 であり、Bがエタノールであり(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)で300-4 (167 mg)を精製することにより、それぞれが得られた300 (25 mg) および301 (15 mg)。300：SFC分析：100.0% ee；保持時間：3.542 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OJ、150×4.6 mm I.D.、3 μm 、Aが CO_2 であり、Bがエタノールであり(0.05% DEA)、5–40%；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z)：[M+H] $^+$ = 511.4； ^1H NMR (400

50

MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.09–5.99 (m, 1H), 4.49–4.39 (m, 1H), 3.74–3.64 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.28–3.18 (m, 1H), 3.04–2.90 (m, 4H), 2.57–2.47 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 1H), 1.78–1.46 (m, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60.65 (3F). 301: SFC分析: 98.1% ee; 保持時間: 3.740 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I.D., 3 μm , AがCO₂であり、Bがエタノールであり、5–40%; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 511.4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.48–6.38 (m, 1H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54–3.40 (m, 2H), 3.35–3.25 (m, 2H), 3.01–2.91 (m, 2H), 2.59–2.49 (m, 1H), 2.36–2.26 (m, 1H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.80–1.56 (m, 3H), 0.89–0.71 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60.76 (3F).

実施例55化合物302の合成



【0503】

工程1: 192-4 (3.6 g、10.76 mmol) のDMF (40 mL) 溶液に、1H-イミダゾール (1.8 g、26.91 mmol) およびTBSCl (2.4 g、16.15 mmol) を加入し、かつ、混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エ

チル＝1／0から3／1)で精製することにより、302-1が得られた。

【0504】

工程2：室温で302-1(4.06g、9.05mmol)のプロパー2-オール(50mL)溶液に、Pd/C(10%、1.0g)を加入した。その後、室温、H₂で混合物を12時間攪拌した。混合物を濾過し、真空でろ液を濃縮し、302-2が得られた。

【0505】

工程3：302-2(3.12g、8.70mmol)、192-2(4.06g、13.05mmol)、DIPEA(4.31mL、26.10mmol)およびNaI(2.6g、17.40mmol)のMeCN(70mL)中の混合物を80℃で16時間加熱した。真空で混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／1)で精製することにより、302-3が得られた。

10

【0506】

工程4：0℃で302-3(4.5g、7.64mmol)のTHF(50mL)溶液に、LiAlH₄(0.4g、11.46mmol)を加入した。その後、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。水で反応を停止させた。混合物を濾過し、そしてろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から4／1)で精製することにより、302-4および302-5が得られた。

20

【0507】

工程5：302-4(1.77g、3.24mmol)のTHF(40mL)溶液に、TBAF(9.71mL、9.71mmol)を加入し、そして反応混合物を30℃で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を単離し、塩水で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から3／1)で精製することにより、302-6が得られた。

【0508】

工程6：302-6(300mg、0.69mmol)のTHF(5mL)溶液に、NaH(83.2mg、2.08mmol)を加入した。室温で混合物を30分間攪拌し、その後、混合物を0℃まで冷却した。4-メチルベンゼンスルホン酸クロリド(132.2mg、0.69mmol)のTHF(0.5mL)溶液をゆっくり混合物に加入した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。得られた混合物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた。混合物を濃縮し、その後、残渣に酢酸エチルおよび水を加入した。有機層を単離し、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。真空で有機溶媒を除去し、残渣を逆相HPLC(MeCN／H₂O(0.05%TFA)、5-95%)で精製することにより、302-7が得られた。

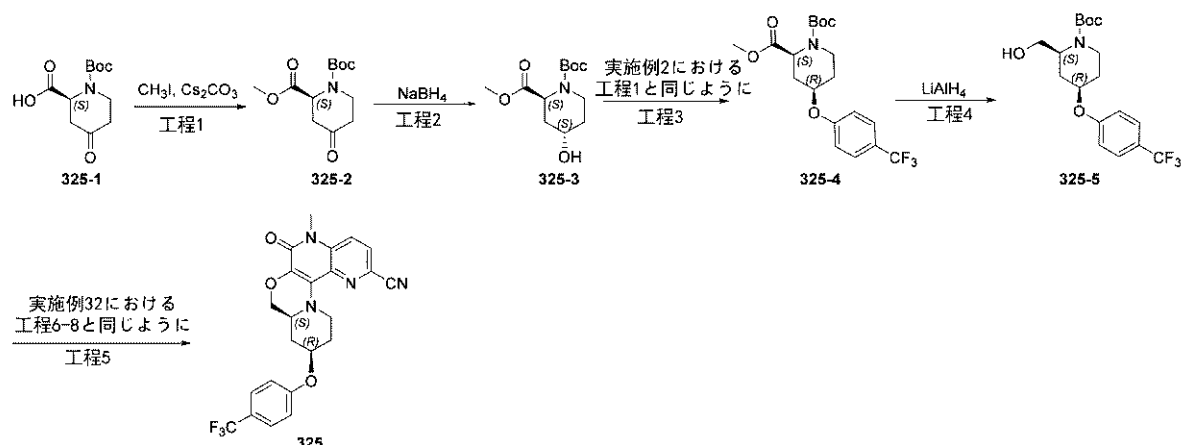
30

【0509】

工程7：実施例12における化合物30の合成工程に従って、化合物302-7から、化合物302(21mg)を製造した。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺＝499.2；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.26-8.15(m, 1H), 8.00-7.90(m, 1H), 7.85-7.76(m, 2H), 7.73-7.64(m, 2H), 5.51-5.26(m, 1H), 5.04-4.59(m, 1H), 4.18-3.87(m, 3H), 3.85(s, 1H), 3.47-3.41(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.89-2.60(m, 3H), 2.20-1.83(m, 3H), 1.01-0.79(m, 3H). ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -60.92(3F).

40

実施例 56 化合物 325 の合成



10

【0510】

工程1：0℃で攪拌しながら325-1（10g、41.11mmol）のDMF（10mL）溶液に、Cs₂CO₃（6.7g、20.55mmol）およびヨードメタン（7.0g、49.33mmol）を加入した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を逆相HPLC（MeCN／0.05％FA水溶液：5％～60％）で精製することにより、325-2が得られた。

20

【0511】

工程2：0℃で攪拌しながら325-2（0.3g、1.17mmol）のMeOH（3mL）溶液に、複数回分けて、NaBH₄（88.22mg、2.33mmol）を加入した。混合物を室温で1時間攪拌した。NH₄Cl溶液で反応を停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／1）で精製することにより、325-3が得られた。

【0512】

工程3：実施例2における化合物2-2の合成工程に従って、化合物325-3から、化合物325-4を製造した。

30

【0513】

工程4：-78℃で攪拌しながら325-4（900mg、2.23mmol）のTHF（9mL）溶液に、LiAlH₄（4.46mL、4.46mmol）を滴下した。混合物を-78℃ N₂で1時間攪拌した。水で反応を停止させた。酢酸エチルで混合物を抽出し、そして水で洗浄した。Na₂SO₄で有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から2／1）で精製することにより、325-5が得られた。

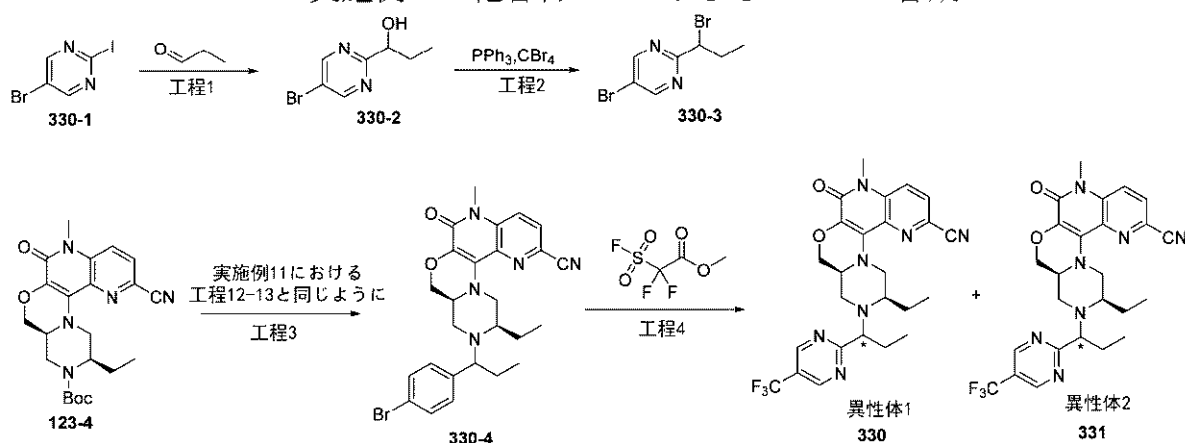
【0514】

工程5：実施例32における化合物107の合成工程に従って、化合物325-5から、化合物325を製造した。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝457.2；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 8.15-8.05（m，2H），7.66-7.64（m，2H），7.22-7.20（m，2H），5.20-5.09（m，1H），4.87-4.75（m，1H），4.35-4.24（m，1H），4.11-4.01（m，1H），3.66-3.54（m，4H），3.14-3.02（m，1H），2.30-2.20（m，1H），2.19-2.09（m，1H），1.70-1.50（m，2H）；¹⁹F NMR（376 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ -59.78（3F）。

40

50

実施例 5 7 化合物 330 および 331 の合成



10

20

30

40

50

【0515】

工程 1: -78°C N_2 で 330-1 (4 g、14.04 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (5.89 mL、14.74 mmol) を加入し、混合物を -78°C で 0.5 時間攪拌した。プロピオアルデヒド (1.11 mL、15.45 mmol) を混合物に加入し、そして -78°C で 0.5 時間攪拌した。その後、混合物を 20°C で 1 時間加熱した。水で反応を停止させ、そして酢酸エチルで抽出した。水で合併された有機層を洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 4/1) で精製することにより、330-2 が得られた。

【0516】

工程 2: 0°C で 330-2 (983 mg、4.53 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、 PPh_3 (1.78 g、6.79 mmol) および CBr_4 (2.25 g、6.79 mmol) を加入した。混合物を 20°C で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 6/1) で精製することにより、330-3 が得られた。

【0517】

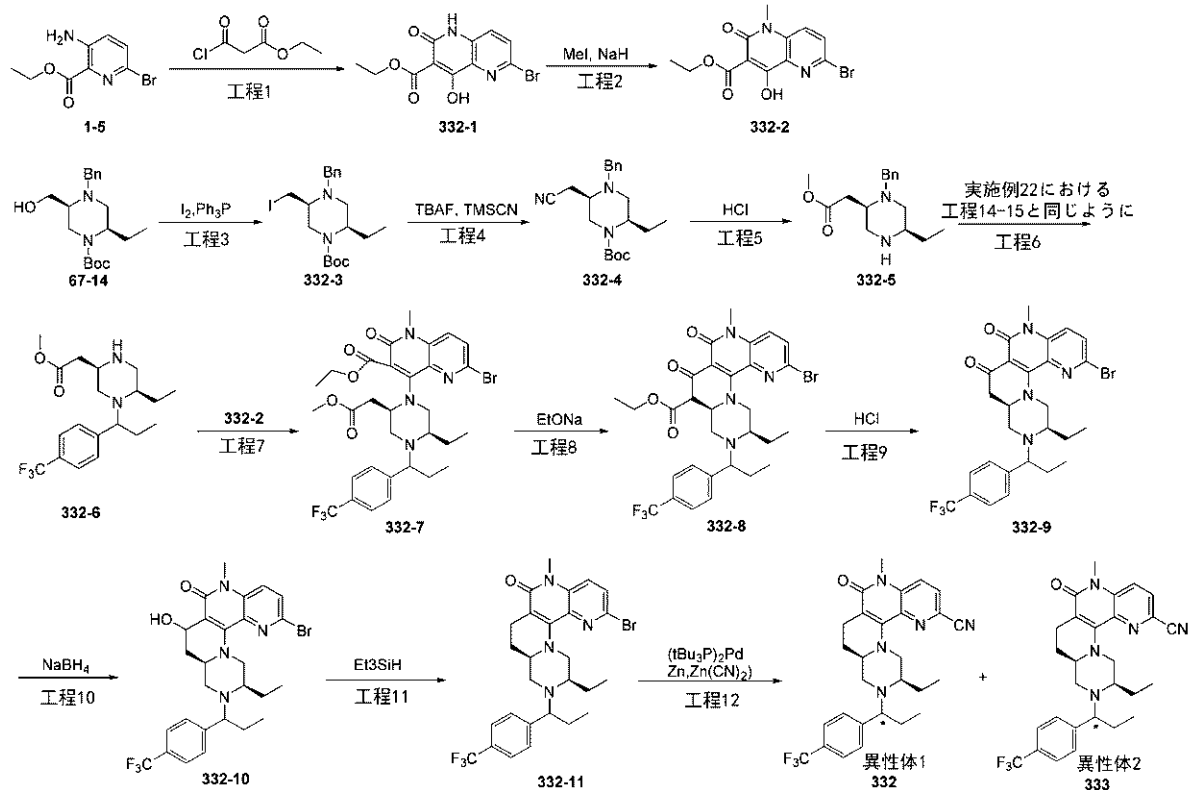
工程 3: 実施例 11 における化合物 28-15 の合成工程に従って、化合物 123-4 から、化合物 330-4 を製造した。

【0518】

工程 4: 330-4 (90 mg、0.17 mmol)、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (164.85 mg、0.86 mmol) および CuI (6.5 mg、0.034 mmol) の DMF (3 mL) 溶液を密封管に 100°C で 16 時間攪拌した。真空で反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 0/1) で精製することにより、330 および 331 が得られた。330: LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.93 (s, 2H), 7.66–7.59 (m, 2H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.30–4.12 (m, 1H), 4.08–3.90 (m, 1H), 3.92–3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55–3.10 (m, 3H), 2.85–2.70 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 2H), 1.85–1.65 (m, 1H), 1.50–1.35 (m, 1H), 1.10–0.95 (m, 3H), 0.70–0.62 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -62.30 (3F). 331: LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.91 (s, 2H), 7.63–7.58 (m, 2H), 4.39–4.18 (m, 2H)

, 4.20–4.16 (m, 1H), 3.86–3.75 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.33–3.12 (m, 1H), 3.14–3.02 (m, 1H), 2.99–2.85 (m, 1H), 2.59–2.52 (m, 1H), 2.00–1.72 (m, 2H), 1.72–1.66 (m, 2H), 0.90–0.70 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm): δ –62.34 (3F).

実施例58化合物332および333の合成



10

20

30

40

50

【0519】

工程1：0℃で3-クロロ-3-オキソプロピオン酸エチル（7.37g、48.96mmol）および1-5（10g、40.80mmol）のDCM（100mL）溶液に、DIPEA（20.23mL、122.41mmol）を加入した。混合物を室温で16時間攪拌した。その後、溶媒を除去し、残渣をEtOH（100mL）に溶解し、その後、ナトリウムエトキシド（11.1g、163.21mmol）を加入した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。水を加入して反応を停止させた。HCl（1N）を加入し反応混合物をpH=4まで酸化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを乾燥して、332-1が得られた。

【0520】

工程2：0℃で332-1（5g、15.97mmol）のDMF（50mL）溶液に、水素化ナトリウム（1.6g、39.92mmol）を加入した。混合物を室温で1時間攪拌した。 CH_3I （2.3g、15.97mmol）を混合物に加入し、そして得られた混合物を室温で16時間攪拌した。加水反応を停止させた。HCl（1N）を加入し反応混合物をpH=3まで酸化した。酢酸エチルで混合物を抽出し、 Na_2SO_4 で合併された有機層を乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣を逆相HPLC（0–100%のMeCN水溶液）で精製することにより、332-2が得られた。

【0521】

工程3：1H-イミダゾール（1.2g、17.94mmol）および Ph_3P （4.7g、17.94mmol）のDCM（30mL）の氷冷溶液に、 I_2 （4.6g、17

． 9 4 m m o l) を加入した。混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、その後、混合物に 6 7 - 1 4 (3 g 、 8 . 9 7 m m o l) を加入した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。水で反応を停止させ、D C M で抽出し、乾燥し、そして合併された有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 1 / 1) で精製することにより、3 3 2 - 3 が得られた。

【 0 5 2 2 】

工程 4 : 3 3 2 - 3 (2 . 8 g 、 6 . 3 0 m m o l) および T M S C N (0 . 8 g 、 7 . 5 6 m m o l) の T H F (5 0 m L) 溶液に、T B A F (7 . 5 6 m L 、 7 . 5 6 m m o l) を加入した。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応を水で停止させ、そして D C M で抽出した。合併された有機層を乾燥濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 1 / 1) で精製することにより、3 3 2 - 4 が得られた。

10

【 0 5 2 3 】

工程 5 : 3 3 2 - 4 (1 . 7 g 、 4 . 9 5 m m o l) の H C l (4 M M e O H 溶液、1 0 . 9 2 m L) 混合物を 7 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。真空で溶媒を除去して、3 3 2 - 5 が得られた。

【 0 5 2 4 】

工程 6 : 実施例 2 2 における化合物 6 7 - 1 8 の合成工程に従って、化合物 3 3 2 - 5 から、化合物 3 3 2 - 6 を製造した。

【 0 5 2 5 】

20

工程 7 : N - フェニル - ビス (トリフルオロメタンスルホン酸イミド) (1 . 9 g 、 5 . 3 7 m m o l) および 3 3 2 - 2 (1 . 5 8 g 、 4 . 8 3 m m o l) の M e C N (1 0 m L) 溶液に、K ₂ C O ₃ (3 . 7 g 、 2 6 . 8 5 m m o l) を加入した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、混合物に 3 3 2 - 6 (1 g 、 2 . 6 9 m m o l) を加入した。得られた混合物を室温でさらに 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を乾燥濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 から 1 / 1) で精製することにより、3 3 2 - 7 が得られた。

【 0 5 2 6 】

工程 8 : ナトリウムエトキシド (2 4 9 . 6 m g 、 3 . 6 7 m m o l) の E t O H (1 0 m L) 溶液に、3 3 2 - 7 (5 0 0 m g 、 0 . 7 3 m m o l) を加入した。得られた混合物を 5 0 ° C で 4 時間攪拌した。反応を水で停止させ、酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を乾燥し、そして濃縮して、3 3 2 - 8 が得られた、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

30

【 0 5 2 7 】

工程 9 : 3 3 2 - 8 (5 0 0 m g 、粗品) の M e O H (2 0 m L) 溶液に、H C l (6 N 、 2 0 m L) を加入した。得られた混合物を 8 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。水を加入することにより反応を停止させた。N a O H (4 N) を加入し反応混合物の p H 値を 1 0 まで調整した。酢酸エチルで混合物を抽出し、有機層を合併し、乾燥し、そして濃縮し、3 3 2 - 9 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

40

【 0 5 2 8 】

工程 1 0 : 3 3 2 - 9 (3 5 0 m g 、粗品) の M e O H (2 0 m L) 氷冷溶液に、N a B H ₄ (2 7 . 5 m g 、 0 . 7 3 m m o l) を加入した。得られた混合物を 0 ° C で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を乾燥濃縮し、残渣を分取型 T L C (M e O H / D C M = 2 0 : 1) で精製することにより、3 3 2 - 1 0 が得られた。

【 0 5 2 9 】

工程 1 1 : 室温で 3 3 2 - 1 0 (1 0 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) のトリエチルシラン (5 m L) および 1 , 2 - ジクロロエタン (5 m L) 溶液に、T F A (1 9 6 . 8 m g 、 1 . 7 3 m m o l) を加入した。混合物を室温で、2 時間攪拌した。D C M で混合物を希

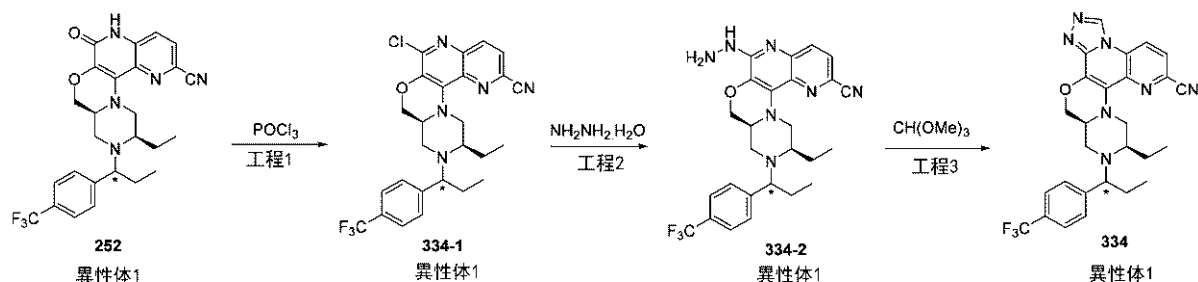
50

釈し、その後、真空で溶媒を除去して、332-11が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0530】

工程12：332-11（100mg、粗品）、ビス（トリ-*tert*-ブチルホスフィノ）パラジウム（18.1mg、0.035mmol）、亜鉛（34.8mg、0.53mmol）およびZn(CN)₂（125.0mg、1.07mmol）のDMF（0.5mL）中の混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を乾燥濃縮した。残渣を分取型TLC（100%酢酸エチル）および逆相HPLC（MeCN/H₂O（0.05%NH₄HCO₃）、0-100%）で精製することにより、332および333が得られた。332：LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 510.2；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, ppm）：δ 7.72-7.63（m, 2H），7.59-7.57（m, 2H），7.44-7.42（m, 2H），5.09-5.05（m, 1H），3.67-3.63（m, 4H），3.37-3.25（m, 1H），3.01-2.98（m, 2H），2.88-2.83（m, 1H），2.69-2.59（m, 2H），2.45-2.43（m, 1H），2.01-2.94（m, 2H），1.79-1.73（m, 2H），1.56-1.50（m, 2H），0.85-0.81（m, 3H），0.68-0.64（m, 3H）。¹⁹F NMR（376 MHz, CDCl₃, ppm）：δ -62.30（3F）。333：LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 510.2；¹H NMR（400 MHz, CD₃OD, ppm）：δ 8.06-8.04（m, 1H），7.96-7.94（m, 1H），7.64-7.57（m, 4H），5.49-5.47（m, 1H），3.66-3.58（m, 4H），3.21-3.12（m, 3H），2.72-2.67（m, 1H），2.55-2.46（m, 3H），2.05-1.95（m, 2H），1.78-1.75（m, 1H），1.64-1.54（m, 3H），1.20-1.15（m, 3H），0.66-0.63（m, 3H）。¹⁹F NMR（376 MHz, CD₃OD, ppm）：δ -63.84（3F）。

実施例59 化合物334の合成



【0531】

工程1：252（140mg、0.28mmol）のトルエン（5mL）中の混合物に、DIPEA（145.5mg、1.13mmol）およびPOCl₃（172.6mg、1.13mmol）を加入した。その後、混合物を110℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を逆相HPLC（MeCN/H₂O（0.05%NH₃・H₂O）、5-95%）で精製することにより、334-1が得られた。

【0532】

工程2：攪拌しながら334-1（80mg、0.16mmol）のTHF（5mL）溶液に、ヒドラジン水和物（0.009mL、0.16mmol）を加入した。反応混合物を50℃で1.5時間攪拌した。酢酸エチルで混合物を希釈し、水、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、334-2が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0533】

10

20

30

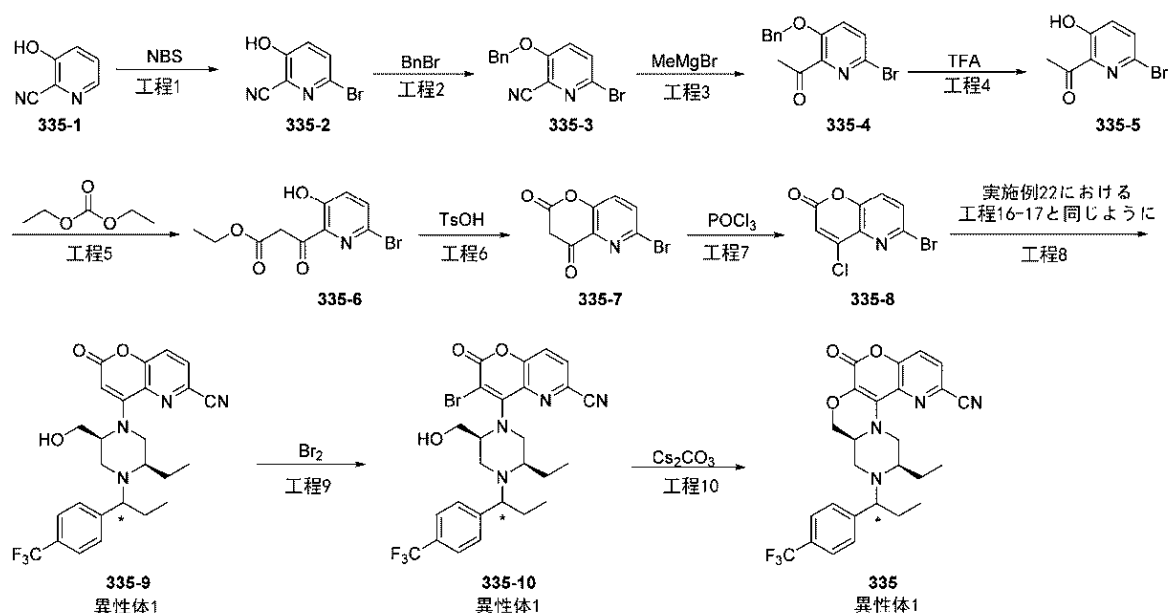
40

50

工程3：334-2 (70 mg、0.14 mmol) のトリメトキシメタン (5 mL) 溶液 100 °C で 18 時間攪拌した。真空混合物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC (MeCN / H₂O (0.05 % TFA)、5-80 %) で精製することにより、334 が得られ、これは 1.5 TFA 塩であった。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 522.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.80 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.10-7.88 (m, 2H), 7.81-7.71 (m, 2H), 6.05-5.15 (m, 1H), 4.80-4.55 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.15-3.75 (m, 2H), 3.65-3.32 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 1H), 2.67-2.44 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.15-1.79 (m, 2H), 1.15-0.85 (m, 3H), 0.78 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ -64.39 (3F), -77.23 (4.5F).

10

実施例 60 化合物 335 の合成



20

30

【0534】

工程1：0 °C で 335-1 (10 g、83.26 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に、NBS (17.8 g、99.91 mmol) を加入した。混合物を 20 °C で 4.5 時間攪拌した。水で混合物を希釈し、そして DCM で抽出した。合併された有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、335-2 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0535】

工程2：335-2 (15.87 g、47.85 mmol)、(ブロモメチル)ベンゼン (6.82 mL、57.42 mmol) および K₂CO₃ (9.9 g、71.77 mmol) の CH₃CN (80 mL) 溶液を 75 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機相を水で洗浄しおよび濃縮した。固体を濾過し、そして石油エーテルで濾過ケーキを洗浄し、真空で乾燥して、335-3 が得られた。

【0536】

工程3：0 °C で 335-3 (4.72 g、16.33 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、メチルマグネシウムブロマイド (16.33 mL、48.98 mmol) を加入した。混合物を 20 °C で 3 時間攪拌した。その後、混合物を水 (60 mL) に加入し、そ

40

50

して0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機相を水で洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から3／1）で精製することにより、335-4が得られた。

【0537】

工程4：335-4（3.75g、12.25mmol）のTFA（10mL）溶液を80℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をNaHCO₃溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機相を水で洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から4／1）で精製することにより、335-5が得られた。

10

【0538】

工程5：0℃で335-5（2.61g、12.08mmol）のDMF（20mL）溶液に、NaH（2.4g、60.41mmol）を加入した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。その後、エトキシ酸エチル（2.20mL、18.12mmol）を加入し、そして混合物を80℃で0.5時間攪拌した。反応を水で停止させ、HCl（2N）で混合物をpH4まで調整し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機相を水で洗浄し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から4／1）で精製することにより、335-6が得られた。

【0539】

工程6：335-6（1.56g、5.42mmol）およびp-トルエンスルホン酸（0.7g、4.33mmol）のトルエン（12mL）溶液を90℃で10時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝1／0から10／1）で精製することにより、335-7が得られた。

20

【0540】

工程7：20℃で335-7（400mg、1.65mmol）のトルエン（10mL）溶液に、DIPEA（1.37mL、8.26mmol）およびPOCl₃（0.46mL、4.96mmol）を加入した。混合物を90℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／4）で精製することにより、335-8が得られた。

【0541】

工程8：実施例22における化合物67-20の合成工程に従って、化合物335-8から、化合物335-9を製造した。

30

【0542】

工程9：0℃で335-9（127mg、0.25mmol）のDCM（10mL）溶液に、Br₂（0.25mL、0.25mmol）を加入した。混合物を0℃で40分間攪拌した。その後、トリエチルアミン（0.053mL、0.38mmol）を加入し、かつ、20℃で混合物を0.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0から1／1）で精製することにより、335-10が得られた。

【0543】

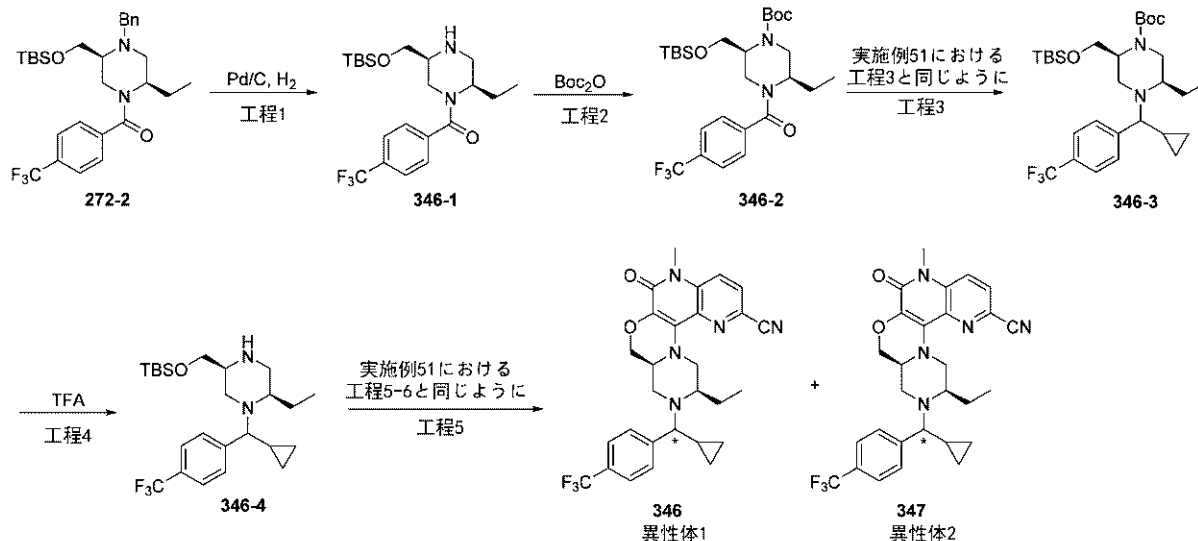
40

工程10：335-10（77mg、0.13mmol）およびCs₂CO₃（86.6mg、0.27mmol）のDMF（6mL）溶液を90℃で1.5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮した。残渣を逆相HPLC（MeCN／水（0.05%FA）：5%－60%）で精製することにより、335が得られ、これは0.5FA塩であった。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝499.2；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 8.46（s，0.5H），8.37（d，J＝8.72 Hz，1H），8.20（d，J＝8.72 Hz，1H），7.78－7.68（m，2H），7.62－7.53（m，2H），5.20－5.10（m，1H），4.63－4.52（m，1H），4.46－4.34（m，1H），3.80－3.72（m，1H），3.70－3.60（

50

m, 1 H), 3.19–3.13 (m, 1 H), 3.11–3.04 (m, 1 H), 2.65–2.55 (m, 1 H), 2.49–2.44 (m, 1 H), 2.06–1.90 (m, 1 H), 1.71–1.46 (m, 3 H), 0.84–0.71 (m, 3 H), 0.67–0.57 (m, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60.72 (3 F).

実施例 6 1 化合物 346 および 347 の合成



【0544】

工程 1: N_2 で 272-2 (1.1 g、2.11 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液に、Pd/C (10%、22.5 mg) を加入した。懸濁液を真空で脱気し、そして H_2 で 4 回パージし、その後、混合物を 25°C H_2 で 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、そして濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 1/0 から 5/1) で精製することにより、346-1 が得られた。

【0545】

工程 2: 346-1 (900 mg、2.09 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.29 mL、2.09 mmol)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.53 mL、2.3 mmol) および DMAP (12.8 mg、0.11 mmol) を加入した。室温で反応混合物を 18 時間攪拌した。真空で混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 から 5/1) で精製することにより、346-2 が得られた。

【0546】

工程 3: 実施例 51 における化合物 272-3 の合成工程に従って、化合物 346-2 から、化合物 346-3 を製造した。

【0547】

工程 4: 346-3 (580 mg、1.04 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、TFA (2 mL、1.04 mmol) を加入し、室温で反応混合物を 3 時間攪拌した。混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび NaHCO_3 溶液で希釈した。有機層を単離し、そして塩水で洗浄した。有機層を単離し、そして Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空で濃縮して、346-4 が得られ、さらに精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0548】

工程 5: 実施例 51 における化合物 272-6 の合成工程に従って、化合物 346-4 から、化合物 346 および 347 を製造した。逆相 HPLC (MeCN/水: 5%–95%) で純粋な生成物 346 および 347 が得られた。346: LCMS (ESI, m/z

30

40

50

) : $[M+H]^+ = 524.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 7.72–7.63 (m, 2H), 7.58–7.56 (m, 2H), 7.47–7.45 (m, 2H), 5.31–5.24 (m, 1H), 4.15–4.09 (m, 1H), 3.94–3.87 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47–3.40 (m, 2H), 3.27–3.21 (m, 1H), 2.96–2.94 (m, 1H), 2.47–2.46 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 1H), 1.53–1.48 (m, 1H), 1.12–1.05 (m, 3H), 1.00–0.90 (m, 1H), 0.83–0.73 (m, 1H), 0.52–0.43 (m, 1H), 0.41–0.32 (m, 1H), 0.02–0.02 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ –62.27 (3F). 347: LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 524.2$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 7.66–7.60 (m, 2H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.42–7.40 (m, 2H), 5.23–5.17 (m, 1H), 4.38–4.32 (m, 1H), 4.07–4.00 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65–3.57 (m, 1H), 3.42–3.35 (m, 1H), 2.97–2.91 (m, 1H), 2.77–2.71 (m, 1H), 2.64–2.55 (m, 1H), 2.50–2.43 (m, 1H), 1.69–1.59 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 1H), 0.97–0.88 (m, 1H), 0.82–0.75 (m, 4H), 0.43–0.28 (m, 2H), 0.02–0.02 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ –62.31 (3F).

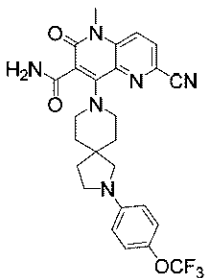
10

20

【0549】

本開示の化合物は、本開示を考慮して当業者によって合成することができる。代表的なさらなる化合物は、本明細書の実施例の部分に記載されている同様の手順／方法に従って合成される。構造および代表的な分析データを以下の表1に示す。

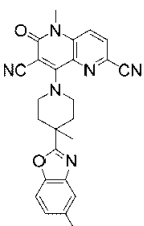
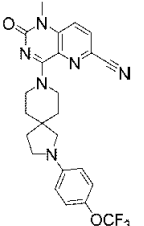
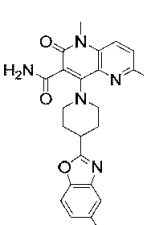
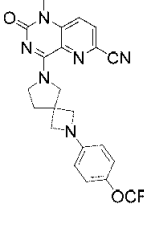
表1. 本開示の例示的に化合物の特性

化合物番号	構造式	$[M+H]^+$	^1H -NMR
6		524.2 7.2	0.33 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, ppm) δ 8.21–8.18 (m, 1H), 8.11–8.09 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16–7.14 (m, 2H), 6.59–6.57 (m, 2H), 3.57 (s, 7H), 3.39–3.34 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.78 (s, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$, ppm) δ –57.36 (3F), –74.30 (1F, TFA).

30

40

50

7		4 3 9. 4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.29–8.27 (m, 1H), 8.17–8.15 (m, 1H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 1H), 4.15–4.05 (m, 2H), 3.73–3.62 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.55–2.52 (m, 1H), 2.50–2.47 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07–1.98 (m, 2H), 1.50 (s, 3H).
8		4 8 5. 4	0.45 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.58–3.48 (m, 4H) 3.44 (s, 3H), 3.34 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.96 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.77–1.65 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.37 (3F), -74.44 (1.36F, TFA).
9		4 4 3. 4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 3H), 7.20–7.17 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.82–3.79 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.38–3.25 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.22–2.19 (m, 2H), 2.15–2.06 (m, 2H).
10		4 5 7. 4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.26–8.24 (m, 1H), 7.99–7.96 (m, 1H), 7.18–7.15 (m, 2H), 6.51–6.49 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.90–3.73 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 2.32 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.17 (t, $J=6.8$ Hz, 1H).

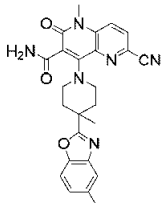
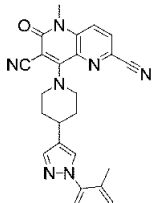
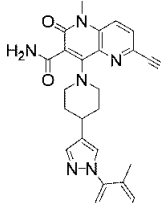
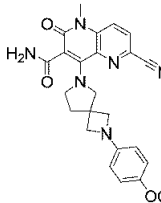
10

20

30

40

50

			H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.32 (3F).
11		4.5 7.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.20-8.19 (m, 1H), 8.09-8.10 (m, 1H), 7.64-7.45 (m, 4H), 7.18-7.20 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 5H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).
13		4.5 0.4	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> , ppm) δ 7.89-7.87 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 4H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 5H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 5H), 2.10-2.00 (m, 2H).
14		4.6 8.4	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> , ppm) δ 8.14 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H).
15		4.9 9.4	0.48 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.18 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.49-6.51 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.15-2.18 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.33 (3F), -74.28 (1.43F, TFA).

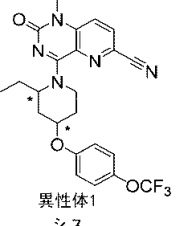
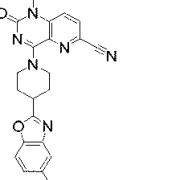
10

20

30

40

50

18	 異性体1 シス	4 7 4. 2	SFC分析：99.04 %ee；保持時間：2.76 min；クロマトグラフィーカラム：DAICELCHIRALPAK®WHELK, CO₂中のメタノール（0.1%DEA）、40%；圧力：1800 psi；流速：3.0 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ 8.26–8.19 (m, 1H), 8.02–7.94 (m, 1H), 7.32–7.19 (m, 2H), 7.11–7.01 (m, 2H), 4.96–4.78 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34–3.30 (m, 3H), 2.22–2.09 (m, 2H), 2.02–1.82 (m, 2H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.60–1.44 (m, 1H), 1.00–0.80 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ –57.25 (3F).
19	 異性体2 シス	4 7 4. 2	SFC分析：99.4 %ee；保持時間：4.47 min；クロマトグラフィーカラム：DAICELCHIRALPAK®WHELK, CO₂中のメタノール（0.1%DEA）、40%；圧力：1800 psi；流速：3.0 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ 8.29–8.22 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 1H), 7.36–7.25 (m, 2H), 7.14–7.03 (m, 2H), 4.95–4.82 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.38–3.34 (m, 3H), 2.30–2.10 (m, 2H), 2.02–1.88 (m, 2H), 1.78–1.66 (m, 1H), 1.62–1.47 (m, 1H), 1.02–0.82 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ –57.25 (3F).
20		4 0 1. 4	¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-<i>d</i>, ppm) δ 7.80–7.77 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.07–7.05 (m, 1H), 5.60–5.50 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 3.90–3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50–3.2

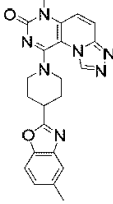
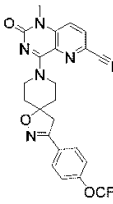
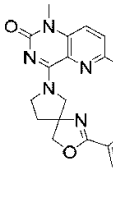
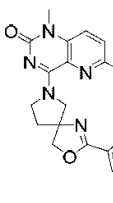
10

20

30

40

50

			5 (m, 2H) 2. 3 9 (s, 3H), 2. 3 5–2. 2 5 (m, 2H), 2. 2 0–2. 0 5 (m, 2H).
2 2		4 1 6. 2	¹ H NMR (4 0 0 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m) δ 9. 5 2–9. 4 3 (m, 1 H), 8. 2 8–8. 2 3 (m, 1 H), 7. 8 0–7. 7 5 (m, 1 H), 7. 6 2–7. 4 3 (m, 2 H), 7. 2 6–7. 0 9 (m, 1 H), 3. 7 9–3. 7 1 (m, 2 H), 3. 6 3–3. 5 7 (m, 5 H), 3. 1 4–3. 0 4 (m, 1 H), 2. 4 5–2. 3 8 (m, 3 H), 2. 2 9–2. 2 3 (m, 2 H), 2. 1 3–2. 0 5 (m, 1 H), 1. 9 5–1. 8 4 (m, 1 H)
3 1		4 8 5. 2	¹ H NMR (4 0 0 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m) : δ 8. 3 0–8. 2 4 (m, 1 H), 8. 0 6–8. 0 0 (m, 1 H), 7. 8 6–7. 7 2 (m, 2 H), 7. 5 5–7. 4 0 (m, 2 H), 4. 8 0–3. 8 5 (m, 4 H), 3. 4 7 (s, 3H), 3. 3 7–3. 3 4 (m, 2 H), 2. 0 5–1. 8 9 (m, 4 H). ¹⁹ F NMR (3 7 6 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m) : δ –5 6. 7 4 (3 F).
3 8		4 8 0. 2	¹ H NMR (4 0 0 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m) : δ 8. 3 2–8. 2 0 (m, 1 H), 8. 0 7–7. 9 2 (m, 3 H), 7. 5 3–7. 4 0 (m, 2 H), 4. 6 5–4. 2 8 (m, 4 H), 3. 9 6–3. 7 8 (m, 2 H), 3. 5 0–3. 3 9 (m, 3 H), 2. 3 3–2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 9–2. 0 9 (m, 1 H). ¹⁹ F NMR (3 7 6 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m) : δ –5 6. 6 8 (3 F).
4 0		4 7 1. 2	¹ H NMR (4 0 0 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m) : δ 8. 0 6–7. 9 6 (m, 2 H), 7. 9 5–7. 8 6 (m, 1 H), 7. 8 4–7. 7 4 (m, 1 H), 7. 4 7 (d, J = 8. 2 Hz, 2 H), 4. 6 5–4. 2 1 (m, 4 H), 3. 9 5–3. 7 3 (m, 2 H), 3. 4 9–3. 3 9 (m, 3 H), 2. 3 0–2. 0 7 (m, 2 H). ¹⁹ F NMR (3 7 6 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m) : δ –5 6. 6 8 (3 F).

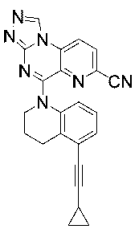
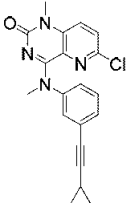
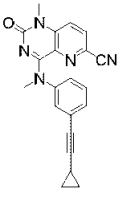
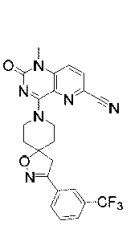
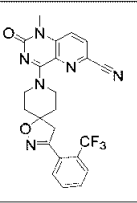
10

20

30

40

50

4 1		3 9 2. 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.70 (s, 1H), 8.97–8.95 (m, 1H), 8.52–8.50 (m, 1H), 7.12–7.10 (m, 1H), 6.98–6.92 (m, 2H), 4.08–4.05 (m, 2H), 2.89–2.86 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H), 1.62–1.59 (m, 1H), 0.94–0.92 (m, 2H), 0.80–0.78 (m, 2H).
4 3		3 6 5. 2	LCMS (ESI, m/z): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32–7.10 (m, 4H), 3.49–3.46 (m, 6H), 1.56–1.48 (m, 1H), 0.89–0.85 (m, 2H), 0.73–0.70 (m, 2H).
4 6		3 5 6. 2	0.17 FA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.15 (s, 0.17H, FA), 8.07 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.34–7.20 (m, 4H), 3.50–3.48 (m, 6H), 1.54–1.49 (m, 1H), 0.88–0.84 (m, 2H), 0.74–0.71 (m, 2H).
4 7		4 6 9. 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.97–7.93 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 1H), 4.70–3.90 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.01–1.89 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -61.43 (3F).
4 8		4 6 9. 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 4.65–

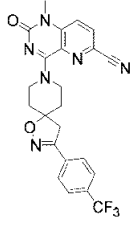
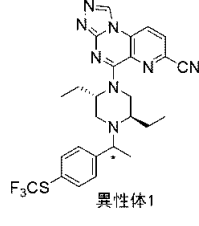
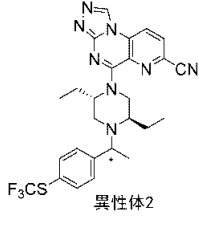
10

20

30

40

50

			3.95 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.02–1.94 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –57.42 (3F).
49		4.6 9.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.31–8.23 (m, 1H), 8.07–7.99 (m, 1H), 7.93–7.79 (m, 4H), 4.95–3.75 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.05–1.89 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –61.23 (3F).
51		5.4 1.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.45 min; 1.0 FA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.50 (s, 1H), 8.92–8.90 (m, 1H), 8.56–8.54 (m, 1H), 8.40 (s, 1H, FA), 7.73–7.68 (m, 2H), 7.58–7.54 (m, 2H), 5.34–5.01 (m, 2H), 3.86–3.81 (m, 1H), 2.99–2.91 (m, 1H), 2.80–2.77 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.97–1.90 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.32–1.30 (m, 3H), 1.00–0.94 (m, 3H), 0.75–0.68 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –42.24 (3F).
52		5.4 1.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.50 min; 1.0 FA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.92–8.90 (m, 1H), 8.55–8.53 (m, 1H), 8.40 (s, 1H, FA), 7.71–7.69 (m, 2H), 7.59–7.56 (m, 2H), 5.22–4.90 (m, 1H), 3.68–3.66 (m, 1H), 2.66–2.59 (m, 1H), 2.23–2.20 (m, 1H), 2.07–1.99 (m, 2H), 1.74–1.80 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.47–1.45 (m, 2H), 1.33–1.24 (m, 4H), 1.00–1.0

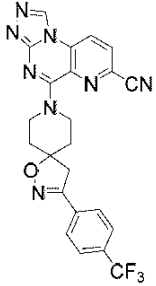
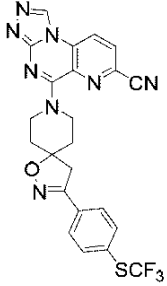
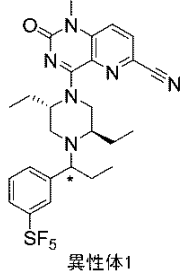
10

20

30

40

50

			0 (m, 3H), 0.61–0.58 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –42.38 (3F).
53		4 9.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.57 (s, 1H), 9.00–8.91 (m, 1H), 8.63–8.54 (m, 1H), 7.94–7.80 (m, 4H), 4.45–4.26 (m, 2H), 4.25–4.04 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.12–1.94 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –61.22 (3F).
54		5 1.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.56 (s, 1H), 8.98–8.92 (m, 1H), 8.61–8.55 (m, 1H), 7.88–7.75 (m, 4H), 4.45–4.26 (m, 2H), 4.25–4.08 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.11–1.92 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –41.86 (3F).
55		5 1.5	分析型HPLC*: 保持時間: 1.75 min; 2.0 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.43–7.44 (m, 6H), 6.27–5.67 (m, 1H), 5.39–4.92 (m, 1H), 4.91–4.56 (m, 1H), 4.07–3.60 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.42–3.24 (m, 1H), 3.21–2.63 (m, 1H), 2.51–2.43 (m, 2H), 2.42–1.89 (m, 3H), 1.88–1.77 (m, 1H), 1.76–1.66 (m, 1H), 1.12–0.93 (m, 3H), 0.92–0.26 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 86.51 (1F), 63.98 (4F), –74.47 (6F, TFA).

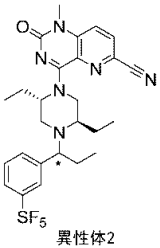
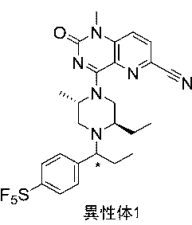
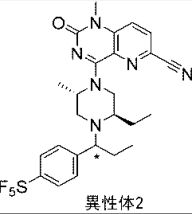
10

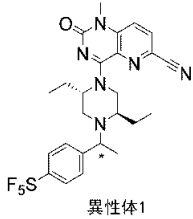
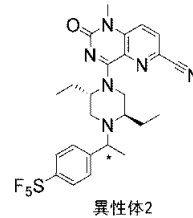
20

30

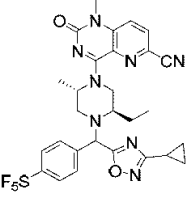
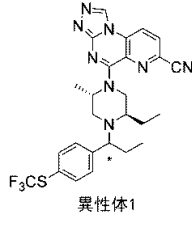
40

50

56	 異性体2	5 1.5	7	分析型HPLC*: 保持時間: 1.79 min; 2.0 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.42–7.41 (m, 6H), 6.51–5.21 (m, 1H), 5.19–4.50 (m, 1H), 4.23–3.53 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.36–3.04 (m, 1H), 2.82–2.51 (m, 1H), 2.42–2.19 (m, 1H), 2.17–1.22 (m, 6H), 1.21–0.76 (m, 3H), 0.75–0.38 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 86.41 (1F), 64.84 (4F), –74.58 (6F, TFA).	10
60	 異性体1	5 7.4	5	SFC分析: 100% de; 保持時間: 4.12 min; クロマトグラフィーカラム: REGIS (S, S) WHELK-O1, CO₂中のメタノール (0.1% DEA)、5から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.90–5.54 (m, 1H), 5.01–4.72 (m, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.94–2.83 (m, 1H), 2.71–2.53 (m, 1H), 2.39–2.30 (m, 1H), 1.97–1.82 (m, 1H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.51–1.40 (m, 2H), 1.49–1.23 (m, 3H), 0.76–0.60 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 88.20 (1F), 64.42 (4F).	20 30
61	 異性体2	5 7.4	5	SFC分析: 81.04% de; 保持時間: 4.92 min; クロマトグラフィーカラム: REGIS (S, S) WHELK-O1, CO₂中のメタノール (0.1% DEA)、5から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 M	40

			H z, DMSO-d_6, p p m) δ 8.28–8.20 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.0 H z, 1H), 7.88 (d, J=8.0 H z, 2H), 7.59 (d, J=8.0 H z, 2H), 6.03–5.49 (m, 1H), 5.04–4.85 (m, 1H) 3.69–3.52 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.19–3.14 (m, 1H), 2.62–2.58 (m, 1H), 2.19–2.05 (m, 1H), 1.82–1.79 (m, 1H), 1.61–1.50 (m, 1H), 1.47–1.36 (m, 2H), 1.32–1.27 (m, 3H), 1.05–0.95 (m, 3H), 0.62–0.57 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, p p m): δ 88.20 (1F), 64.42 (4F).	10
62	 異性体1	5 5 7.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.72 min; 2.57 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d, p p m): δ 7.93–7.69 (m, 6H), 6.36–6.01 (m, 1H), 5.54–5.42 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.36–3.31 (m, 1H), 3.19–3.08 (m, 2H), 2.18–2.01 (m, 2H), 1.91–1.68 (m, 6H), 0.91–0.69 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3-d, p p m): δ 82.75 (1F), 62.61 (4F), –75.98 (7.7F, TFA).	20
63	 異性体2	5 5 7.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.75 min; 2.0 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d, p p m): δ 7.90–7.72 (m, 6H), 6.53–6.14 (m, 1H), 5.56–5.34 (m, 1H), 4.14–4.05 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31–3.24 (m, 2H), 2.99–2.98 (m, 1H), 2.28–2.21 (m, 2H), 2.11–1.83 (m, 5H), 1.25–1.21 (m, 3H), 0.75–0.72 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3-d, p p m): δ 82.75 (1F), 62.61 (4F), –75.98 (7.7F, TFA).	30

40

			$13-d$, ppm): δ 82.62 (1F), 62.61 (4F), -75.84 (6F, TFA).
65		6 7.4	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ 8.09–8.04 (m, 1H), 8.02–7.95 (m, 1H), 7.93–7.84 (m, 2H), 7.80–7.76 (m, 2H), 6.33–5.78 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.28–5.03 (m, 1H), 3.78–3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.10–2.79 (m, 1H), 2.71–2.52 (m, 1H), 2.44–2.30 (m, 1H), 2.20–2.06 (m, 1H), 1.73–1.52 (m, 3H), 1.15–1.05 (m, 2H), 1.05–0.96 (m, 2H), 0.95–0.87 (m, 3H), 0.86–0.78 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4): δ 82.48 (1F), 61.33 (4F).
66	 異性体1	5 1.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.55 min; 2.7 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.65–9.62 (m, 1H), 9.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.68–8.62 (m, 1H), 7.93–7.53 (m, 4H), 5.60–5.05 (m, 1H), 4.62–4.49 (m, 1H), 4.01–3.90 (m, 1H), 3.68–3.57 (m, 1H), 3.47–3.40 (m, 1H), 3.02–2.98 (m, 1H), 2.45–2.34 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 1H), 1.77–1.53 (m, 3H), 1.44–1.25 (m, 3H), 0.90–0.43 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -41.82 (3F), -73.93 (8.1F, TFA).

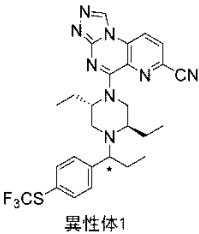
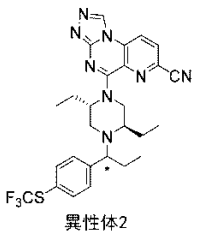
10

20

30

40

50

68	 異性体1	5.5 5.4	Chiral HPLC 分析：97.47% de；保持時間：4.84 min；クロマトグラフィーカラム：Daicel CHIRALPAK®IG, EtOH (0.2% of DEA) / n-Hexane = 5/95, 流速：1.0 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.91–8.89 (m, 1H), 8.55–8.53 (m, 1H), 7.73–7.71 (m, 2H), 7.52–7.50 (m, 2H), 5.54–4.71 (m, 1H), 2.97–2.91 (m, 1H), 2.85–2.79 (m, 1H), 2.37–2.33 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.67–1.56 (m, 2H), 1.48–1.42 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.99–0.94 (m, 3H), 0.65–0.62 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ –42.27 (3F).
69	 異性体2	5.5 5.4	Chiral HPLC 分析：81.52% de；保持時間：5.87 min；クロマトグラフィーカラム：Daicel CHIRALPAK®IG, EtOH (0.2% of DEA) / n-Hexane = 5/95, 流速：1.0 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91–8.89 (m, 1H), 8.55–8.53 (m, 1H), 7.71–7.69 (m, 2H), 7.54–7.52 (m, 2H), 5.41–4.65 (m, 1H), 3.51–3.45 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.25–2.14 (m, 1H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.65–1.49 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 1H), 1.27–1.19 (m, 3H), 1.06–0.98 (m, 3H), 0.63–0.55 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ –42.44 (3F).

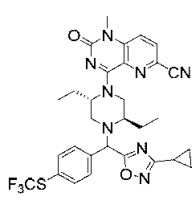
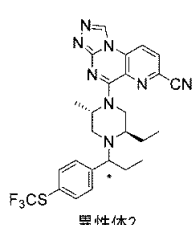
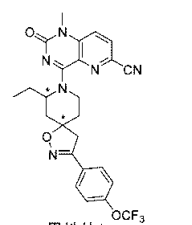
10

20

30

40

50

70		6 2 5. 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.29–8.17 (m, 1H), 8.04–7.94 (m, 1H), 7.84–7.70 (m, 4H), 6.03–5.27 (m, 2H), 5.03–4.75 (m, 1H), 3.68–3.48 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.29–2.80 (m, 1H), 2.71–2.54 (m, 1H), 2.42–2.31 (m, 1H), 2.20–1.69 (m, 3H), 1.65–1.28 (m, 2H), 1.14–1.02 (m, 2H), 0.96–0.54 (m, 8H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ –41.97 (3F).
71	 異性体2	5 4 1. 4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.52 min; 0.34 FA/0.56 TFA 塩, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.51 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.34H, FA), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.62–5.41 (m, 1H), 5.02–4.82 (m, 1H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 1H), 2.16–2.13 (m, 1H), 1.89–1.86 (m, 1H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.67–1.63 (m, 1H), 1.54–1.45 (m, 1H), 1.41–1.31 (m, 3H), 1.14–1.04 (m, 3H), 0.67–0.52 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ –42.26 (3F), –73.46 (1.68F, TFA).
74	 異性体1	5 1 3. 4	SFC分析: 92.77% ee; 保持時間: 4.358 min; クロマトグラフィーカラム: AICELCHIR ^Δ LCEL®AS, CO ₂ 中のメタノール (0.1%DEA)、5から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 70 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.31–8.20 (m, 1H), 8.08–7.95 (m,

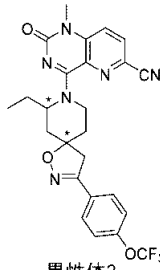
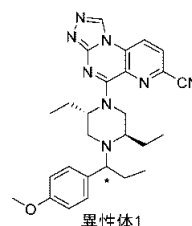
10

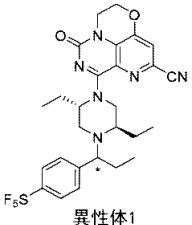
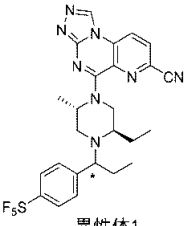
20

30

40

50

			1 H), 7.89–7.75 (m, 2H), 7.55–7.39 (m, 2H), 5.75–5.25 (m, 1H), 5.22–4.65 (m, 1H), 3.72–3.56 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34–3.22 (m, 2H), 2.18–1.73 (m, 6H), 1.04–0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –56.75 (3F)	
75	 異性体2	5 3.4	SFC分析：93.15% ee；保持時間：4.424 min；クロマトグラフィーカラム：DAICELCHIRALCEL ^Δ AS, CO ₂ 中のメタノール(0.1%DEA)、5から40%；圧力：100 bar；流速：70 mL/min； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.32–8.20 (m, 1H), 8.08–7.94 (m, 1H), 7.89–7.73 (m, 2H), 7.55–7.40 (m, 2H), 5.72–5.28 (m, 1H), 5.24–4.60 (m, 1H), 3.74–3.58 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34–3.24 (m, 2H), 2.19–1.75 (m, 6H), 1.05–0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –56.75 (3F).	10 20
76	 異性体1	4 5.4	SFC分析：100% ee；保持時間：1.787 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AS, 150×4.6 mm I.D., 3μm, CO ₂ 中40%のメタノール(0.05%DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.30–7.18 (m, 2H), 6.91–6.80 (m, 2H), 6.13–4.32 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62–3.40 (m, 1H), 3.35–3.25 (m, 1H), 3.22–3.05 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.41–2.30 (m, 1H), 2.12–1.71 (m, 3H), 1.68–1.39 (m, 3H), 1.0	30 40

			6-0.92 (m, 3H), 0.71-0.55 (m, 6H).
79	 異性体1	5.9 9.4	SFC分析: 99.12% ee; 保持時間: 4.630 min; クロマトグラフィーカラム: DAICELCHIRALPAK®IG, CO₂中のエタノール (0.1% DEA)、5から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 7.90-7.81 (m, 3H), 7.58 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 2H), 6.25-5.37 (m, 1H), 5.16-4.66 (m, 1H), 4.62-4.36 (m, 2H), 4.12-3.85 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 3H), 0.60-0.54 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 87.95 (1F), 64.30 (4F).
80	 異性体1	5.6 7.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.61 min; 0.41 FA塩, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i>=12.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 0.41H, FA), 7.91 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 5.81-5.40 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 5H), 0.78-0.70 (m, 3H), 0.68-0.61 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.01 (1F), 64.44 (4F).

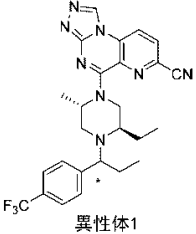
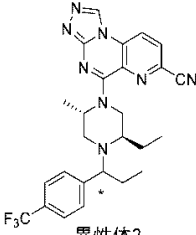
10

20

30

40

50

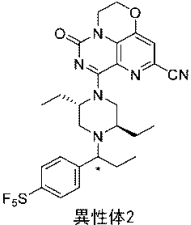
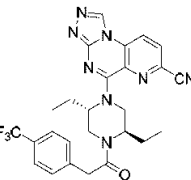
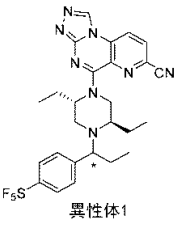
8 1	 異性体1	5 0 9. 4	SFC分析：100% ee；保持時間：1. 835 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I. D., 3 μm, CO₂中40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min；¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 9.49（s, 1H），8.92–8.90（d, J=8.6 Hz, 1H），8.56–8.54（d, J=8.6 Hz, 1H），7.81–7.67（m, 2H），7.64–7.50（m, 2H），5.85–4.75（m, 2H），3.75–3.60（m, 1H），3.48–3.36（m, 1H），3.00–2.86（m, 1H），2.82–2.68（m, 1H），2.43–2.31（m, 1H），2.00–1.80（m, 1H），1.71–1.57（m, 1H），1.56–1.39（m, 5H），0.80–0.55（m, 6H）。¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ –60.68（3F）
8 2	 異性体2	5 0 9. 4	SFC分析：100% ee；保持時間：2.269 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I. D., 3 μm, CO₂中40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min；¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 9.51（s, 1H），8.93–8.91（d, J=8.6 Hz, 1H），8.57–8.55（d, J=8.6 Hz, 1H），7.84–7.48（m, 4H），6.10–4.50（m, 2H），3.78–3.47（m, 2H），3.25–3.04（m, 1H），2.78–2.60（m, 1H），2.24–2.06（m, 1H），1.97–1.79（m, 1H），1.77–1.43（m, 3H），1.40–1.26（m, 3H），1.16–0.95（m, 3H），0.73–0.48（m, 3H）。¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ –60.64（3F）。

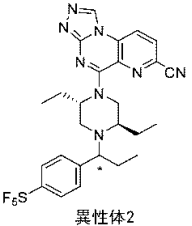
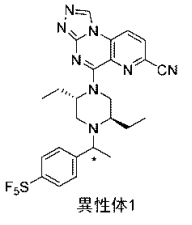
10

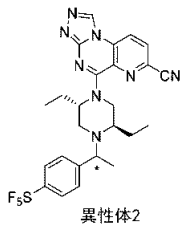
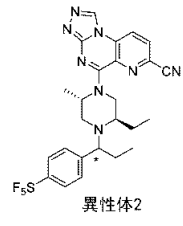
20

30

40

83	 異性体2	5 9.4	SFC分析：100.00% ee；保持時間：4.302 min；クロマトグラフィーカラム：DAICEL CHIRALPAK® IG, CO₂中のエタノール（0.1% DEA）、5から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. 0.29 TFA 塩, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.01–7.74 (m, 3H), 7.60–7.51 (m, 2H), 6.08–5.52 (m, 1H), 5.08–4.81 (m, 1H), 4.43–4.42 (m, 2H), 4.02–3.95 (m, 2H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.10–3.08 (m, 1H), 2.84–2.68 (m, 2H), 2.13–2.10 (m, 1H), 1.89–1.84 (m, 2H), 1.61–1.58 (m, 1H), 1.48–1.44 (m, 1H), 1.27–1.22 (m, 2H), 0.95–0.92 (m, 3H), 0.66–0.61 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.01 (1F), 64.44 (4F), –73.45 (0.86F, TFA).	10
85	 異性体3	5 3.4	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.54 (s, 1H), 8.99–8.89 (m, 1H), 8.63–8.54 (m, 1H), 7.74–7.65 (m, 2H), 7.57–7.47 (m, 2H), 5.87–4.35 (m, 3H), 4.20 (s, 0.5H), 4.11–4.01 (m, 0.5H), 3.98–3.78 (m, 2H), 3.57–3.34 (m, 1.5H), 3.08–2.95 (m, 0.5H), 1.83–1.50 (m, 4H), 0.98–0.73 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ –60.78 (3F).	30
86	 異性体1	5 1.3	SFC分析：100% ee；保持時間：1.497 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD, 250×30mm I.D., 10μm, 5から35%；圧力：100 bar；流速：80 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56	40

			(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.92–4.92 (m, 2H), 3.68–3.60 (m, 1H), 2.94–2.84 (m, 2H), 2.10–1.90 (m, 4H), 1.65–1.45 (m, 4H), 1.10–0.90 (m, 3H), 0.75–0.55 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 88.41 (1F), 64.61 (4F).	10
87	 異性体2	5 1.3	SFC分析: 98.16% ee; 保持時間: 2.193 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Pak AD, 250×30 mm I. D., 10 μm, 5から35%; 圧力: 100 bar; 流速: 80 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.92–4.60 (m, 2H), 3.54–3.53 (m, 2H), 3.18–3.09 (m, 1H), 2.20–1.97 (m, 4H), 1.85–1.45 (m, 4H), 1.10–0.90 (m, 3H), 0.75–0.55 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 88.42 (1F), 64.57 (4F).	20
88	 異性体1	5 7.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.618 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralpak AD, 150×4.6 mm I. D., 3 μm, CO ₂ 中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.92–4.72 (m, 2H), 3.93–3.81 (m, 1H), 2.99–2.79 (m, 2	30 40

			H), 2.34–2.12 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.58–1.40 (m, 2H), 1.30–1.25 (m, 3H), 0.97–0.90 (m, 3H) 0.72–0.64 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 88.42 (1F), 64.58 (4F).
89	 異性体2	5.6 7.2	SFC分析：99.08% ee；保持時間：2.515 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール（0.05%DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.96–4.42 (m, 2H), 3.75–3.68 (m, 1H), 3.60–3.48 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.34–2.22 (m, 2H), 2.05–1.87 (m, 2H), 1.58–1.40 (m, 2H), 1.28–1.21 (m, 3H), 1.05–0.98 (m, 3H), 0.68–0.56 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 88.45 (1F), 64.55 (4F).
90	 異性体2	5.6 7.4	分析型HPLC*：保持時間：1.67 min；^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d, ppm) δ 9.12–8.89 (m, 2H), 8.47–8.32 (m, 1H), 8.19–7.92 (m, 2H), 7.81–7.52 (m, 2H), 5.42–4.65 (m, 1H), 4.20–3.83 (m, 1H), 3.24–3.02 (m, 1H), 2.81–2.75 (m, 1H), 2.22–2.15 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.82–1.79 (m, 1H), 1.70–1.67 (m, 1H), 1.48–1.41 (m, 1H), 1.38–1.30 (m, 4H), 1.29–1.18 (m, 3H), 1.12–1.06 (m, 1H), 0.7

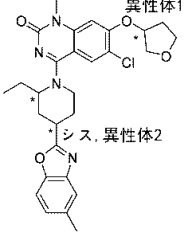
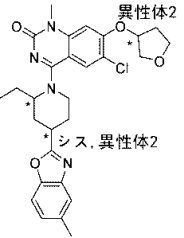
10

20

30

40

50

			1-0.61 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d, ppm): δ 82.75 (1F), 64.43 (4F).
93		5.2 3.4	SFC分析: 100.00% ee; 保持時間: 4.770 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Pak AD, 250×30 mm I.D., 10μm, AがCO₂であり、Bがエタノールであり (0.1% NH₃H₂O), 50%; 圧力: 100 bar; 流速: 80 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.71 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).
94		5.2 3.4	SFC分析: 100.00% ee; 保持時間: 6.152 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Pak AD, 250×30 mm I.D., 10μm, AがCO₂であり、Bがエタノールであり (0.1% NH₃H₂O), 50%; 圧力: 100 bar; 流速: 80 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.28-2.2

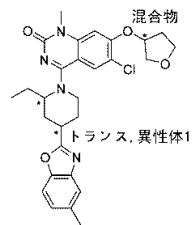
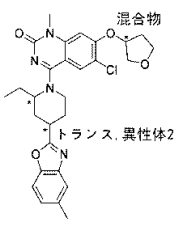
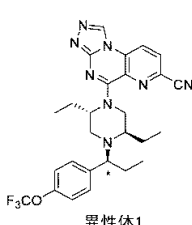
10

20

30

40

50

			4 (m, 2H), 2.21–2.15 (m, 1H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.58–1.50 (m, 1H), 1.40–1.33 (m, 1H), 0.71 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).
96		5 3.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.961 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.60–4.50 (m, 1H), 4.20–4.09 (m, 1H), 4.08–3.97 (m, 1H), 3.96–3.85 (m, 2H), 3.85–3.70 (m, 1H), 3.65–3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.40–2.10 (m, 4H), 2.09–1.95 (m, 4H), 1.85–1.70 (m, 3H), 0.92–0.80 (m, 3H).
97		5 3.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.959 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.61–4.50 (m, 1H), 4.18–4.06 (m, 1H), 4.05–3.94 (m, 1H), 3.93–3.82 (m, 2H), 3.81–3.70 (m, 1H), 3.65–3.55 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.40–2.33 (m, 3H), 2.20–2.00 (m, 6H), 1.90–1.75 (m, 2H), 0.95–0.80 (m, 3H).
100		5 9.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.502 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.79–8.77 (d, $J=8.7$ Hz, 1H),

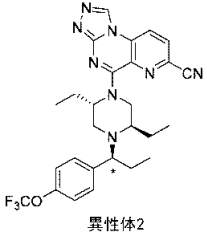
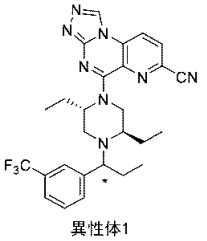
10

20

30

40

50

			8.33–8.31 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.49–7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31–7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.27–4.90 (m, 2H), 3.80–3.59 (m, 1H), 3.56–3.34 (m, 1H), 3.20–2.90 (m, 2H), 2.66–2.48 (m, 1H), 2.33–1.95 (m, 3H), 1.79–1.46 (m, 3H), 1.15–1.00 (m, 3H), 0.84–0.64 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ –59.49 (3F).	
101	 異性体2	539.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.901 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD, 150×4.6 mm I.D., 3 μ m, CO ₂ 中40%のエタノール(0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ 9.32 (s, 1H), 8.76 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.43–4.62 (m, 2H), 3.85–3.48 (m, 1H), 3.47–3.40 (m, 1H), 3.28–3.18 (m, 1H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.42–2.31 (m, 1H), 2.22–1.78 (m, 3H), 1.76–1.50 (m, 3H), 1.18–1.04 (m, 3H), 0.72–0.63 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ –59.57 (3F).	
105	 異性体1	53.42	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.328 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral-MIC, CO ₂ 中40%のエタノール(0.05% DEA)、5から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.91–8.89 (m, 1H), 8.56–8.53 (m, 1H), 7.69–7.6	

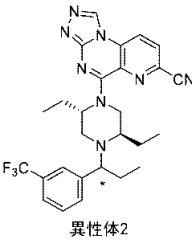
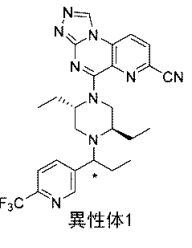
10

20

30

40

50

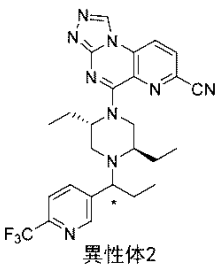
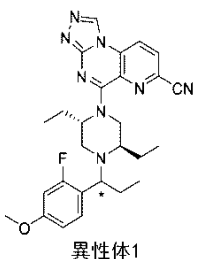
			0 (m, 4 H), 5. 6 0－4. 8 0 (m, 2 H), 3. 7 0－3. 6 6 (m, 1 H), 3. 3 1－3. 2 7 (m, 1 H), 2. 9 6－2. 9 3 (m, 1 H), 2. 8 6－2. 8 2 (m, 1 H), 2. 3 3－2. 3 2 (m, 1 H), 2. 0 9－2. 0 8 (m, 1 H), 2. 0 0－1. 8 8 (m, 2 H), 1. 6 5－1. 5 8 (m, 1 H), 1. 4 7－1. 4 3 (m, 2 H), 0. 9 7 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 0. 6 6－0. 6 2 (m, 6 H). ^{19}F NMR (3 7 6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ －6 0. 8 8 (3 F).
1 0 6	 異性体2	5 2 3. 4	SFC分析：9 7. 5 2 % e e ; 保持時間：1. 5 8 1 min ; クロマトグラフィーカラム：Chiral-MIC, CO_2 中 4 0 % のエタノール (0. 0 5 % DEA)、5 から 4 0 % ; 圧力：1 0 0 bar ; 流速：2. 5 mL/min. ^1H NMR (4 0 0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9. 5 0 (s, 1 H), 8. 9 2－8. 8 9 (m, 1 H), 8. 5 6－8. 5 3 (m, 1 H), 7. 6 5－7. 6 3 (m, 1 H), 7. 6 0－7. 5 6 (m, 3 H), 5. 9 1－4. 5 6 (m, 2 H), 3. 5 7－3. 5 4 (m, 2 H), 3. 2 0－3. 1 1 (m, 1 H), 2. 6 7－2. 5 6 (m, 1 H), 2. 3 3－2. 3 2 (m, 1 H), 2. 2 3－2. 2 0 (m, 1 H), 1. 8 9－1. 7 3 (m, 2 H), 1. 6 3－1. 4 5 (m, 3 H), 1. 0 3 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0. 6 2－0. 5 7 (m, 6 H). ^{19}F NMR (3 7 6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ －6 1. 0 (3 F).
1 1 1	 異性体1	5 2 4. 2	分析型HPLC*：保持時間：1. 4 6 8 min ; 2. 4 FA 塩, ^1H NMR (4 0 0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9. 4 8 (s, 1 H), 8. 9 1 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8. 7 5 (s, 1 H), 8. 5 4 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8. 4 6 (s, 2. 4 H, , FA), 8. 0 8 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7. 9 3 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 5. 9 5－4. 8 4 (m, 2 H), 3. 8 2－3. 7 2 (m, 1 H), 2. 9 4－2. 8 2 (m, 2 H), 2. 0 4－1. 8 9 (m, 4 H), 1. 7

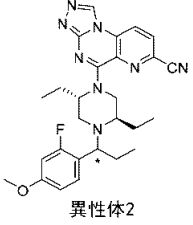
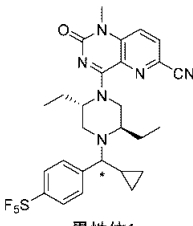
10

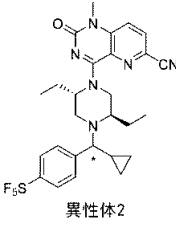
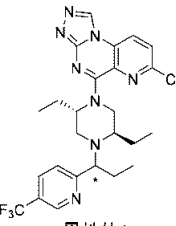
20

30

40

			3-1.62 (m, 2 H), 1.54-1.44 (m, 2 H), 0.99-0.89 (m, 3 H), 0.75-0.59 (m, 6 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -66.10 (3 F).	
11 2	 異性体2	5 4.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.530 min; 3.5 FA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.49 (s, 1 H), 8.91 (d, J =8.4 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.54 (d, J =8.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 3.5 H, FA), 8.08 (d, J =8.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, J =8.0 Hz, 1 H), 5.92-4.33 (m, 2 H), 3.75-3.66 (m, 1 H), 2.26-2.18 (m, 2 H), 2.04-1.89 (m, 4 H), 1.69-1.58 (m, 2 H), 1.48-1.38 (m, 2 H), 1.06-0.95 (m, 3 H), 0.69-0.58 (m, 6 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -66.11 (3 F).	10 20
11 5	 異性体1	5 3.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.342 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.48 (s, 1 H), 8.90 (d, J =8.8 Hz, 1 H), 8.54 (d, J =8.8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J =8.4 Hz, 1 H), 6.93-6.76 (m, 2 H), 5.55-4.75 (m, 2 H), 3.88-3.83 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.35-3.28 (s, 1 H), 2.95-2.82 (m, 1 H), 2.80-2.71 (m, 1 H), 2.42-2.38 (m, 1 H), 2.09-1.79 (m, 3 H), 1.67-1.53 (m, 1 H), 1.50-1.34 (m, 2 H), 0.96 (t, J =7.6 Hz, 3 H), 0.72-0.62 (m, 6 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -116.84 (1 F).	30 40

116	 異性体2	50 3.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.377 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.88–6.72 (m, 2H), 5.91–5.62 (m, 1H), 4.98–4.40 (m, 1H), 3.82–3.66 (m, 4H), 3.58–3.42 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.63–2.54 (m, 1H), 2.42–2.27 (m, 1H), 1.99–1.93 (m, 1H), 1.90–1.69 (m, 2H), 1.66–1.47 (m, 2H), 1.47–1.32 (m, 1H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.66 (t, $J=7.2$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -117.18 (1F).
117	 異性体1	58 3.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.120 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO ₂ 中40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.28–8.19 (m, 1H), 7.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.92–7.85 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 2H), 5.83–5.71 (m, 0.5H), 5.63–5.51 (m, 0.5H), 5.09–5.00 (m, 0.5H), 4.92–4.80 (m, 0.5H), 3.52–3.40 (m, 4.5H), 3.15–3.07 (m, 0.5H), 2.85–2.65 (m, 2H), 2.31–1.90 (m, 3H), 1.45–1.31 (m, 2H), 1.05–0.92 (m, 3H), 0.91–0.83 (m, 1H), 0.82–0.74 (m, 1H), 0.73–0.51 (m, 3H), 0.48–0.23 (m, 2H), 0.08–0.00 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ

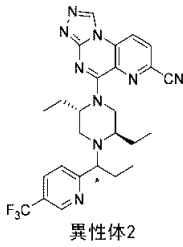
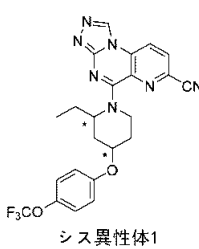
			88.11 (1F), 64.46 (4F).
118	 異性体2	58 3.4	SFC分析: 99.72% ee; 保持時間: 1.517 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.30–8.17 (m, 1H), 8.05–7.93 (m, 1H), 7.91–7.83 (m, 2H), 7.64–7.55 (m, 2H), 6.14–6.05 (m, 0.5H), 5.29–5.20 (m, 0.5H), 5.16–5.07 (m, 0.5H), 4.80–4.71 (m, 0.5H), 3.71–3.63 (m, 0.5H), 3.62–3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 0.5H), 2.92–2.84 (m, 1H), 2.70–2.64 (m, 0.5H), 2.35–2.31 (m, 0.5H), 2.11–1.75 (m, 3H), 1.55–1.41 (m, 2H), 1.05–0.90 (m, 4H), 0.84–0.75 (m, 1H), 0.65–0.55 (m, 3H), 0.51–0.22 (m, 2H), 0.06–(–0.06) (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.09 (1F), 64.40 (4F).
125	 異性体1	52 4.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.504 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. 0.19 TFA 塩, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.52 (s, 1H), 9.06–8.96 (m, 1H), 8.95–8.85 (m, 1H), 8.61–8.50 (m, 1H), 8.31–8.20 (m, 1H), 7.80–7.65 (m, 1H), 5.00–4.60 (m, 2H), 4.00–3.81 (m, 1H), 3.59–3.38 (m, 2H), 3.12–2.75 (m, 2H), 2.

10

20

30

40

			0.5–1.81 (m, 4H), 1.59–1.35 (m, 2H), 1.00–0.89 (m, 3H), 0.80–0.58 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ –60.64 (3F), –73.48 (0.58F, TFA).
126	 異性体2	5.2 4.2	SFC分析：98.66% ee；保持時間：2.142 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, CO_2中40%のエタノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. 0.85 TFA 塩, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.56 (s, 1H), 9.05–8.85 (m, 2H), 8.64–8.52 (m, 1H), 8.40–8.12 (m, 1H), 7.85–7.69 (m, 1H), 5.60–4.05 (m, 2H), 3.89–3.61 (m, 2H), 3.25–2.72 (m, 3H), 2.05–1.85 (m, 4H), 1.68–1.51 (m, 2H), 1.07–0.96 (m, 3H), 0.72–0.60 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ–60.64 (3F), –73.47 (2.55F, TFA).
127	 シス異性体1	4.8 4.2	SFC分析：100% ee；保持時間：2.922 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, メタノール (0.05% DEA) / CO_2 = 40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.53 (s, 1H), 8.94–8.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57–8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33–7.31 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.77–4.75 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 2.19–1.98 (m, 6H), 0.89–0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ–57.23 (3F).

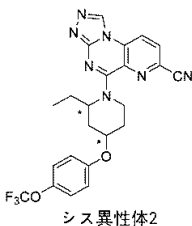
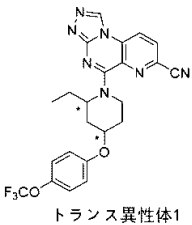
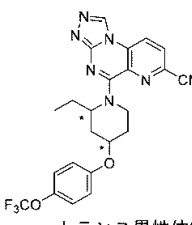
10

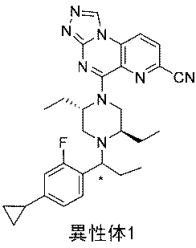
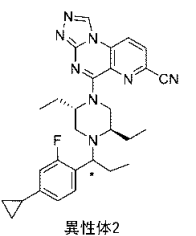
20

30

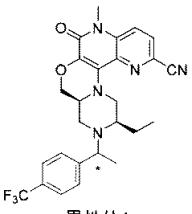
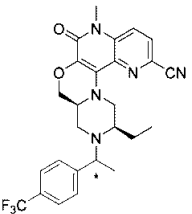
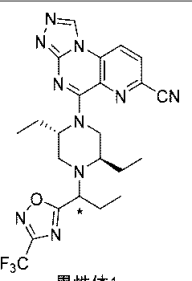
40

50

128	 シス異性体2	48 4.2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.037 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD, 150×4.6 mm I. D., 3μm, メタノール (0.05% DEA) / CO₂=40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ 9.53 (s, 1H), 8.94–8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.57–8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33–7.31 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76–4.74 (m, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 2.21–1.98 (m, 6H), 0.89–0.85 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ –57.24 (3F).	10
129	 トランス異性体1	48 4.2	SFC分析：100% ee；保持時間：2.37 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD, 150×4.6 mm I. D., 3μm, エタノール (0.05% DEA) / CO₂=40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ 9.55 (s, 1H), 8.94–8.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.58–8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.95–4.90 (m, 2H), 3.49–3.42 (m, 1H), 2.26–1.72 (m, 6H), 0.99–0.95 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ –57.25 (3F).	20 30
130	 トランス異性体2	48 4.2	SFC分析：100% ee；保持時間：3.168 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD, 150×4.6 mm I. D., 3μm, エタノール (0.05% DEA) / CO₂=40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ 9.55 (s, 1H), 8.94–	40

			8.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.58–8.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.96–4.90 (m, 2H), 3.50–3.43 (m, 1H), 2.26–1.71 (m, 6H), 0.99–0.91 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ –57.25 (3F).	10
131	 異性体1	5.31	SFC分析：100% ee；保持時間：2.631 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IC, 100×4.6 mm I. D., 3μm, メタノール (0.05% DEA) / CO ₂ = 40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.48 (s, 1H), 8.92–8.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.56–8.54 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35–7.32 (m, 1H), 6.98–6.87 (m, 2H), 5.45–4.75 (m, 2H), 3.88–3.84 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.91–2.79 (m, 2H), 2.50–2.40 (m, 1H), 1.97–1.84 (m, 4H), 1.63–1.59 (m, 1H), 1.43–1.39 (m, 2H), 1.0–0.94 (m, 5H), 0.74–0.66 (m, 8H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ –119.55 (1F).	20
132	 異性体2	5.34	SFC分析：100% ee；保持時間：3.185 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IC, 100×4.6 mm I. D., 3μm, メタノール (0.05% DEA) / CO ₂ = 40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.92–8.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.56–8.53 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 6.98–6.82 (m, 2H), 5.75–4.65 (m, 2H), 3.76–3.73 (m,	30

40

			1 H), 3.33 (m, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.58–2.55 (m, 1H), 2.35–2.32 (m, 1H), 1.96–1.78 (m, 4H), 1.59–1.44 (m, 3H), 1.01–0.95 (m, 5H), 0.71–0.63 (m, 8H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –119.81 (1F).
133	 異性体1	49 8.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.504 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.08 (s, 2H), 7.72–7.62 (m, 4H), 5.15–5.12 (m, 1H), 4.20–4.18 (m, 1H), 3.95–3.75 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.18–2.93 (m, 2H), 2.39–2.36 (m, 2H), 1.76–1.55 (m, 2H), 1.35–1.24 (m, 4H), 1.13–1.03 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –60.68 (3F).
134	 異性体2	49 8.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.501 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.72–7.59 (m, 4H), 5.03–4.99 (m, 1H), 4.37–4.34 (m, 1H), 4.00–3.95 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.99–2.94 (m, 2H), 2.58–2.55 (m, 1H), 2.41–2.39 (m, 1H), 1.70–1.56 (m, 2H), 1.32–1.30 (m, 3H), 0.78 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –60.73 (3F).
135	 異性体1	51 5.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.712 min; クロマトグラフィーカラム: CHIRALCEL®OD, 150×4.6mm, 3 μm , メタノール (0.1% DEA) / CO ₂ = 40/60; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J =

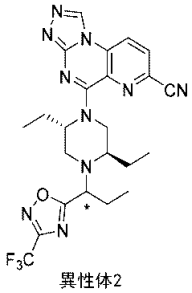
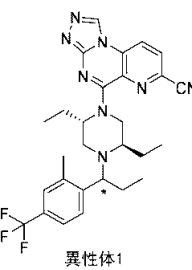
10

20

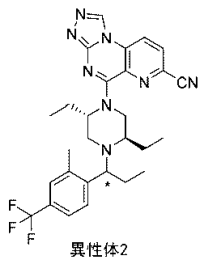
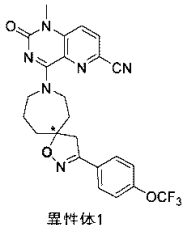
30

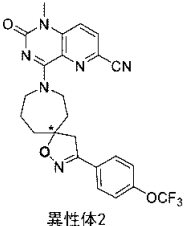
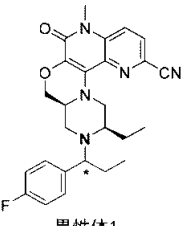
40

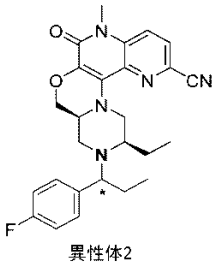
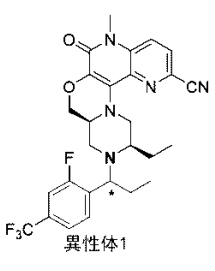
50

			8.6 Hz, 1H), 5.66–5.28 (m, 1H), 5.17–4.92 (m, 1H), 4.39–4.23 (m, 1H), 3.64–3.46 (m, 1H), 3.16–3.03 (m, 1H), 2.88–2.64 (m, 2H), 2.11–1.89 (m, 2H), 1.84–1.68 (m, 2H), 1.51–1.35 (m, 1H), 1.27–1.21 (m, 1H), 0.98–0.88 (m, 6H), 0.87–0.76 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –65.15 (3F).	10
136	 異性体2	51 5.2	SFC分析: 99.32% ee; 保持時間: 4.395 min; クロマトグラフィーカラム: CHIRALCEL®OD, 150×4.6 mm, 3μm, メタノール (0.1% DEA) / CO ₂ = 40/60; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.51 (s, 1H), 8.92 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.87–4.62 (m, 2H), 4.37–4.27 (m, 1H), 3.70–3.39 (m, 1H), 3.13–2.98 (m, 1H), 2.95–2.80 (m, 1H), 2.75–2.64 (m, 1H), 2.05–1.84 (m, 4H), 1.63–1.50 (m, 1H), 1.14–1.03 (m, 1H), 0.98–0.84 (m, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –65.26 (3F).	20
137	 異性体1	53 7.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.314 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, エタノール (0.05% DEA) / CO ₂ = 40/60; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.32–	30

40

			4. 87 (m, 2H), 3. 96–3. 85 (m, 1H), 3. 31–3. 13 (m, 1H), 3. 03 (d, J=11. 8 Hz, 1H), 2. 81 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 2. 45 (s, 3H), 2. 40–2. 27 (m, 1H), 2. 21–2. 11 (m, 1H), 2. 00–1. 82 (m, 2H), 1. 67 (dd, J=14. 4, 6. 8 Hz, 1H), 1. 58–1. 36 (m, 2H), 0. 96 (t, J=7. 6 Hz, 3H), 0. 64 (t, J=7. 2 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ-60. 73 (3F).	10
138	 異性体2	53 7. 3	SFC分析：100% ee；保持時間：2. 001 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD, 150×4. 6mm I. D., 3μm, エタノール (0. 05% DEA) /CO₂= 40/60；圧力：100 bar；流速：2. 5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9. 50 (s, 1H), 8. 91 (d, J=8. 8 Hz, 1H), 8. 55 (d, J=8. 8 Hz, 1H), 7. 72 (d, J=8. 0 Hz, 1H), 7. 59–7. 45 (m, 2H), 5. 50–5. 15 (m, 2H), 3. 82 (d, J=6. 4 Hz, 1H), 3. 60–3. 48 (m, 1H), 3. 25–3. 09 (m, 1H), 2. 62 (dd, J=12. 0, 3. 2 Hz, 1H), 2. 41 (s, 3H), 2. 15 (d, J=11. 6 Hz, 1H), 2. 03–1. 71 (m, 3H), 1. 69–1. 43 (m, 3H), 1. 03 (t, J=7. 2 Hz, 3H), 0. 68–0. 50 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ-60. 74 (3F)	20
139	 異性体1	49 9. 2	SFC分析：100% ee；保持時間：3. 534 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD, 150×4. 6mm I. D., 3μm, エタノール (0. 05% DEA) /CO₂= 40/60；圧力：100 bar；流速：2. 5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8. 26–8. 24 (d, J=	40

			8.9 Hz, 1H), 8.00–7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79–7.76 (m, 2H), 7.46–7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.40–4.18 (m, 2H), 4.02–3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.32–3.20 (m, 2H), 2.28–2.06 (m, 3H), 2.02–1.78 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ–56.75 (3F).	10
140	 異性体2	499.2	SFC分析：100% ee；保持時間：5.021 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, エタノール (0.05% DEA) / CO ₂ = 40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) : δ 8.26–8.24 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.00–7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79–7.76 (m, 2H), 7.46–7.44 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.42–4.19 (m, 2H), 4.01–3.75 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.33–3.20 (m, 2H), 2.29–2.06 (m, 3H), 2.02–1.78 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ–56.76 (3F).	20
141	 異性体1	462.2	分析型HPLC*：保持時間：1.405 min； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.10–8.05 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.16 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.26 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.17–4.14 (m, 1H), 3.80 (dd, J=10.9, 7.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53–3.49 (m, 1H), 3.30–3.26 (m, 1H), 3.06–3.00 (m, 2H), 2.41–2.29 (m, 2H), 1.88–1.70 (m, 2H), 1.56–1.40 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.57 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ–56.75 (3F).	30
				40

			O- d_6 , ppm) δ -115.99 (1F).
14 2	 異性体2	4 2. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.479 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.34 (dd, J=8.5, 5.8 Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.66 (dd, J=12.1, 4.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=10.7, 8.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33-3.19 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.89 (dd, J=11.8, 3.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=11.6, 9.3 Hz, 1H), 2.36 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.68-1.45 (m, 3H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ-115.81 (1F).
14 3	 異性体1	5 0. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.702 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J=9.2 Hz, 2H), 5.31 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=11.0, 2.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=9.2, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=10.9, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.03 (dd, J=20.3, 11.0 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.93-1.70 (m, 2H), 1.69-1.40 (m, 3H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ-60.90 (3F), -116.42 (1F).

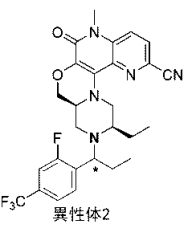
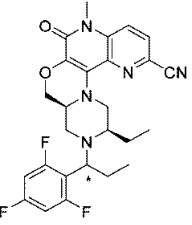
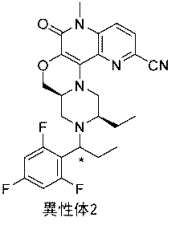
10

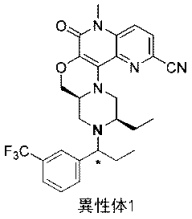
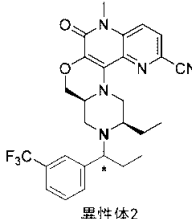
20

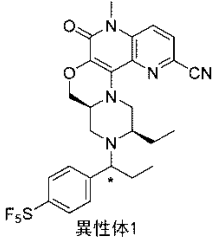
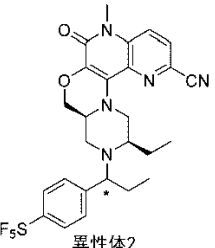
30

40

50

144	 異性体2	530.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.711 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.78–7.56 (m, 3H), 4.87–4.76 (m, 1H), 4.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.13–3.94 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45–3.37 (m, 2H), 3.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.70–2.59 (m, 1H), 2.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.08–1.90 (m, 1H), 1.73–1.45 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.68 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -60.99 (3F), -115.89 (1F)	10
146	 異性体1	498.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.369 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.08–8.01 (m, 2H), 7.16 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.87–3.77 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32–3.23 (m, 1H), 3.04–2.90 (m, 2H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.44 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.85–1.61 (m, 2H), 1.46–1.34 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.69 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -108.16 (2F), -109.69 (1F).	20 30
147	 異性体2	498.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.352 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.19 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.03–3.92	40

			(m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.42–3.35 (m, 1H), 3.07 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.98–2.89 (m, 1H), 2.67–2.54 (m, 1H), 2.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.08–1.96 (m, 1H), 1.83–1.58 (m, 2H), 1.52–1.37 (m, 1H), 0.82–0.64 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -107.98 (2F), -109.40 (1F).	10
148	 異性体1	5 2.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.530 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.71–7.52 (m, 4H), 5.22 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.26–4.08 (m, 1H), 3.87–3.73 (m, 1H), 3.66 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32–3.22 (m, 1H), 3.16–2.93 (m, 2H), 2.43–2.26 (m, 2H), 1.94–1.67 (m, 2H), 1.61–1.40 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.57 (t, J=7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -60.87 (3F).	20
149	 異性体2	5 2.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.651 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.09–8.01 (m, 2H), 7.69–7.54 (m, 4H), 4.72 (dd, J=12.1, 3.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08–3.96 (m, 1H), 3.85–3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48–3.36 (m, 1H), 3.08 (dd, J=12.0, 2.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=11.6, 2.9 Hz, 1H), 2.72–2.57 (m, 1H), 2.32 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.08–1.91 (m, 1H), 1.73–1.52 (m, 3H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.65 (t, J=7.3 Hz, 3H).	30 40

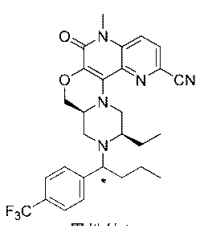
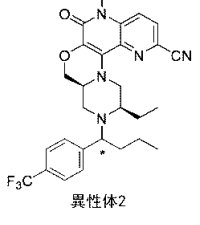
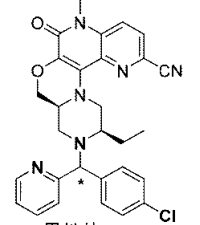
			H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -60.90 (3F).
150	 異性体1	57 0.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.770 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.80-7.62 (m, 4H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.43 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.42 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm) δ 86.26-84.03 (m, 1F), 63.57-62.82 (m, 4F)
151	 異性体2	57 0.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.797 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.71 (dd, J=12.1, 3.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=10.7, 2.5 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.09 (d, J=10.2 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.35 (d, J=6.2 Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 89.23-86.76 (m, 1F), 64.77-63.67 (m, 4F).

10

20

30

40

15 2	 異性体1	5 6.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.782 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.75–7.65 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.49–7.42 (m, 2H), 5.44–5.35 (m, 1H), 4.18–4.09 (m, 1H), 3.94–3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64–3.55 (m, 1H), 3.44–3.34 (m, 1H), 3.22–3.07 (m, 2H), 2.45–2.30 (m, 2H), 1.88–1.77 (m, 2H), 1.68–1.62 (m, 1H), 1.17–1.09 (m, 3H), 1.08–0.89 (m, 3H), 0.87–0.82 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ –62.28 (3F).
15 3	 異性体2	5 6.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.684 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.71–7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.77 (dd, J=12.0, 3.9 Hz, 1H), 4.42–4.32 (m, 1H), 4.20–4.08 (m, 1H), 3.83–3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57–3.47 (m, 1H), 3.26–3.15 (m, 1H), 3.01–2.88 (m, 1H), 2.77–2.64 (m, 1H), 2.54–2.44 (m, 1H), 1.95–1.80 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.21–0.90 (m, 3H), 0.89–0.82 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ –62.37 (3F).
15 5	 異性体1	5 7.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.580 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.53–8.47 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.64–7.54 (m, 3H), 7.41–7.34 (m, 2H), 7.27–7.21 (m, 1H), 5.25–5.14 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.29–4.16 (m, 1H), 3.9

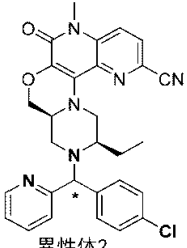
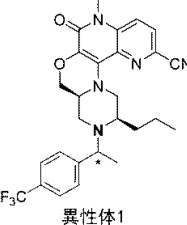
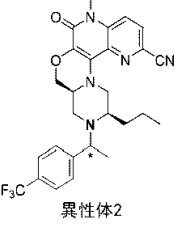
10

20

30

40

50

			2-3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 2H), 0.73-0.60 (m, 3H).
156	 異性体2	5 7.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.609 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.48-8.42 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H), 0.77-0.67 (m, 3H).
157	 異性体1	5 2.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.653 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -60.68 (3F).
158	 異性体2	5 2.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.678 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54-3.4

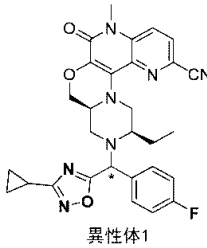
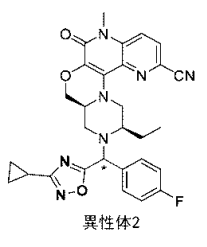
10

20

30

40

50

			4 (m, 1H), 3.02–2.89 (m, 2H), 2.57–2.51 (m, 2H), 1.76–1.61 (m, 1H), 1.53–1.41 (m, 2H), 1.34–1.28 (m, 3H), 1.03–0.91 (m, 1H), 0.74 (t, J=7.0 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ–60.73 (3F).
159	 異性体1	5.4 2.1	SFC分析：100% ee；保持時間：4.822 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OX, 100×4.6mm I. D., 3μm；エタノール (0.05% DEA) /CO₂=40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.07 (s, 2H), 7.66–7.58 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.89–4.81 (m, 1H), 4.25–4.16 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.29–3.21 (m, 1H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.41–2.34 (m, 1H), 2.18–2.10 (m, 1H), 1.78–1.60 (m, 2H), 1.12–1.01 (m, 2H), 0.92–0.86 (m, 2H), 0.83 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ–113.25 (1F).
160	 異性体2	5.4 2.1	SFC分析：98.92% ee；保持時間：7.450 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OX, 100×4.6mm I. D., 3μm；エタノール (0.05% DEA) /CO₂=40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.64–7.56 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.13–5.06 (m, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53–3.45 (m, 1H), 3.15–3.07 (m, 1H).

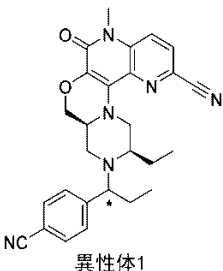
10

20

30

40

50

			H), 2.71–2.62 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.16–2.08 (m, 1H), 1.72–1.59 (m, 1H), 1.52–1.38 (m, 1H), 1.09–1.03 (m, 2H), 0.92–0.85 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –113.07 (1F).
161	 異性体1	49.26	分析型HPLC*: 保持時間: 1.301 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.07–8.02 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.83–4.66 (m, 1H), 4.44–4.29 (m, 1H), 4.08–3.93 (m, 1H), 3.84–3.72 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.15–3.04 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.69–2.56 (m, 1H), 2.40–2.31 (m, 1H), 2.03–1.87 (m, 1H), 1.72–1.49 (m, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H).
162	 異性体2	49.26	分析型HPLC*: 保持時間: 1.321 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.12–8.03 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.35–5.23 (m, 1H), 4.23–4.10 (m, 1H), 3.86–3.74 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.31–3.26 (m, 1H), 3.15–2.96 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 2H), 1.94–1.69 (m, 2H), 1.61–1.41 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.57 (t, J=7.2 Hz, 3H).

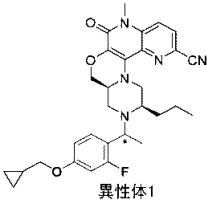
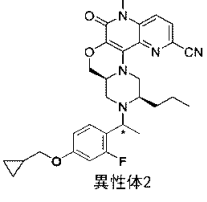
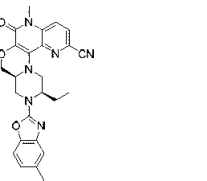
10

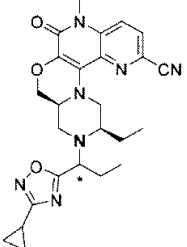
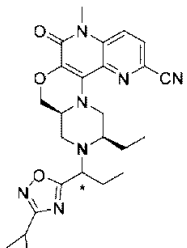
20

30

40

50

163	 異性体1	5 2.4	3	分析型HPLC*: 保持時間: 1.757 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.15–7.99 (m, 2H), 7.47–7.35 (m, 1H), 6.85–6.68 (m, 2H), 5.32–5.17 (m, 1H), 4.24–4.15 (m, 1H), 4.02–3.91 (m, 1H), 3.86–3.76 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.32–3.25 (m, 1H), 3.14–2.97 (m, 2H), 2.47–2.38 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 1H), 1.84–1.62 (m, 2H), 1.47–1.31 (m, 2H), 1.28–1.18 (m, 4H), 0.97–0.83 (m, 3H), 0.64–0.48 (m, 2H), 0.37–0.24 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -118.18 (1F)	10
164	 異性体2	5 2.4	3	分析型HPLC*: 保持時間: 1.766 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.12–8.00 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 1H), 6.87–6.62 (m, 2H), 5.08–4.95 (m, 1H), 4.44–4.33 (m, 1H), 4.10–4.01 (m, 1H), 4.00–3.91 (m, 1H), 3.83–3.77 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.48–3.40 (m, 1H), 3.02–2.85 (m, 2H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.49–2.44 (m, 1H), 1.75–1.60 (m, 1H), 1.51–1.35 (m, 2H), 1.33–1.26 (m, 3H), 1.24–1.16 (m, 1H), 1.04–0.87 (m, 1H), 0.80–0.70 (m, 3H), 0.61–0.47 (m, 2H), 0.36–0.26 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -117.70 (1F)	20
165	 異性体3	4 7.3	5	^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.79–7.67 (m, 2H), 7.20–7.12 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 13.0, 2.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.1, 3.0	40

			H z, 1 H), 4. 3 8-4. 2 1 (m, 2 H), 4. 1 7-4. 0 8 (m, 1 H), 3. 7 2 (s, 3 H), 3. 7 0-3. 6 4 (m, 1 H), 3. 4 4-3. 2 7 (m, 2 H), 2. 3 9 (s, 3 H), 1. 8 9-1. 7 8 (m, 2 H), 1. 0 7 (t, J=7. 4 H z, 3 H).
1 6 6	 異性体1	4 7 6. 3	S F C分析: 1 0 0 % e e ; 保持時間: 5. 1 3 9 min ; クロマトグラフィーカラム: C h i r a l C e l O J, 1 5 0 × 4. 6 mm I. D., 3 μm ; メタノール (0. 0 5 % D E Δ) / C O₂ = 4 0 / 6 0 ; 圧力: 1 0 0 b a r ; 流速: 2. 5 mL / min. ¹H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆, p p m) δ 8. 0 9-8. 0 2 (m, 2 H), 4. 4 0-4. 3 4 (m, 1 H), 4. 2 4-4. 1 1 (m, 2 H), 3. 8 8-3. 8 1 (m, 1 H), 3. 6 1 (s, 3 H), 3. 1 7-3. 1 0 (m, 1 H), 3. 0 9-3. 0 2 (m, 1 H), 2. 6 4-2. 5 7 (m, 1 H), 2. 5 6-2. 5 2 (m, 1 H), 2. 1 9-2. 1 1 (m, 1 H), 1. 9 4-1. 8 4 (m, 2 H), 1. 6 9-1. 1 7 (m, 3 H), 1. 1 1-1. 0 5 (m, 2 H), 0. 9 4-0. 8 1 (m, 8 H).
1 6 7	 異性体2	4 7 6. 3	S F C分析: 1 0 0 % e e ; 保持時間: 5. 4 3 6 min ; クロマトグラフィーカラム: C h i r a l C e l O J, 1 5 0 × 4. 6 mm I. D., 3 μm ; メタノール (0. 0 5 % D E Δ) / C O₂ = 4 0 / 6 0 ; 圧力: 1 0 0 b a r ; 流速: 2. 5 mL / min. ¹H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆, p p m) δ 8. 1 0-8. 0 3 (m, 2 H), 4. 8 8-4. 8 0 (m, 1 H), 4. 3 2-4. 2 5 (m, 1 H), 4. 1 1-4. 0 3 (m, 1 H), 3. 9 6-3. 8 9 (m, 1 H), 3. 5 9 (s, 3 H), 3. 1 9-3. 1 0 (m, 1 H), 2. 9 7-2. 8 7 (m, 1 H), 2. 8 2-2. 7 2 (m, 1 H), 2. 6 7-2. 5 8 (m, 1 H), 2. 1 5-2. 0 5 (m, 1 H), 1. 9 2-1. 7 0 (m, 2 H), 1. 6 7-1. 5 5 (m, 1 H), 1. 2 8-1. 1 2 (m, 2 H), 1. 0 9-1. 0 2 (m, 2 H), 0. 9 5-0. 7 9 (m, 8

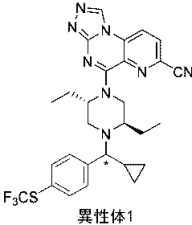
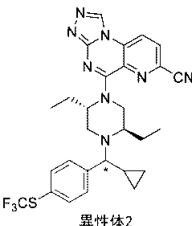
10

20

30

40

50

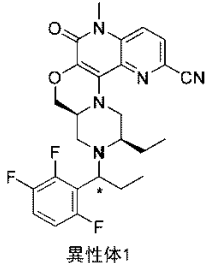
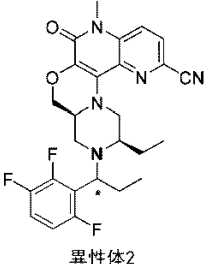
			H).
168	 異性体1	56 7.3	SFC分析：100% ee；保持時間：1.836 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 100×4.6 mm I. D., 3μm；メタノール（0.05% DEA）／CO₂=40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.86 (s, 1H), 8.37–8.26 (m, 1H), 8.12–8.02 (m, 1H), 7.69–7.59 (m, 2H), 7.52–7.31 (m, 2H), 5.81–4.82 (m, 2H), 3.75–3.21 (m, 2H), 2.99–2.61 (m, 2H), 2.49–2.01 (m, 3H), 1.49–1.37 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.97–0.89 (m, 1H), 0.87–0.81 (m, 1H), 0.78–0.59 (m, 3H), 0.48–0.33 (m, 2H), 0.08–0.02 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm) δ –42.73 (3F).
169	 異性体2	56 7.3	SFC分析：100% ee；保持時間：2.655 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 100×4.6 mm I. D., 3μm；メタノール（0.05% DEA）／CO₂=40/60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.85 (s, 1H), 8.38–8.26 (m, 1H), 8.11–7.99 (m, 1H), 7.68–7.56 (m, 2H), 7.49–7.31 (m, 2H), 6.14–4.79 (m, 2H), 4.03–3.31 (m, 2H), 2.90–2.71 (m, 1H), 2.68–2.14 (m, 2H), 2.13–1.79 (m, 2H), 1.69–1.63 (m, 1H), 1.52–1.42 (m, 1H), 1.16–0.94 (m, 4H), 0.85–0.76 (m, 1H), 0.66 (s, 3H), 0.50–0.31 (m, 2H), 0.07–0.00 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm) δ –42.91 (3F).

10

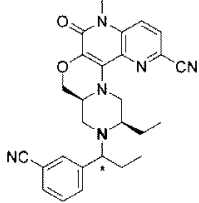
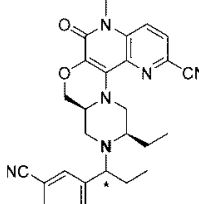
20

30

40

170	 異性体1	48.3	分析型HPLC*: 保持時間: 1.407 min; ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.07–8.00 (m, 1H), 7.92–7.86 (m, 1H), 7.32–7.21 (m, 1H), 7.02–6.94 (m, 1H), 5.19–5.08 (m, 1H), 4.43–4.36 (m, 1H), 4.17–4.10 (m, 1H), 4.08–4.02 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.19–3.08 (m, 1H), 3.11–3.03 (m, 1H), 2.72 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.58–2.49 (m, 1H), 2.16–2.03 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.82–1.68 (m, 1H), 1.62–1.48 (m, 1H), 0.90–0.76 (dt, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ -117.87 (1F), -137.02 (1F), -144.36 (1F).	10
171	 異性体2	48.3	分析型HPLC*: 保持時間: 1.437 min; ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.07–8.02 (m, 1H), 7.93–7.88 (m, 1H), 7.28–7.18 (m, 1H), 7.00–6.91 (m, 1H), 5.43–5.36 (m, 1H), 4.26–4.20 (m, 1H), 4.20–4.13 (m, 1H), 3.97–3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50–3.41 (m, 1H), 3.20–3.14 (m, 1H), 3.08–3.02 (m, 1H), 2.69–2.62 (m, 2H), 2.09–1.89 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 1H), 1.52–1.42 (m, 1H), 1.05 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ -118.02 (1F), -137.08 (1F), -144.45 (1F).	30

40

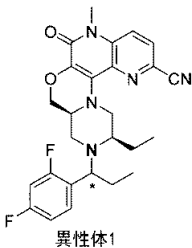
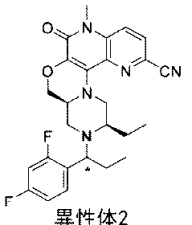
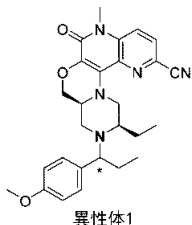
172	 異性体1	49.26	SFC分析：100% ee；保持時間：3.229 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I. D., 3μm；エタノール（0.05%DEA）／CO₂=40／60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 8.08–8.01 (m, 2H), 7.81–7.72 (m, 2H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.61–7.54 (m, 1H), 4.77–4.61 (m, 1H), 4.45–4.27 (m, 1H), 4.06–3.97 (m, 1H), 3.80–3.71 (m, 1H), 3.65–3.55 (m, 3H), 3.17–3.07 (m, 1H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.73–2.60 (m, 1H), 2.41–2.29 (m, 1H), 2.05–1.91 (m, 1H), 1.71–1.51 (m, 3H), 0.81–0.71 (m, 3H), 0.70–0.56 (m, 3H).
173	 異性体2	49.26	SFC分析：100% ee；保持時間：4.974 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I. D., 3μm；エタノール（0.05%DEA）／CO₂=40／60；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 8.11–8.04 (m, 2H), 7.80–7.72 (m, 2H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 5.33–5.20 (m, 1H), 4.23–4.12 (m, 1H), 3.86–3.75 (m, 1H), 3.65–3.52 (m, 4H), 3.33–3.31 (m, 1H), 3.13–3.03 (m, 1H), 3.04–2.95 (m, 1H), 2.42–2.29 (m, 2H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.81–1.69 (m, 1H), 1.60–1.40 (m, 2H), 1.09–0.95 (m, 3H), 0.63–0.50 (m, 3H).

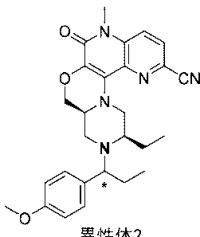
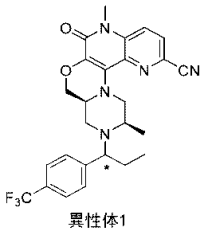
10

20

30

40

174	 異性体1	480.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.520 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.08–7.99 (m, 2H), 7.56–7.43 (m, 1H), 7.27–7.17 (m, 1H), 7.16–7.06 (m, 1H), 4.84–4.70 (m, 1H), 4.43–4.30 (m, 1H), 4.05–3.91 (m, 2H), 3.61–3.53 (m, 3H), 3.20–3.01 (m, 2H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.70–2.55 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.05–1.88 (m, 1H), 1.73–1.40 (m, 3H), 0.83–0.72 (m, 3H), 0.72–0.63 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ –112.22 (1F), –114.33 (1F)	10
175	 異性体2	480.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.485 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.12–8.00 (m, 2H), 7.61–7.49 (m, 1H), 7.26–7.05 (m, 2H), 5.33–5.20 (m, 1H), 4.29–4.13 (m, 1H), 3.92–3.75 (m, 2H), 3.63–3.53 (m, 3H), 3.32–3.25 (m, 1H), 3.10–2.93 (m, 2H), 2.48–2.30 (m, 2H), 1.96–1.83 (m, 1H), 1.82–1.68 (m, 1H), 1.61–1.43 (m, 2H), 1.08–0.95 (m, 3H), 0.68–0.56 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ –112.51 (1F), –115.04 (1F)	20 30
176	 異性体1	447.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.457 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.09–7.99 (m, 2H), 7.27–7.15 (m, 2H), 6.99–6.84 (m, 2H), 4.68–4.51 (m, 1H), 4.40–4.26 (m, 1H), 4.07–3.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.58–3.51 (m, 1H), 3.3	40

			5 (s, 1H), 3.19–3.09 (m, 1H), 2.92–2.82 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.02–1.86 (m, 1H), 1.67–1.42 (m, 3H), 0.79–0.70 (m, 3H), 0.69–0.60 (m, 3H).
177	 異性体2	47 4.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.432 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.15–7.98 (m, 2H), 7.30–7.16 (m, 2H), 6.98–6.78 (m, 2H), 5.37–5.14 (m, 1H), 4.23–4.07 (m, 1H), 3.85–3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46–3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.09–2.96 (m, 2H), 2.47–2.39 (m, 1H), 2.35–2.25 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.78–1.66 (m, 1H), 1.55–1.40 (m, 2H), 1.09–0.96 (m, 3H), 0.62–0.48 (m, 3H)
178	 異性体1	49 8.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 4.816 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm; CO₂中 5–40%のエタノール (0.05%DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.8 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.11–8.03 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.03–4.87 (m, 1H), 4.21–4.03 (m, 1H), 3.94–3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55–3.51 (m, 1H), 3.50–3.41 (m, 1H), 3.39–3.34 (m, 1H), 3.32–3.25 (m, 1H), 2.44–2.32 (m, 2H), 2.01–1.85 (m, 1H), 1.67–1.51 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.60 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -62.1 (t, J=7.2 Hz, 3F), -62.1 (t, J=7.2 Hz, 3F), -62.1 (t, J=7.2 Hz, 3F).

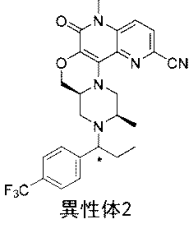
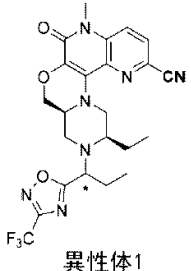
10

20

30

40

50

			O- d_6 , ppm): δ -60.67 (3F).
179	 異性体2	498.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 6.006 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OX, 100×4.6 mm I. D., 3μm; CO₂中 5-40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.8 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.11-7.99 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 2.86-2.56 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ-60.77 (3F).
180	 異性体1	504.2	SFC分析: 99.78% ee; 保持時間: 1.337 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak®AD, 150×4.6 mm, 3μm; メタノール (0.05% DEA) / CO₂=30/70; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.17-7.98 (m, 2H), 4.78-4.56 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.03-1.79 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H), 0.98-0.81 (m, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ-65.20 (3F).

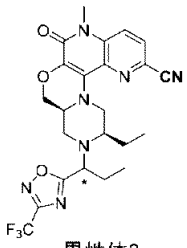
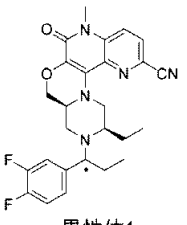
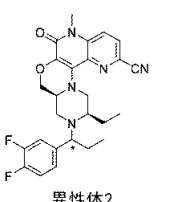
10

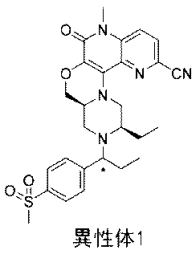
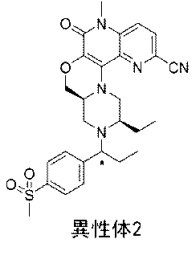
20

30

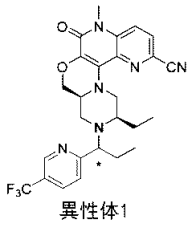
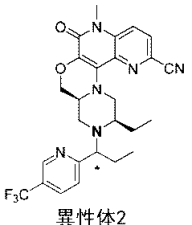
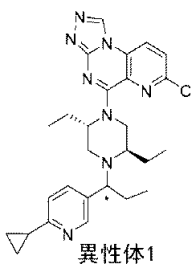
40

50

181	 異性体2	50 4.2	SFC分析：98.10% ee；保持時間：1.567 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak®AD, 150×4.6 mm, 3μm；メタノール（0.05% DEA）／CO₂=30／70；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.11–8.00 (m, 2H), 4.51–4.43 (m, 1H), 4.42–4.35 (m, 1H), 4.28–4.15 (m, 1H), 4.08–3.89 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.28–3.07 (m, 3H), 2.81–2.58 (m, 2H), 2.11–1.92 (m, 2H), 1.74–1.49 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -65.14 (3F).	10
182	 異性体1	48 0.4	分析型HPLC*：保持時間：1.517 min；0.65 FA 塩；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.48 (s, 0.65H), 8.18–8.00 (m, 2H), 7.45–7.31 (m, 2H), 7.25–7.12 (m, 1H), 5.38–5.21 (m, 1H), 4.25–4.13 (m, 1H), 3.88–3.73 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.31–3.24 (m, 1H), 3.10–2.96 (m, 2H), 2.41–2.30 (m, 2H), 1.90–1.67 (m, 2H), 1.55–1.39 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.59 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -138.92 (1F), -141.15 (1F).	20 30
183	 異性体2	48 0.4	分析型HPLC*：保持時間：1.470 min；0.73 FA 塩；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.48 (s, 0.73H), 8.12–7.98 (m, 2H), 7.46–7.30 (m, 2H), 7.26–7.12 (m, 1H), 4.79–4.62 (m, 1H), 4.42–4.	40

			2.7 (m, 1H), 4.07–3.93 (m, 1H), 3.75–3.68 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.18–3.06 (m, 1H), 2.94–2.84 (m, 1H), 2.72–2.58 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.03–1.86 (m, 1H), 1.68–1.48 (m, 3H), 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -138.99 (1F), -141.02 (1F).	10
184	 異性体1	5.2 2.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.144 min; 0.78 FA 塩; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.46 (s, 0.78H, FA), 8.10–8.00 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.75–4.61 (m, 1H), 4.40–4.20 (m, 1H), 4.10–3.95 (m, 1H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.70–2.56 (m, 1H), 2.40–2.29 (m, 1H), 2.07–1.87 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 3H), 0.75 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H).	20
185	 異性体2	5.2 2.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.187 min; 0.81 FA 塩; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.46 (s, 0.81H, FA), 8.15–8.07 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.35–5.25 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 1H), 3.90–3.75 (m, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.15–3.05 (m, 2H), 2.45–2.35 (m, 2H), 2.06–1.70 (m, 2H), 1.65–1.5	30

40

			2 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.58 (t, J=7.2 Hz, 3H).
186	 異性体1	5.1 3.3	分析型HPLC*: 保持時間: 1.508 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm): δ 8.86 (s, 1H), 7.96–7.86 (m, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H), 7.49–7.39 (m, 1H), 4.52–4.38 (m, 2H), 4.28–4.18 (m, 1H), 4.05–3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55–3.34 (m, 2H), 3.02–2.82 (m, 2H), 2.62–2.50 (m, 1H), 2.23–1.71 (m, 4H), 0.95–0.70 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3, ppm): δ -62.12 (3F).
187	 異性体2	5.1 3.3	分析型HPLC*: 保持時間: 1.433 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm): δ 8.76 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.28–5.18 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.89–3.79 (m, 1H), 3.83–3.73 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49–3.32 (m, 1H), 3.21–2.95 (m, 2H), 2.56–2.22 (m, 2H), 1.98–1.65 (m, 4H), 1.10–1.04 (m, 3H), 0.63–0.59 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3, ppm): δ -62.21 (3F).
188	 異性体1	4.9 6.1	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.058 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO_2中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm): δ 8.91 (s, 1H), 8.30–8.45 (m, 2H), 8.10–8.00 (m, 1H), 7.79–7.52 (m, 1H), 7.2

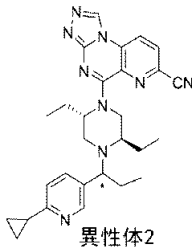
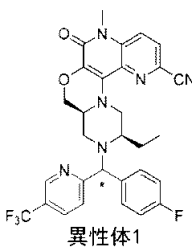
10

20

30

40

50

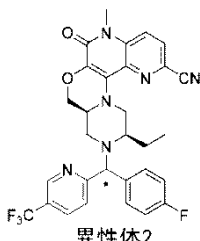
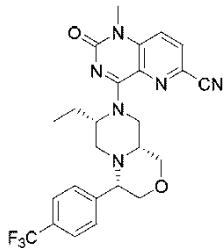
			0-7.09 (m, 1H), 5.46-5.05 (m, 1H), 3.56-3.11 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 4H), 1.76-1.42 (m, 4H), 1.13-0.94 (m, 7H), 0.88-0.70 (m, 6H).
189	 異性体2	496.1	SFC分析：98.60% ee；保持時間：3.461 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak AD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, AがCO₂であり、Bがエタノールであり（0.05% DEA, 40%）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm)：δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.49 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 5.71-5.22 (m, 1H), 3.73-3.12 (m, 2H), 3.05-2.79 (m, 2H), 2.57-2.38 (m, 1H), 2.21-1.85 (m, 4H), 1.79-1.59 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 4H), 1.05-0.90 (m, 3H), 0.83-0.65 (m, 6H).
190	 異性体1	579.3	SFC分析：100% ee；保持時間：4.803 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral cel OX, 100×4.6 mm I.D., 3μm, CO₂中 5-40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 8.85 (s, 1H), 8.28-8.18 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 4H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.65-1.5

10

20

30

40

			4 (m, 1H), 0.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -60.72 (3F), -114.53 (1F).
191	 異性体2	579.3	SFC分析: 98.78% ee; 保持時間: 5.185 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralcel OX, 100×4.6 mm I.D., 3 μm, CO_2中 5–40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.90 (s, 1H), 8.24–8.12 (m, 1H), 8.10–8.00 (m, 2H), 7.92–7.80 (m, 1H), 7.68–7.55 (m, 2H), 7.23–7.11 (m, 2H), 5.29–5.16 (m, 2H), 4.28–4.15 (m, 1H), 3.89–3.78 (m, 1H), 3.62–3.48 (m, 4H), 3.20–3.08 (m, 1H), 2.62–2.51 (m, 2H), 2.09–1.90 (m, 1H), 1.77–1.55 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ -60.78 (3F), -114.79 (1F).
193		499.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.28–8.20 (m, 1H), 8.03–7.98 (m, 1H), 7.78–7.72 (m, 2H), 7.68–7.61 (m, 2H), 5.58–5.26 (m, 1H), 5.04–4.63 (m, 1H), 3.99–3.69 (m, 2H), 3.49–3.35 (m, 6H), 2.91 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.62–2.51 (m, 2H), 2.24–2.10 (m, 1H), 2.09–1.81 (m, 2H), 0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -60.88 (3F).

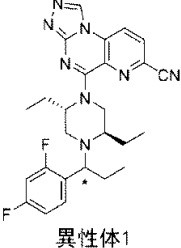
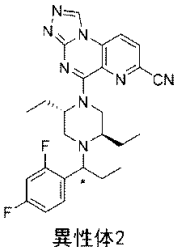
10

20

30

40

50

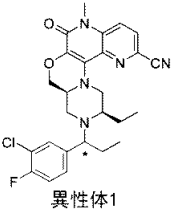
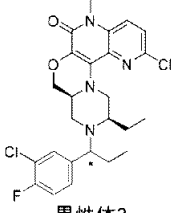
194	 異性体1	SFC分析：100% ee；保持時間：5.276 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 150×4.6 mm I. D., 3μm, CO₂中5-40%のメタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 9.48（s, 1H）, 8.91（d, J=8.7 Hz, 1H）, 8.55（d, J=8.7 Hz, 1H）, 7.55（dd, J=15.4, 8.2 Hz, 1H）, 7.27-7.11（m, 2H）, 5.88-4.40（m, 2H）, 3.94-3.87（m, 1H）, 2.95-2.74（m, 2H）, 2.41-2.34（m, 1H）, 2.08-1.79（m, 3H）, 1.68-1.53（m, 1H）, 1.50-1.35（m, 2H）, 1.29-1.08（m, 1H）, 0.99-0.92（m, 3H）, 0.76-0.64（m, 6H）. ¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ -112.24（1F）, -114.75（1F）
195	 異性体2	SFC分析：100% ee；保持時間：5.816 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 150×4.6 mm I. D., 3μm, CO₂中5-40%のメタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 9.49（s, 1H）, 8.91（d, J=8.7 Hz, 1H）, 8.54（d, J=8.6 Hz, 1H）, 7.60（dd, J=15.4, 8.4 Hz, 1H）, 7.23-7.09（m, 2H）, 6.12-4.38（m, 2H）, 3.80-3.74（m, 1H）, 3.62-3.39（m, 1H）, 3.16-3.06（m, 1H）, 2.63-2.56（m, 1H）, 2.35-2.25（m, 1H）, 2.06-1.72（m, 3H）, 1.67-1.50（m, 2H）, 1.49-1.35（m, 1H）, 1.04-0.97（m, 3H）, 0.69-0.61（m, 6H）. ¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ -112.47（1F）,

10

20

30

40

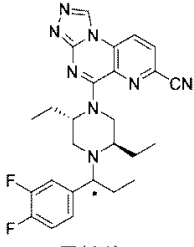
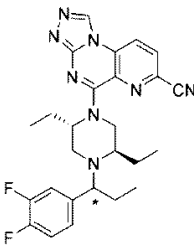
			-115.06 (1F).
196	 異性体1	496.2	SFC分析：100% ee；保持時間：3.869 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール(0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. 0.8 TFA 塩, LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 496.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.58-1.37 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.58 (t, J=7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ -73.43 (2.4F, TFA), -118.92 (1F).
197	 異性体2	496.2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.892 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール(0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. 2.09 TFA 塩s, LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 496.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.01-1.9

10

20

30

40

			1 (m, 1H), 1.65–1.54 (m, 3H), 0.76–0.74 (m, 3H), 0.67–0.64 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –73.47 (6.27 F, TFA), –118.74 (1 F).
200	 異性体1	49 1.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.451 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50–7.39 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.80–4.50 (m, 2H), 3.62–3.51 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 2.92–2.80 (m, 2H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.20–2.01 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.60–1.50 (m, 1H), 1.49–1.35 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.75–0.58 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ–138.90 (1 F), –141.04 (1 F).
201	 異性体2	49 1.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.589 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.01–4.55 (m, 2H), 3.67–3.38 (m, 2H), 3.19–3.05 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 2.12–1.92 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 1H), 1.56–1.35 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.75–0.54 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ–139.21 (1 F), –141.10 (1 F).

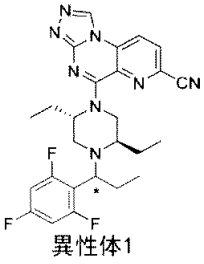
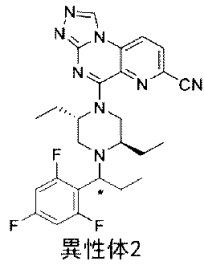
10

20

30

40

50

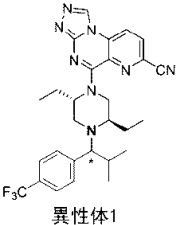
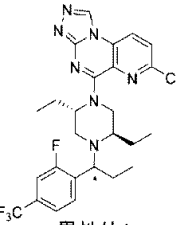
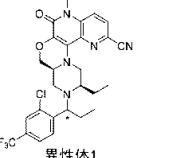
202	 異性体1	SFC分析：100% ee；保持時間：2.258 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD, 150×4.6 mm I. D., 3μm, CO₂中30%の エタノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J=9.4 Hz, 2H), 6.33–4.18 (m, 2H), 3.92–3.83 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.16–3.04 (m, 1H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.03–1.80 (m, 3H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.67–1.53 (m, 1H), 1.44–1.31 (m, 1H), 1.04–0.94 (m, 3H), 0.75–0.59 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ –109.62 (3F)
203	 異性体2	SFC分析：100% ee；保持時間：2.691 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD, 150×4.6 mm I. D., 3μm, CO₂中30%の エタノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J=9.3 Hz, 2H), 6.36–4.36 (m, 2H), 4.01–3.94 (m, 1H), 3.43–3.33 (m, 1H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.86–2.74 (m, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.06–1.88 (m, 2H), 1.88–1.75 (m, 2H), 1.52–1.36 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.80–0.71 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ –109.44 (3F).

10

20

30

40

204	 異性体1	53 7.3	SFC分析：98.52% ee；保持時間：4.932 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Cell OD, 150×4.6 mm I. D., 3 μm, CO₂中40%のメタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 9.51–9.43 (m, 1H), 8.98–8.85 (m, 1H), 8.60–8.50 (m, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.56–7.48 (m, 2H), 4.82–4.64 (m, 3H), 3.59–3.47 (m, 1H), 2.95 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1H), 2.77–2.61 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 2H), 1.92 (dd, J=34.0, 26.4 Hz, 2H), 1.54–1.43 (m, 1H), 1.39–1.28 (m, 1H), 1.02–0.94 (m, 3H), 0.83–0.63 (m, 9H). ¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ –60.66 (3F).
205	 異性体1	54 1.5	分析型HPLC*：保持時間：1.950 min；¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.83–7.58 (m, 3H), 6.00–4.40 (m, 2H), 4.10–3.95 (m, 1H), 3.44–3.33 (m, 1H), 3.03–2.76 (m, 2H), 2.44–2.30 (m, 1H), 2.11–1.79 (m, 3H), 1.76–1.58 (m, 1H), 1.53–1.34 (m, 2H), 1.02–0.90 (m, 3H), 0.80–0.62 (m, 6H). ¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ –60.93 (3F)；–116.21 (1F).
206	 異性体1	54 6.4	分析型HPLC*：保持時間：2.182 min；¹H NMR（400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm）δ 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03–7.90 (m, 3H), 7.89–7.82 (m, 1H), 5.98–5.25 (m, 1H), 5.1

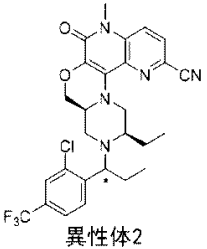
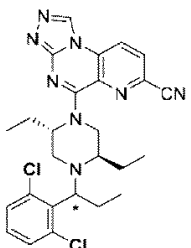
10

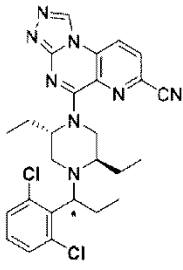
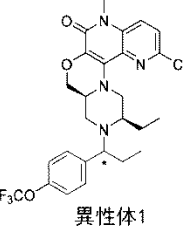
20

30

40

50

			7-4.94 (m, 1H), 4.36 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 5H), 3.60-3.41 (m, 1H), 3.28-2.89 (m, 2H), 2.49-2.05 (m, 2H), 2.08-1.71 (m, 2H), 1.39-1.05 (m, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm) δ-64.57 (3F).	10
207	 異性体2	5.4 6.4	分析型HPLC*: 保持時間: 2.057 min; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01-7.84 (m, 4H), 5.82-5.60 (m, 1H), 5.07-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.08 (t, J=26.0, 15.2 Hz, 1H), 3.99-3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.20-2.97 (m, 1H), 2.61-2.41 (m, 1H), 2.25-1.66 (m, 3H), 1.03-0.58 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm) δ-64.57 (3F).	20
208	 異性体1	5.2 3.4	SFC分析: 94.3% ee; 保持時間: 9.389 min; クロマトグラフィーカラム: Wheelk O1 (S, S), 250×4.6 mm I. D., 5μm, CO ₂ 中50%のイソプロパノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.0 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.98-8.84 (m, 1H), 8.58-8.49 (m, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.39-2.06 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.62-1.40 (m, 3H), 1.01-0.95 (m, 3H), 0.72-0.62 (m, 6H).	30 40

209	 異性体2	5 3.4	SFC分析：97.36% ee；保持時間：10.051 min；クロマトグラフィーカラム：Whe l k O 1 (S, S), 250×4.6 mm I. D., 5μm, CO₂中50%のイソプロパノール (0.05% DEA)；圧力：100 bar；流速：2.0 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.96–8.87 (m, 1H), 8.59–8.47 (m, 1H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 1H), 4.45–4.31 (m, 1H), 3.16–3.14 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.41–2.20 (m, 2H), 2.18–2.09 (m, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.86–1.83 (m, 1H), 1.72–1.68 (m, 2H), 1.44–1.38 (m, 1H), 1.29–1.23 (m, 2H), 1.08–0.99 (m, 3H), 0.70–0.60 (m, 3H), 0.53–0.45 (m, 3H).
212	 異性体1	5 8.4	分析型HPLC*：保持時間：1.408 min；0.20FA 塩；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ 8.37 (s, 0.2H, FA), 8.08–7.98 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 2H), 7.35–7.25 (m, 2H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.38–4.28 (m, 1H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.69–3.58 (m, 4H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.37–2.26 (m, 1H), 1.97–1.86 (m, 1H), 1.65–1.45 (m, 3H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.65 (t, J=7.2 Hz, 3H)；¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm)：δ -56.77 (3F).

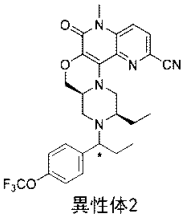
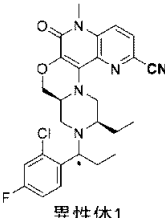
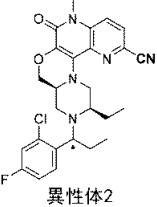
10

20

30

40

50

213	 異性体2	5 8.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.510 min; 0.28FA 塩; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.43 (s, 0.28H, FA), 8.10–8.00 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 2H), 7.32–7.22 (m, 2H), 5.29–5.19 (m, 1H), 4.18–4.08 (m, 1H), 3.83–3.71 (m, 1H), 3.58–3.48 (m, 4H), 3.30–3.20 (m, 1H), 3.10–2.90 (m, 2H), 2.39–2.29 (m, 2H), 1.85–1.60 (m, 2H), 1.59–1.40 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.57 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ -56.67 (3F).
214	 異性体1	4 6.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.611 min; 0.19FA 塩; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.40 (s, 0.19H, FA), 8.10–8.00 (m, 2H), 7.66–7.54 (m, 1H), 7.44–7.34 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1H), 5.18–5.08 (m, 1H), 4.41–4.31 (m, 1H), 4.19–4.09 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53–3.42 (m, 1H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.92–2.82 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 2H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.70–1.43 (m, 3H), 0.77 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J=6.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ -113.65 (1F).
215	 異性体2	4 6.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.602 min; 0.29FA 塩; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.41 (s, 0.29H, FA), 8.12–8.02 (m, 2H), 7.64–7.54 (m, 1H), 7.44–7.34 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 1H), 5.34–5.24 (m, 1H), 4.22–4.0

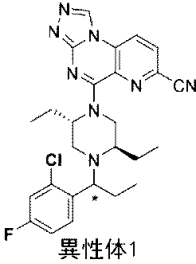
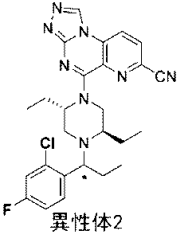
10

20

30

40

50

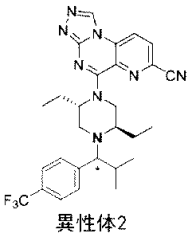
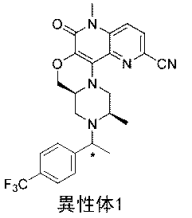
			6 (m, 2H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43–3.33 (m, 1H), 3.08–2.94 (m, 2H), 2.43–2.30 (m, 2H), 1.94–1.72 (m, 2H), 1.62–1.44 (m, 2H), 1.02 (t, J=8.0 Hz, 3H), 0.61 (t, J=8.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -113.76 (1F).	10
216	 異性体1	50 7.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.373 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 100×4.6mm I. D., 3μm, CO ₂ 中5–40%のメタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.68–7.58 (m, 1H), 7.46–7.36 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 1H), 5.91–4.66 (m, 2H), 4.13–4.03 (m, 1H), 3.42–4.32 (m, 1H), 3.01–2.81 (m, 2H), 2.41–2.28 (m, 1H), 2.21–2.05 (m, 1H), 2.01–1.84 (m, 2H), 1.69–1.56 (m, 1H), 1.51–1.36 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.81–0.58 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -113.63 (1F).	20
217	 異性体2	50 7.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.220 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 100×4.6mm I. D., 3μm, CO ₂ 中5–40%のメタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.43–	30

10

20

30

40

			7.33 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 1H), 5.92–4.61 (m, 2H), 4.02–3.91 (m, 1H), 3.60–3.41 (m, 1H), 3.18–3.08 (m, 1H), 2.70–2.58 (m, 1H), 2.25–2.14 (m, 1H), 2.10–1.79 (m, 2H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.68–1.51 (m, 2H), 1.50–1.36 (m, 1H), 1.11–0.97 (m, 3H), 0.72–0.61 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –113.68 (1F).
218	 異性体2	53 7.3	SFC分析：99.68% ee；保持時間：5.565 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中40%のメタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.36–4.89 (m, 1H), 4.87–4.58 (m, 2H), 3.57–3.54 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.62–2.53 (m, 1H), 2.31–2.17 (m, 2H), 2.15–2.02 (m, 1H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.67–1.52 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H), 1.05–0.96 (m, 3H), 0.81–0.68 (m, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –60.66 (3F).
222	 異性体1	48 4.4	SFC分析：100% ee；保持時間：1.592 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralcel OJ, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中40%のメタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.10–8.00 (m, 2H),

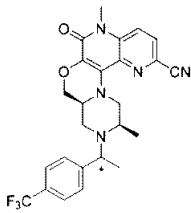
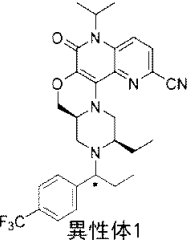
10

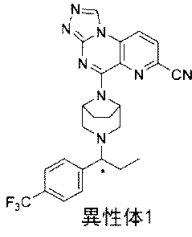
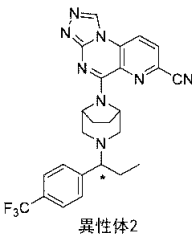
20

30

40

50

			7. 75–7. 65 (m, 2H), 7. 62–7. 50 (m, 2H), 4. 63–4. 53 (m, 1H), 4. 37–4. 27 (m, 1H), 4. 13–4. 03 (m, 1H), 3. 87–3. 77 (m, 1H), 3. 58 (s, 3H), 3. 50–3. 40 (m, 1H), 3. 22–3. 12 (m, 1H), 2. 95–2. 85 (m, 1H), 2. 73–2. 63 (m, 2H), 1. 32 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 0. 98 (d, J=6. 4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -60. 77 (3F).	10
22 3	 異性体2	4 8 4. 4	SFC分析: 98. 7% ee; 保持時間: 1. 889 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralcel OJ, 150×4. 6mm I. D., 3μm, CO ₂ 中40%のメタノール (0. 05%DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2. 5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8. 14–8. 04 (m, 2H), 7. 75–7. 65 (m, 2H), 7. 63–7. 53 (m, 2H), 4. 63–4. 53 (m, 1H), 4. 15–4. 05 (m, 1H), 3. 97–3. 87 (m, 1H), 3. 82–3. 72 (m, 1H), 3. 59 (s, 3H), 3. 49–3. 38 (m, 2H), 3. 35–3. 25 (m, 1H), 2. 47–2. 36 (m, 2H), 1. 29 (d, J=6. 5 Hz, 3H), 1. 12 (d, J=6. 4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -60. 70 (3F).	20
22 4	 異性体1	5 4 0. 2	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ 8. 21 (d, J=9. 0 Hz, 1H), 7. 81 (d, J=8. 9 Hz, 1H), 7. 64 (d, J=8. 1 Hz, 2H), 7. 54 (d, J=8. 1 Hz, 2H), 5. 29 (s, 1H), 5. 00 (dd, J=12. 2, 3. 2 Hz, 1H), 4. 59 (s, 1H), 4. 38 (dd, J=10. 8, 2. 9 Hz, 1H), 4. 06–3. 98 (m, 1H), 3. 79–3. 71 (m, 1H), 3. 58–3. 47 (m, 1H), 3. 11–3. 00 (m, 2H), 2. 7	30 40

			0-2.60 (m, 1H), 2.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.60 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.68 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ -63.83 (3F).	
225	 異性体1	49 3.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 11.822 min; クロマトグラフィーカラム: Wheelk O1 (S, S), 250×4.6 mm I. D., 5μm, CO ₂ 中50%のメタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.46 (s, 1H), 8.88-8.86 (m, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.23-5.89 (m, 1H), 5.26-4.92 (m, 1H), 3.40-3.39 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.44-1.74 (m, 7H), 1.73-1.56 (m, 1H), 0.80-0.65 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -60.72 (3F)	10 20
226	 異性体2	49 3.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 12.599 min; クロマトグラフィーカラム: Wheelk O1 (S, S), 250×4.6 mm I. D., 5μm, CO ₂ 中50%のメタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.46 (s, 1H), 8.89-8.87 (m, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.23-5.87 (m, 1H), 5.27-4.92 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.44-1.74 (m, 7H), 1.73-1.56 (m,	30 40

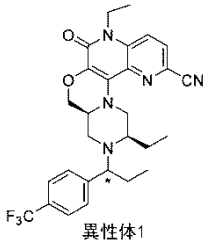
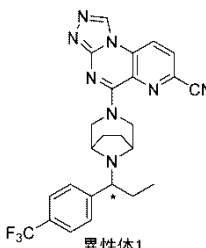
10

20

30

40

50

			1 H), 0.80–0.65 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –60.72 (3F)
228	 異性体1	56.52	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.75–7.65 (m, 2H), 7.62–7.52 (m, 2H), 7.47–7.36 (m, 2H), 4.77–4.67 (m, 1H), 4.38–4.28 (m, 3H), 4.17–4.07 (m, 1H), 3.74–3.64 (m, 1H), 3.52–3.42 (m, 1H), 3.26–3.16 (m, 1H), 2.94–2.80 (m, 1H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.56–2.46 (m, 1H), 2.05–1.85 (m, 1H), 1.77–1.50 (m, 3H), 1.36–1.29 (m, 3H), 0.86 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.71 (t, J = 8.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ –62.38 (3F).
229	 異性体1	43.29	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.836 min; クロマトグラフィーカラム: Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm , CO ₂ 中40%のメタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.52 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.68–7.60 (m, 2H), 4.95–4.52 (m, 2H), 3.69–3.54 (m, 2H), 3.52–3.44 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.04–1.73 (m, 4H), 1.71–1.56 (m, 2H), 0.63 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –60.69 (3F).

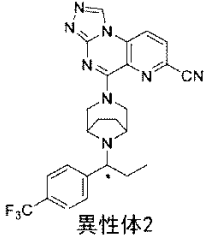
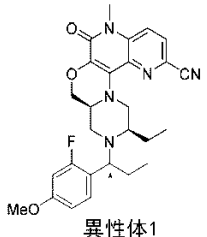
10

20

30

40

50

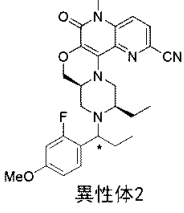
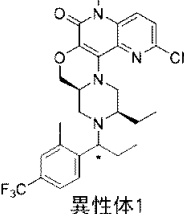
230	 異性体2	SFC分析：99.56% ee；保持時間：4.430 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak IG-3 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のメタノール（0.05%DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min；¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 9.52（s, 1H）, 8.91（d, J=8.6 Hz, 1H）, 8.55（d, J=8.6 Hz, 1H）, 7.77–7.70（m, 2H）, 7.68–7.60（m, 2H）, 4.97–4.55（m, 2H）, 3.68–3.53（m, 2H）, 3.52–3.43（m, 1H）, 3.41–3.35（m, 1H）, 3.18–3.09（m, 1H）, 2.00–1.74（m, 4H）, 1.71–1.56（m, 2H）, 0.63（t, J=7.2 Hz, 3H）. ¹⁹F NMR（377 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ –60.69（3F）.
231	 異性体1	SFC分析：100.00% ee；保持時間：4.311 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralcel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール（0.05%DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 8.13–7.99（m, 2H）, 7.39（t, J=8.8 Hz, 1H）, 6.83–6.79（m, 2H）, 5.35–5.20（m, 1H）, 4.25–4.10（m, 1H）, 3.87–3.78（m, 2H）, 3.77（s, 3H）, 3.58（s, 3H）, 3.31–3.23（m, 1H）, 3.08–2.93（m, 2H）, 2.46–2.30（m, 2H）, 1.93–1.65（m, 2H）, 1.62–1.38（m, 2H）, 1.01（t, J=7.2 Hz, 3H）, 0.63（t, J=7.2 Hz, 3H）. ¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ –117.13（1F）.

10

20

30

40

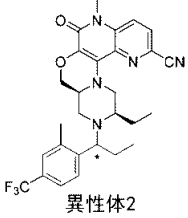
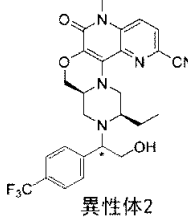
23 2	 異性体2	49 2.4	SFC分析：99.6% ee；保持時間：5.780 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OX, 100×4.6 mm I. D., 3μm, CO₂中40%のエタノール（0.05%DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）δ 8.10–8.00（m, 2H）, 7.33（t, J=8.8 Hz, 1H）, 6.85–6.70（m, 2H）, 4.75–4.65（m, 1H）, 4.40–4.30（m, 1H）, 4.05–3.95（m, 1H）, 3.93–3.83（m, 1H）, 3.76（s, 3H）, 3.59（s, 3H）, 3.42–3.32（m, 1H）, 3.15–3.04（m, 1H）, 2.96–2.87（m, 1H）, 2.79–2.60（m, 1H）, 2.45–2.30（m, 1H）, 2.10–1.96（m, 1H）, 1.64–1.49（m, 3H）, 0.76（t, J=7.3 Hz, 3H）, 0.68（t, J=7.2 Hz, 3H）；. ¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm）：δ -116.31（1F）.
23 3	 異性体1	52 6.2	SFC分析：100.0% ee；保持時間：2.487 min；クロマトグラフィーカラム：ChiralCel OD, 150×4.6 mm I. D., 3μm, CO₂中40%のエタノール（0.05%DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm）δ 8.05（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.91（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.70（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.56–7.40（m, 2H）, 5.50–5.32（m, 1H）, 4.20–4.10（m, 1H）, 4.09–3.97（m, 1H）, 3.91–3.80（m, 1H）, 3.71（s, 3H）, 3.65–3.42（m, 1H）, 3.35–3.25（m, 1H）, 3.21–3.11（m, 1H）, 2.60–2.33（m, 5H）, 2.15–1.98（m, 1H）, 1.89–1.77（m, 1H）, 1.71–1.68（m, 2H）, 1.1

10

20

30

40

			0 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.67 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ -63.90 (3F).
234	 異性体2	5.2 6.2	SFC分析: 100.0% ee; 保持時間: 3.403 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Cell OD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.53–5.35 (m, 1H), 4.45–4.30 (m, 1H), 4.15–4.01 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65–3.52 (m, 1H), 3.12–3.02 (m, 1H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.52–2.46 (m, 4H), 2.25–2.02 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.74–1.62 (m, 1H), 1.60–1.51 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ -63.89 (3F).
236	 異性体2	5.1 4.2	^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67–7.55 (m, 4H), 5.24–5.14 (m, 1H), 4.41–4.33 (m, 1H), 4.13–4.03 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.92–3.79 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66–3.58 (m, 1H), 3.18–3.03 (m, 2H), 2.83–2.73 (m, 1H), 2.55–2.47 (m, 1H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 1H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, p

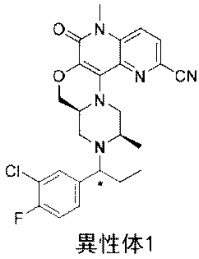
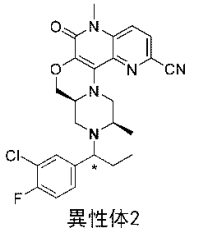
10

20

30

40

50

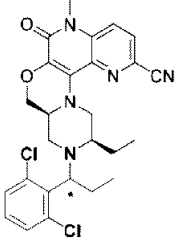
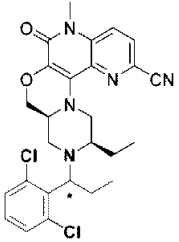
			pm): δ - 63.91 (3F).
237	 異性体1	482.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.500 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.13–8.03 (m, 2H), 7.55–7.44 (m, 1H), 7.42–7.32 (m, 2H), 4.95–4.85 (m, 1H), 4.18–4.08 (m, 1H), 3.93–3.82 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.25–3.12 (m, 2H), 2.41–2.31 (m, 2H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.58–1.48 (m, 1H), 1.07 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.61 (t, J=8.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -118.95 (1F).
238	 異性体2	482.2	SFC分析: 99.72% ee; 保持時間: 4.484 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.10–8.00 (s, 2H), 7.58–7.48 (m, 1H), 7.44–7.30 (m, 2H), 4.39–4.29 (m, 1H), 4.21–4.11 (m, 1H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.30–3.20 (m, 1H), 2.85–2.60 (m, 3H), 1.96–1.88 (m, 1H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.03 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.72 (t, J=8.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -118.79 (1F).

10

20

30

40

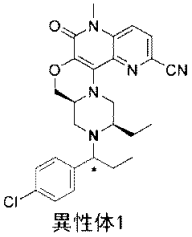
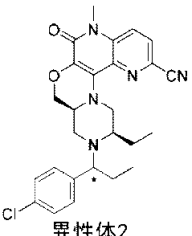
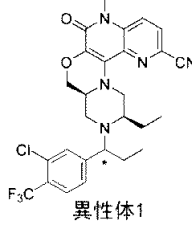
239	 異性体1	51 2.4	SFC分析：98.12% ee；保持時間：1.716 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.15–8.04 (m, 2H), 7.50–7.39 (m, 2H), 7.32–7.20 (m, 1H), 5.35–5.24 (m, 1H), 4.60–4.48 (m, 1H), 4.25–4.14 (m, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30–3.15 (m, 1H), 3.12–3.02 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.41–2.29 (m, 1H), 2.26–2.14 (m, 1H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.70–1.68 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.62 (t, J=7.2 Hz, 3H)
240	 異性体2	51 2.4	SFC分析：97.48% ee；保持時間：2.061 min；クロマトグラフィーカラム：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%のエタノール（0.05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.09–7.99 (m, 2H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.32–7.22 (m, 1H), 5.28–5.18 (m, 1H), 4.51–4.41 (m, 1H), 4.39–4.29 (m, 1H), 3.96–3.85 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.87–2.76 (m, 1H), 2.59–2.49 (m, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.55–1.40 (m, 1H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.67 (t, J=7.2 Hz, 3H)

10

20

30

40

243	 異性体1	478.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.553 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm) δ 7.74–7.64 (m, 2H), δ 7.33–7.23 (m, 4H), 5.37 (dd, $J=12.0$, 2.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, $J=11.0$, 3.0 Hz, 1H), 3.94–3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49–3.32 (m, 2H), 3.20–3.06 (m, 2H), 2.42–2.33 (m, 2H), 1.93–1.71 (m, 2H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.38–1.27 (m, 1H), 1.12 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).	10
244	 異性体2	478.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.548 min; ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.37–7.28 (m, 4H), 5.06 (dd, $J=12.3$, 3.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=10.9$, 3.0 Hz, 1H), 4.07–3.98 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.12–2.98 (m, 2H), 2.70–2.58 (m, 1H), 2.49 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.08–1.96 (m, 1H), 1.79–1.66 (m, 1H), 1.66–1.52 (m, 2H), 0.80 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.68 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).	20
245	 異性体1	546.2	分析型HPLC*: 保持時間: 2.584 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm) δ 7.77–7.62 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J=12.2$, 2.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, $J=11.0$, 3.0 Hz, 1H), 3.97–3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53–3.36 (m, 2H), 3.21–3.04 (m, 2H), 2.50–2.28 (m, 2H), 1.97–1.7	40

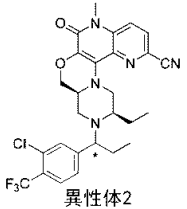
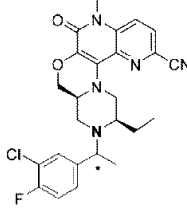
10

20

30

40

50

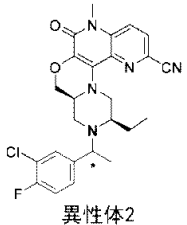
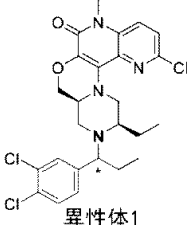
			7 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ –62.27 (3F).
246	 異性体2	54 6.2	分析型HPLC*: 保持時間: 2.493 min; ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.12–4.00 (m, 1H), 3.84–3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 1H), 3.12 (dd, J=12.2, 1.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=11.8, 2.9 Hz, 1H), 2.73–2.64 (m, 1H), 2.55–2.42 (m, 1H), 2.11–1.97 (m, 1H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.69–1.56 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ –63.61 (3F).
247	 異性体1	48 2.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.535 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.00 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.38–4.31 (m, 1H), 4.02–3.89 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.96 (dd, J=32.3, 9.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 1.60 (d, J=33.3 Hz, 2H), 1.30 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ –119 (1

10

20

30

40

			F).
248	 異性体2	482.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.480 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.11–8.05 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=11.2$, 6.0 Hz, 2H), 5.08 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.92–3.74 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.30–3.24 (m, 1H), 3.19 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.43–2.31 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.23 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ -119.17 (1F).
249	 異性体1	512.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.783 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.11–8.05 (m, 2H), 7.64–7.57 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.24–4.16 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=10.7$, 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.08–2.98 (m, 2H), 2.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J=38.1$ Hz, 2H), 1.49 (dd, $J=14.1$, 7.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.60 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
250	 異性体2	512.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.819 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.11–8.05 (m, 2H), 7.64–7.57 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.24–4.16 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=10.7$, 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.08–2.98 (m, 2H), 2.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J=38.1$ Hz, 2H), 1.49 (dd, $J=14.1$, 7.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.60 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

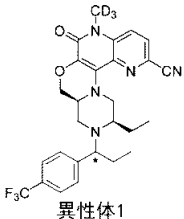
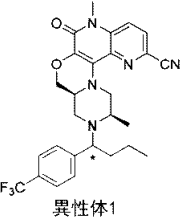
10

20

30

40

50

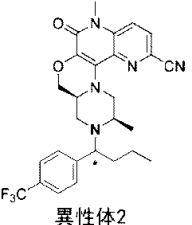
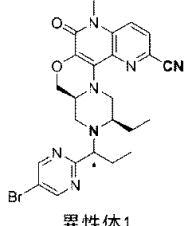
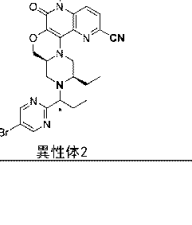
			= 5.8 Hz, 1H), 3.08–2.98 (m, 2H), 2.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J=38.1 Hz, 2H), 1.49 (dd, J=14.1, 7.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.60 (t, J=7.2 Hz, 3H).
251	 異性体1	5.1 5.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.13 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.10–4.02 (m, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.62–3.52 (m, 1H), 3.16–3.04 (m, 2H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.57–2.45 (m, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.84–1.58 (m, 3H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ –63.89 (3F).
253	 異性体1	5.2 2.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.416 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Cell OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中40%のメタノール(0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.21–5.10 (m, 1H), 4.13–4.03 (m, 1H), 3.96–3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69–3.59 (m, 1H), 3.57–3.47 (m, 1H), 3.47–3.37 (m, 2H), 2.62–2.35 (m, 2H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.78–1.55 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.5

10

20

30

40

			Hz, 3H), 1.12–0.92 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ –63.86 (3F).
254	 異性体2	5 2.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.227 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中40%のメタノール(0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.78–7.52 (m, 4H), 4.49–4.36 (m, 1H), 4.27–4.17 (m, 1H), 4.13–3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65–3.39 (m, 2H), 3.30–3.27 (m, 2H), 3.17–2.84 (m, 2H), 2.23–1.98 (m, 1H), 1.86–1.66 (m, 1H), 1.30–1.17 (m, 4H), 1.08–0.98 (m, 1H), 0.90 (t, J=6.0 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ –64.04 (3F).
255	 異性体1	5 4.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.359 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.02 (s, 2H), 8.10–8.00 (m, 2H), 4.43–4.32 (m, 1H), 4.25–4.14 (m, 1H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.80–3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.14–3.02 (m, 2H), 2.78–2.71 (m, 1H), 2.56–2.52 (m, 1H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.82–1.60 (m, 2H), 0.88–0.79 (m, 6H).
256	 異性体2	5 4.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.313 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.97 (s, 2H), 8.09–8.04 (m, 2H), 4.87–4.78 (m, 1H), 4.23–4.17

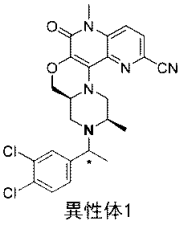
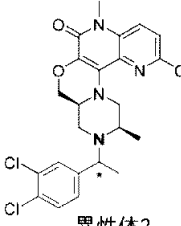
10

20

30

40

50

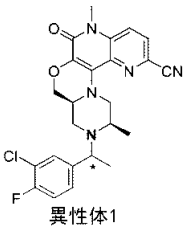
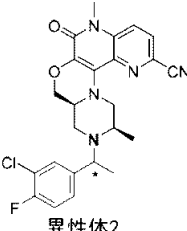
			(m, 1H), 3.90–3.79 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29–3.23 (m, 1H), 3.16–3.09 (m, 1H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.74–2.64 (m, 2H), 2.01–1.77 (m, 3H), 1.68–1.56 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H).
257	 異性体1	48 4.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.398 min; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm) δ 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=12.3, 3.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=11.0, 7.4 Hz, 1H), 3.84–3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64–3.54 (m, 1H), 3.26 (dd, J=12.3, 2.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.91–2.78 (m, 1H), 2.77–2.65 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 3H).
258	 異性体2	48 4.4	分析型HPLC*: 保持時間: 1.408 min; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm) δ 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=12.1, 4.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.07–3.96 (m, 1H), 3.82–3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (dd, J=12.1, 2.6 Hz, 1H), 3.49–3.40 (m, 1H), 3.40–3.32 (m, 1

10

20

30

40

			H), 2.58–2.41 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H).
259	 異性体1	468.2	分析型HPLC*: 保持時間: 2.338 min; ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.19 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=12.2, 4.1 Hz, 1H), 4.15–4.08 (m, 1H), 4.06–3.98 (m, 1H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (dd, J=12.1, 2.6 Hz, 1H), 3.51–3.43 (m, 1H), 3.43–3.33 (m, 1H), 2.56–2.42 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ –120.59 (1F)
260	 異性体2	468.2	分析型HPLC*: 保持時間: 2.303 min; ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.19 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=12.2, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.19–4.08 (m, 1H), 3.82–3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62–3.52 (m, 1H), 3.26 (dd, J=12.3, 2.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.91–2.79 (m, 1H), 2.75–2.66 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm) δ –120.36 (1F)

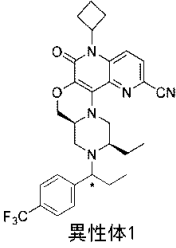
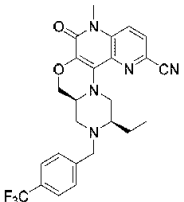
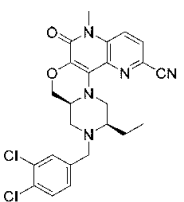
10

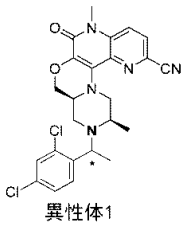
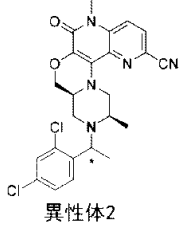
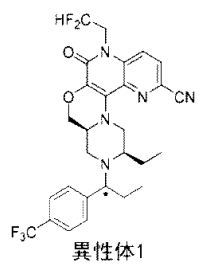
20

30

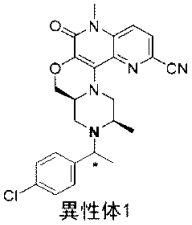
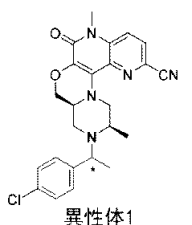
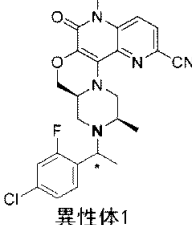
40

50

263	 異性体1	5 2. 2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.63 (dd, J=12.8, 7.2 Hz, 4H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.97–4.77 (m, 2H), 4.37 (dd, J=10.7, 2.4 Hz, 1H), 4.16–4.05 (m, 1H), 4.03–3.83 (m, 1H), 3.73 (dd, J=8.7, 4.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.10 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.83–2.73 (m, 1H), 2.70–2.47 (m, 5H), 2.08–1.73 (m, 5H), 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -62.36 (3F).	10
265		4 4. 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.08 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.70 (dd, J=12.2, 3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=10.7, 8.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44–3.36 (m, 2H), 2.72–2.54 (m, 3H), 1.74–1.57 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ -60.72 (3F).	20 30
266		4 4. 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.07 (s, 2H), 7.61 (dd, J=4.9, 3.3 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=12.1, 3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=10.7, 8.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42–	40

			3. 37 (m, 1 H), 3. 32–3. 28 (m, 1 H), 2. 70–2. 54 (m, 3 H), 1. 73–1. 53 (m, 2 H), 0. 94 (t, J=7. 3 Hz, 3 H).	
267	 異性体1	48 4. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 567 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8. 13–8. 03 (m, 2 H), 7. 70–7. 68 (m, 1 H), 7. 59 (d, J=2. 1 Hz, 1 H), 7. 50–7. 45 (m, 1 H), 4. 97–4. 87 (m, 1 H), 4. 16–4. 05 (m, 2 H), 3. 91–3. 87 (m, 1 H), 3. 59 (s, 3 H), 3. 44–3. 22 (m, 3 H), 2. 46–2. 34 (m, 2 H), 1. 25 (d, J=6. 4 Hz, 3 H), 1. 13 (d, J=6. 4 Hz, 3 H).	10
268	 異性体2	48 4. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 650 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8. 06 (d, J=8. 7 Hz, 2 H), 7. 64–7. 58 (m, 2 H), 7. 46–7. 44 (m, 1 H), 5. 01–4. 97 (m, 1 H), 4. 37–4. 34 (m, 1 H), 4. 13–4. 01 (m, 2 H), 3. 58 (s, 3 H), 3. 57–3. 52 (m, 1 H), 3. 07–3. 04 (m, 2 H), 2. 82–2. 80 (m, 1 H), 2. 60–2. 50 (m, 1 H), 1. 23 (d, J=6. 4 Hz, 3 H), 0. 96 (d, J=6. 5 Hz, 3 H).	20
269	 異性体1	56 2. 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8. 24 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 8. 06 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 7. 72 (d, J=7. 6 Hz, 2 H), 7. 56 (d, J=7. 4 Hz, 2 H), 6. 31 (t, J=54. 8 Hz, 1 H), 4. 93–4. 65 (m, 3 H), 4. 38 (d, J=9. 7 Hz, 1 H), 4. 13–3. 96 (m, 1 H), 3. 82–3. 72 (m, 1 H), 3. 12 (d, J=11. 2 Hz, 1 H), 2. 93 (d, J=11. 0 Hz, 1 H), 2. 68–2. 60 (m, 1 H), 2. 42–2. 30 (m, 1 H), 2. 03–1. 93 (m, 1 H), 1. 7	30

40

			4-1.50 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.73 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -60.73 (3F), -120.83 (2F).
270	 異性体1	450.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.380 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.11-8.04 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 4.65-7.45 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.0 Hz, 3H).
271	 異性体1	450.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.487 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H).
274	 異性体1	468.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.405 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 7.59 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.14 (dd, J=11.0, 2.8 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J=18.3, 12.0, 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.

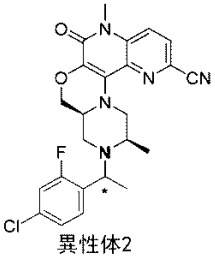
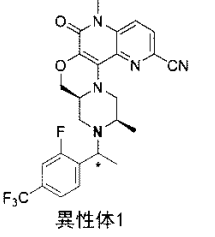
10

20

30

40

50

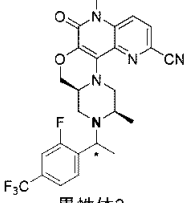
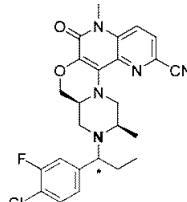
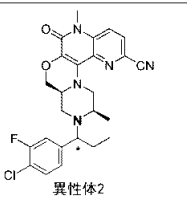
			3.8 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.33–3.29 (m, 1H), 2.46–2.32 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -116.78 (1F).
275	 異性体2	48.26	分析型HPLC*: 保持時間: 1.496 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.05 (s, 2H), 7.54 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=10.3, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=12.1, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.14–4.06 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, J=12.1, 2.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.82–2.63 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -116.07 (1F).
276	 異性体1	52.20	分析型HPLC*: 保持時間: 1.510 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.14–8.01 (m, 2H), 7.88–7.77 (m, 1H), 7.71–7.58 (m, 2H), 4.98–4.74 (m, 1H), 4.20–4.11 (m, 1H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.93–3.85 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.36–1.26 (m, 3H), 1.18–1.07 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -60.91 (3F), -117.13 (1F).

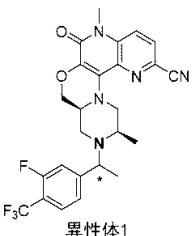
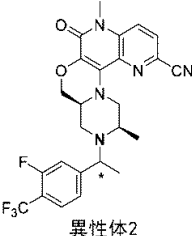
10

20

30

40

277	 異性体2	502.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.577 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.82–7.73 (m, 1H), 7.70–7.57 (m, 2H), 4.75–4.63 (m, 1H), 4.43–4.29 (m, 1H), 4.24–4.13 (m, 1H), 4.12–4.02 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.24–3.14 (m, 1H), 3.01–2.90 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H), 2.73–2.63 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 3H), 1.06–0.91 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -60.99 (3F), -116.48 (1F)	10
280	 異性体1	482.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.672 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47–7.39 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 5.23–5.11 (m, 1H), 4.19–4.10 (m, 1H), 3.97–3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59–3.36 (m, 4H), 2.54–2.41 (m, 2H), 2.10–1.97 (m, 1H), 1.68–1.54 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.69 (t, J=7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ -118.05 (1F).	20 30
281	 異性体2	482.2	SFC分析: 99.90% ee; 保持時間: 4.868 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 150×4.6 mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^{1}	40

			^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 7.20–7.12 (m, 1H), 4.45–4.32 (m, 2H), 4.26–4.16 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.52–3.41 (m, 2H), 2.95–2.75 (m, 3H), 2.06–1.92 (m, 1H), 1.70–1.55 (m, 1H), 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -117.91 (1F).
284	 異性体1	502.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.636 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.14–8.03 (m, 2H), 7.81–7.73 (m, 1H), 7.56–7.42 (m, 2H), 4.65–4.53 (m, 1H), 4.19–4.12 (m, 1H), 4.02–3.95 (m, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49–3.43 (m, 1H), 3.40–3.37 (m, 1H), 3.33–3.28 (m, 1H), 2.49–2.36 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -59.63 (3F); -115.96 (1F).
285	 異性体2	502.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.690 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.10–8.02 (m, 2H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.55–7.42 (m, 2H), 4.76–4.55 (m, 1H), 4.39–4.31 (m, 1H), 4.14–4.05 (m, 1H), 3.94–3.86 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53–3.45 (m, 1H), 3.27–3.20 (m, 1H), 2.97–2.88 (m, 1H), 2.80–2.72 (m, 1H), 2.71–2.64 (m, 1H).

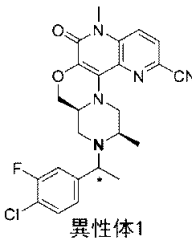
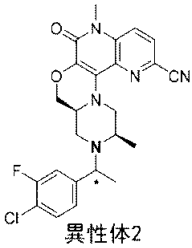
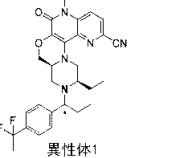
10

20

30

40

50

			H), 1.32 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -59.70 (3F); -115.94 (1F).
286	 異性体1	48.26	分析型HPLC*: 保持時間: 1.468 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.15-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ-116.49 (1F).
287	 異性体2	48.26	分析型HPLC*: 保持時間: 1.538 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ-116.47 (1F).
288	 異性体1	58.20	分析型HPLC*: 保持時間: 1.688 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.98-7.88 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 5.1

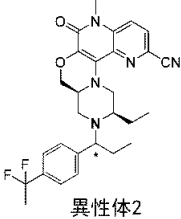
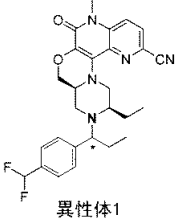
10

20

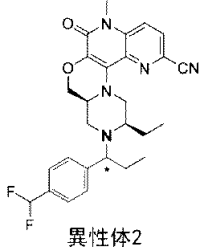
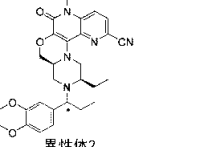
30

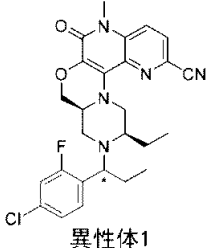
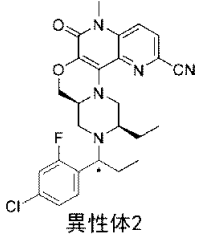
40

50

			8-5.12 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.20 (s, 2H), 0.91-0.84 (m, 3H), 0.46-0.40 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -83.36 (2F).	10
289	 異性体2	508.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.681 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.09 (s, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 3H), 1.76-1.54 (m, 3H), 0.85-0.76 (m, 3H), 0.75-0.65 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -83.70 (2F).	20
290	 異性体1	494.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.562 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$, ppm) δ 7.76-7.63 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 4H), 6.66 (t, J=56.6 Hz, 1H), 5.39 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=10.9, 2.8 Hz, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (dd, J=9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.26-3.00 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.03-1.76 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376	30

40

			MHz, CDCl ₃ , ppm) δ-110.02 (2F)	
291	 異性体2	4.29	分析型HPLC*: 保持時間: 1.532 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.71-7.62 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 4H), 6.65 (t, J=56.5 Hz, 1H), 4.86-4.66 (m, 1H), 4.36 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.82-1.61 (m, J=8.0 Hz, 3H), 0.84 (t, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm) δ-110.23 (2F).	10
292	 異性体1	5.02	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 5.522 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 6.84-6.75 (m, 3H), 5.28 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.28-4.13 (m, 5H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.53-1.36 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.59 (t, J=7.2 Hz, 3H).	20
293	 異性体2	5.02	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 7.099 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中 40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar	40

			r ;流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.10–8.97 (m, 2H), 6.84–6.72 (m, 3H), 4.60–4.53 (m, 1H), 4.37–4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.06–3.99 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56–3.49 (m, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 2.88–2.82 (m, 1H), 2.68–2.57 (m, 1H), 2.45–2.39 (m, 1H), 1.95–1.87 (m, 1H), 1.62–1.47 (m, 4H), 0.76 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.68 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
294	 異性体1	496.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.690 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.13–8.02 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.35–7.29 (m, 1H), 5.34–5.22 (m, 1H), 4.29–4.14 (m, 1H), 3.94–3.86 (m, 1H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.08–2.92 (m, 2H), 2.47–2.30 (m, 2H), 1.95–1.69 (m, 2H), 1.61–1.42 (m, 2H), 1.08–0.96 (m, 3H), 0.70–0.55 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -116.24 (1F).
295	 異性体2	496.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.730 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.05 (s, 2H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.46–7.38 (m, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 4.88–4.69 (m, 1H), 4.46–4.28 (m, 1H), 4.07–3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.14–3.01 (m, 1H), 2.99–2.88 (m, 1H), 2.68–2.59 (m, 1H), 2.45–2.35 (m, 1H), 2.07–1.43 (m, 5H), 0.83–0.73 (m, 3H), 0.74–0.6

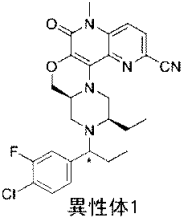
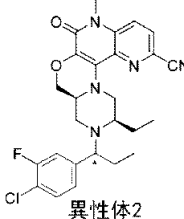
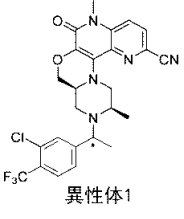
10

20

30

40

50

			2 (m, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -115.60 (1 F).
296	 異性体1	4.96.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.731 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2 H), 7.59-7.53 (m, 1 H), 7.41-7.33 (m, 1 H), 7.27-7.19 (m, 1 H), 5.36-5.25 (m, 1 H), 4.25-4.15 (m, 1 H), 3.87-3.77 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.57-3.52 (m, 1 H), 3.10-2.98 (m, 2 H), 2.45-2.30 (m, 3 H), 1.92-1.69 (m, 2 H), 1.48 (s, 2 H), 1.08-0.98 (m, 3 H), 0.60 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -116.67 (1 F)
297	 異性体2	4.96.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.776 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.03 (s, 2 H), 7.59-7.50 (m, 1 H), 7.39-7.30 (m, 1 H), 7.22-7.13 (m, 1 H), 4.74-4.60 (m, 1 H), 4.39-4.25 (m, 1 H), 4.05-3.92 (m, 1 H), 3.76-3.64 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.37 (s, 1 H), 3.13-3.06 (m, 1 H), 2.90-2.83 (m, 1 H), 2.66-2.57 (m, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.96-1.85 (m, 1 H), 1.65-1.48 (m, 3 H), 0.79-0.71 (m, 3 H), 0.67-0.60 (m, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -116.68 (1 F)
298	 異性体1	5.18.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.697 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.10-8.05 (m, 2 H), 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.99-4.55 (m, 1 H), 4.16-4.01 (m, 1 H), 3.99-3.96 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.6

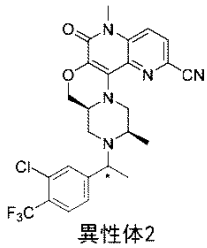
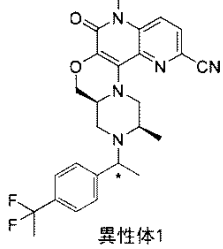
10

20

30

40

50

			0 (s, 3 H), 3. 4 8－3. 4 6 (m, 1 H), 3. 3 8－3. 3 3 (m, 1 H), 3. 3 1－3. 2 8 (m, 1 H), 2. 5 1－2. 3 7 (m, 2 H), 1. 2 9 (d, J=6. 4 H z, 3 H), 1. 1 1 (d, J=6. 3 H z, 3 H). ; ^{19}F NMR (3 7 6 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ 6 0. 8 1 (3 F).
2 9 9	 異性体2	5 8. 2 ¹	分析型H P L C*: 保持時間: 1. 7 5 8 m i n ; ^1H NMR (4 0 0 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ 8. 0 5 (s, 2 H), 7. 8 3 (d, J=8. 1 H z, 1 H), 7. 2 7 (s, 1 H), 7. 5 8 (d, J=8. 0 H z, 1 H), 4. 6 7－4. 6 4 (m, 1 H), 4. 3 6－4. 3 3 (m, 1 H), 4. 1 1－4. 0 7 (m, 1 H), 3. 9 1－3. 8 9 (m, 1 H), 3. 5 1 (s, 3 H), 3. 5 0－3. 4 7 (m, 1 H), 3. 2 4－3. 2 0 (m, 1 H), 2. 9 4－2. 9 0 (m, 1 H), 2. 7 6－2. 7 0 (m, 2 H), 1. 3 1 (d, J=6. 6 H z, 3 H), 0. 9 9 (d, J=6. 4 H z, 3 H). ; ^{19}F NMR (3 7 6 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ 6 0. 8 8 (3 F).
3 0 3	 異性体1	4 0. 2 ⁸	分析型H P L C*: 保持時間: 1. 5 1 8 m i n ; ^1H NMR (4 0 0 M H z, DMSO- d_6 , p p m) δ 8. 1 2－8. 0 2 (m, 2 H), 7. 5 9－7. 4 8 (m, 4 H), 4. 7 0－4. 5 6 (m, 1 H), 4. 1 6－4. 0 6 (m, 1 H), 4. 0 0－3. 9 1 (m, 1 H), 3. 8 0－3. 7 2 (m, 1 H), 3. 6 0 (s, 3 H), 3. 4 7－3. 3 7 (m, 2 H), 3. 3 2－3. 2 9 (m, 1 H), 2. 4 8－2. 4 2 (m, 1 H), 2. 4 1－2. 3 2 (m, 1 H), 2. 0 3－1. 9 4 (m, 3 H), 1. 3 3－1. 2 3 (m, 3 H), 1. 1 6－1. 0 6 (m, 3 H). ^{19}F NMR (3 7 6 M H z, DMSO- d_6 , p p m) δ －8 3. 6 0 (2 F).

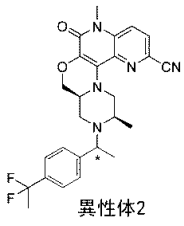
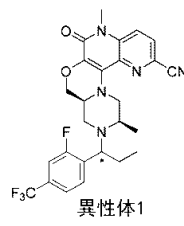
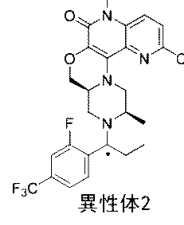
10

20

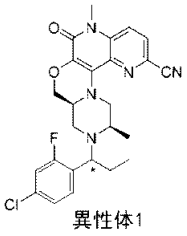
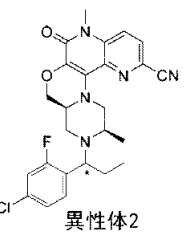
30

40

50

304	 異性体2	40.28	分析型HPLC*: 保持時間: 1.601 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.09–8.02 (m, 2H), 7.64–7.41 (m, 4H), 4.64–4.50 (m, 1H), 4.42–4.29 (m, 1H), 4.15–4.03 (m, 1H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.24–3.16 (m, 1H), 2.99–2.87 (m, 1H), 2.79–2.61 (m, 2H), 2.06–1.90 (m, 3H), 1.37–1.24 (m, 3H), 1.03–0.89 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ –83.89 (2F).	10
305	 異性体1	51.46	分析型HPLC*: 保持時間: 1.726 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.76–7.66 (m, 3H), 7.47–7.45 (m, 1H), 7.34–7.32 (m, 1H), 5.03–5.00 (m, 1H), 4.15–4.12 (m, 1H), 4.01–3.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52–3.50 (m, 1H), 3.46–3.41 (m, 2H), 2.57–2.51 (m, 1H), 2.46–2.43 (m, 1H), 2.03–1.97 (m, 1H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.24–1.23 (m, 3H), 0.76–0.72 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): δ –63.56 (3F), –116.13 (1F).	20
306	 異性体2	51.26	分析型HPLC*: 保持時間: 1.755 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.63–7.58 (m, 2H), 7.48–7.45 (m, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 4.32–4.29 (m, 1H), 4.25–4.20 (m, 1H), 4.09–4.01 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.40–3.38 (m, 1H), 2.80–2.76 (m, 3H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.62–1.57 (m, 1H), 1.06–1.05 (m, 3H), 0.77–0.	30

40

			73 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -63.68 (3F), -114.49 (1F).
307	 異性体1	48 2.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.150 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I. D., 3μm; CO_2中 5-40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm): δ 7.67-7.57 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 3H), 0.67-0.60 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3, ppm): δ -116.04 (1F).
308	 異性体2	48 2.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.507 min; クロマトグラフィーカラム: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I. D., 3μm; CO_2中 5-40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm) δ 7.63-7.56 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.09-7.0 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3, ppm) δ -114.13 (1F).

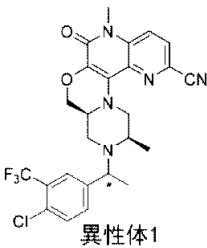
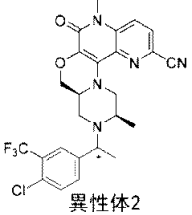
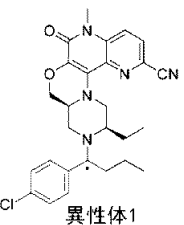
10

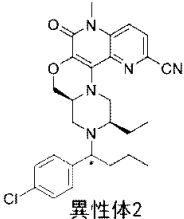
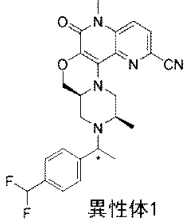
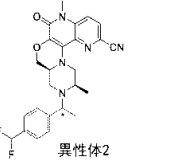
20

30

40

50

309	 異性体1	5 8.2	1	分析型HPLC*: 保持時間: 1.760 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.09–8.08 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73–7.72 (m, 2H), 4.52–4.44 (m, 1H), 4.15–4.11 (m, 1H), 4.05–3.97 (m, 1H), 3.91–3.86 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52–3.49 (m, 1H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.28–3.25 (m, 1H), 2.48–2.33 (m, 2H), 1.29–1.21 (m, 3H), 1.12–1.09 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ –61.04 (3F).	10
310	 異性体2	5 8.2	1	分析型HPLC*: 保持時間: 1.825 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.06 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.74–7.69 (m, 2H), 4.67–4.63 (m, 1H), 4.37–4.33 (m, 1H), 4.10–4.01 (m, 1H), 3.94–3.89 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.51–3.47 (m, 1H), 3.21–3.19 (m, 1H), 2.95–2.91 (m, 1H), 2.76–2.63 (m, 2H), 1.33–1.29 (m, 3H), 0.99–0.96 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ –61.03 (3F).	20
311	 異性体1	4 2.2	9	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.820 min; クロマトグラフィーカラム: Chiral Pak AD, 50×4.6 mm I.D., 3μm; CO₂中 5–40%のエタノール (0.05% DEA); 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 8.05 (s, 2H), 7.42–7.34 (m, 4H), 4.71–4.63 (m, 1H), 4.39–4.33 (m, 1H), 4.04–3.97 (m, 1H), 3.77–3.71 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.13–3.07 (m, 1H), 2.95–2.8	30

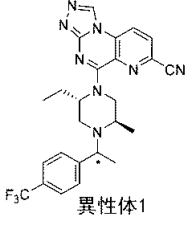
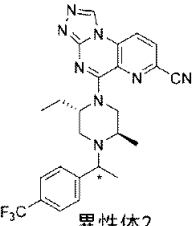
			7 (m, 1 H), 2. 6 6 – 2. 5 6 (m, 1 H), 2. 3 9 – 2. 3 1 (m, 1 H), 1. 9 4 – 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 6 6 – 1. 4 7 (m, 3 H), 1. 1 5 – 0. 8 9 (m, 2 H), 0. 8 5 – 0. 8 1 (m, 3 H), 0. 7 7 – 0. 7 3 (m, 3 H).
3 1 2	 異性体2	4 9 2. 2	S F C 分析 : 9 8 . 5 8 % e e ; 保持時間 : 3 . 0 3 1 m i n ; クロマトグラフィーカラム : C h i r a l P a k A D , 5 0 × 4 . 6 m m I . D . , 3 μ m ; C O ₂ 中 5 – 4 0 % のエタノール (0 . 0 5 % D E A) ; 圧力 : 1 0 0 b a r ; 流速 : 2 . 5 m L / m i n ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) : δ 8 . 1 7 – 8 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 4 7 – 7 . 3 9 (m , 4 H) , 5 . 3 5 – 5 . 2 9 (m , 1 H) , 4 . 2 5 – 4 . 1 9 (m , 1 H) , 3 . 9 0 – 3 . 8 3 (m , 1 H) , 3 . 6 8 – 3 . 6 0 (m , 4 H) , 3 . 3 6 – 3 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 1 4 – 3 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 4 7 – 2 . 3 6 (m , 2 H) , 2 . 1 0 – 2 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 8 6 – 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 6 1 – 1 . 4 7 (m , 3 H) , 1 . 1 1 – 1 . 0 6 (m , 3 H) , 0 . 8 9 – 0 . 8 4 (m , 3 H) .
3 1 3	 異性体1	4 6 6. 2	分析型 H P L C * : 保持時間 : 1 . 2 6 5 m i n ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) : δ 8 . 1 2 – 8 . 0 4 (m , 2 H) , 7 . 5 9 – 7 . 5 1 (m , 4 H) , 7 . 2 1 – 6 . 8 6 (m , 1 H) , 4 . 6 6 – 4 . 5 7 (m , 1 H) , 4 . 1 5 – 4 . 0 6 (m , 1 H) , 4 . 0 0 – 3 . 9 1 (m , 1 H) , 3 . 8 1 – 3 . 7 4 (m , 1 H) , 3 . 6 0 (s , 3 H) , 3 . 4 9 – 3 . 3 7 (m , 2 H) , 3 . 3 2 – 3 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 4 7 – 2 . 3 2 (m , 2 H) , 1 . 3 3 – 1 . 2 4 (m , 3 H) , 1 . 1 7 – 1 . 0 7 (m , 3 H) . ¹⁹ F N M R (3 7 6 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) : δ - 1 0 8 . 8 6 (2 F) .
3 1 4	 異性体2	4 6 6. 2	分析型 H P L C * : 保持時間 : 1 . 3 1 1 m i n ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) : δ 8 . 0 5 (s , 2 H) , 7 . 5 8 – 7 . 4 9 (m , 4 H) , 7 . 1 8 – 6 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 6 0 – 4 . 5

10

20

30

40

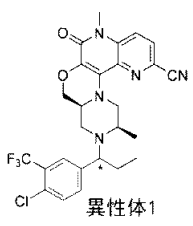
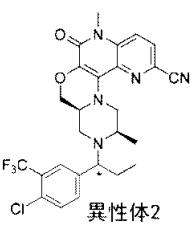
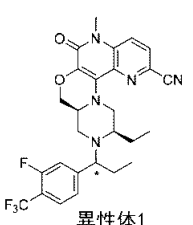
			6 (m, 1 H), 4. 41–4. 30 (m, 1 H), 4. 14–4. 04 (m, 1 H), 3. 87–3. 78 (m, 1 H), 3. 59 (s, 3 H), 3. 49–3. 45 (m, 1 H), 3. 26–3. 15 (m, 1 H), 3. 00–2. 90 (m, 1 H), 2. 78–2. 60 (m, 2 H), 1. 36–1. 27 (m, 3 H), 1. 04–0. 89 (m, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –108. 91 (2F).	
315	 異性体1	4. 9 5. 4	SFC分析：100% ee；保持時間：1. 712 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 100×4. 6mm I. D., 3μm；CO ₂ 中40%のメタノール（0. 05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2. 5 mL/min； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9. 56 (s, 1 H), 8. 98–8. 96 (m, 1 H), 8. 62–8. 60 (m, 1 H), 7. 82–7. 68 (m, 4 H), 3. 85–3. 80 (m, 1 H), 3. 55–3. 49 (m, 1 H), 3. 08–3. 05 (m, 1 H), 2. 93–2. 89 (m, 2 H), 2. 23–2. 21 (m, 1 H), 2. 08–1. 98 (m, 1 H), 1. 44–1. 26 (m, 5 H), 1. 06–0. 98 (m, 6 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60. 71 (3F).	
316	 異性体2	4. 9 5. 4	SFC分析：99. 10% ee；保持時間：2. 065 min；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak IG, 100×4. 6mm I. D., 3μm；CO ₂ 中40%のメタノール（0. 05% DEA）；圧力：100 bar；流速：2. 5 mL/min； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9. 44 (s, 1 H), 8. 86–8. 83 (m, 1 H), 8. 49–8. 47 (m, 1 H), 7. 66–7. 56 (m, 4 H), 3. 60–3. 50 (m, 3 H), 2. 62–2. 55 (m, 1 H), 2. 17–2. 14 (m, 1 H), 1. 98–1. 72 (m, 2 H), 1. 30–1. 14 (m, 5 H), 1. 04–0. 99 (m, 3 H), 0. 61–0. 55 (m, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60. 71 (3F).	

10

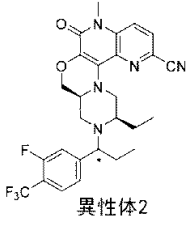
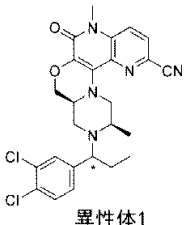
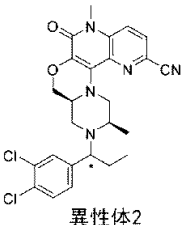
20

30

40

			z, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m): δ-60.70 (3F).
317		5.2	3.2 分析型HPLC*: 保持時間: 1.667 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m): δ 8.09-7.97 (m, 2H), 7.78-7.60 (m, 3H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 3H), 0.73-0.65 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m): δ-61.01 (3F).
318		5.2	3.2 分析型HPLC*: 保持時間: 1.642 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m): δ 8.14-8.03 (m, 2H), 7.81-7.63 (m, 3H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 3H), 0.65-0.60 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m): δ-60.99 (3F).
319		5.0	3.2 分析型HPLC*: 保持時間: 1.729 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , p p m): δ 8.12-8.06 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.37-5.28 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H).

40

			H), 1.93–1.72 (m, 2H), 1.60–1.42 (m, 2H), 1.07–1.00 (m, 3H), 0.63–0.56 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –59.62 (3F), –116.20 (1F).
320	 異性体2	53 0.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.725 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.06 (s, 2H), 7.81–7.74 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 4.79–4.69 (m, 1H), 4.40–4.31 (m, 1H), 4.07–3.98 (m, 1H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.46–3.39 (m, 1H), 3.17–3.09 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.72–2.61 (m, 1H), 2.41–2.37 (m, 1H), 2.04–1.89 (m, 1H), 1.70–1.54 (m, 3H), 0.84–0.74 (m, 3H), 0.72–0.64 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –59.66 (3F), –116.22 (1F).
321	 異性体1	49 8.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.895 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$, ppm): δ 7.75–7.64 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 1H), 4.97–4.84 (m, 1H), 4.17–4.08 (m, 1H), 4.00–3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52–3.31 (m, 4H), 2.47–2.36 (m, 2H), 2.01–1.86 (m, 1H), 1.59–1.47 (m, 1H), 1.19–1.15 (m, 3H), 0.71–0.67 (m, 3H).
322	 異性体2	49 8.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.650 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$, ppm): δ 7.64–7.58 (m, 2H), 7.45–7.33 (m, 2H), 7.13–7.10 (m, 1H), 4.38–4.34 (m, 1H), 4.31–4.20 (m, 1H), 4.14–4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66–3.34 (m,

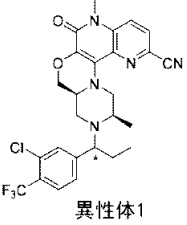
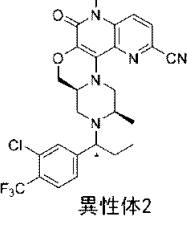
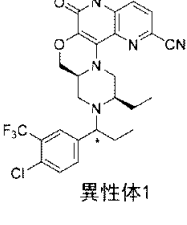
10

20

30

40

50

			3 H), 2.91–2.70 (m, 3 H), 1.99–1.80 (m, 1 H), 1.39–1.25 (m, 1 H), 1.10–1.07 (m, 3 H), 0.79–0.75 (m, 3 H).
323	 異性体1	53 2.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.705 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.77–7.61 (m, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 7.33–7.27 (m, 1 H), 4.98–4.90 (m, 1 H), 4.13–4.05 (m, 1 H), 4.00–3.87 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.56–3.32 (m, 4 H), 2.53–2.28 (m, 2 H), 2.06–1.89 (m, 1 H), 1.81–1.67 (m, 1 H), 1.18–1.11 (m, 3 H), 0.69–0.58 (m, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): δ –62.28 (3 F).
324	 異性体2	53 2.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.750 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.75–7.56 (m, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 7.23–7.19 (m, 1 H), 4.41–4.30 (m, 1 H), 4.30–4.18 (m, 1 H), 4.19–4.01 (m, 1 H), 3.78–3.59 (m, 4 H), 3.55–3.38 (m, 2 H), 2.94–2.69 (m, 3 H), 1.95–1.79 (m, 1 H), 1.71–1.62 (m, 1 H), 1.08–1.03 (m, 3 H), 0.75–0.70 (m, 3 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): δ –62.40 (3 F).
326	 異性体1	54 6.2	分析型HPLC*: 保持時間: 1.771 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.05–7.96 (m, 2 H), 7.74–7.68 (m, 1 H), 7.67–7.57 (m, 2 H), 5.28–5.11 (m, 1 H), 4.18–4.09 (m, 1 H), 3.78–3.69 (m, 1 H), 3.64–3.57 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.25–3.18 (m, 1 H), 3.05–2.97 (m, 1 H), 2.96–2.88 (m, 1 H), 2.34–2.26 (m, 2 H), 1.89–1.60 (m, 2

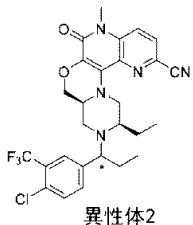
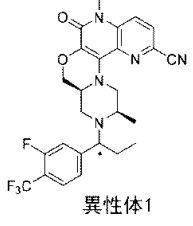
10

20

30

40

50

			H), 1.52–1.33 (m, 2H), 0.96–0.93 (m, 3H), 0.52–0.48 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –60.99 (3F).
327	 異性体2	5 6.24	分析型HPLC*: 保持時間: 1.668 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.04–7.94 (m, 2H), 7.75–7.53 (m, 3H), 4.75–4.62 (m, 1H), 4.33–4.24 (m, 1H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.39–3.31 (m, 1H), 3.06–2.97 (m, 1H), 2.88–2.75 (m, 1H), 2.63–2.52 (m, 1H), 2.32–2.22 (m, 1H), 1.96–1.81 (m, 1H), 1.64–1.45 (m, 3H), 0.71–0.67 (m, 3H), 0.59–0.54 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –61.04 (3F).
328	 異性体1	5 6.21	分析型HPLC*: 保持時間: 1.637 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.13–8.03 (m, 2H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 2H), 4.98–4.95 (m, 1H), 4.16–4.13 (m, 1H), 3.90–3.86 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.58–3.53 (m, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.33–3.23 (m, 2H), 2.45–2.35 (m, 2H), 2.05–1.85 (m, 1H), 1.71–1.50 (m, 1H), 1.10–1.06 (m, 3H), 0.63–0.57 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –59.63 (3F), –116.18 (1F).
329	 異性体2	5 6.21	分析型HPLC*: 保持時間: 1.668 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.48–7.45 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 4.36–4.34 (m, 1

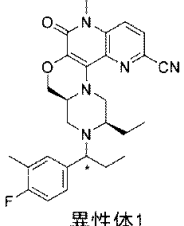
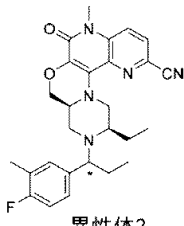
10

20

30

40

50

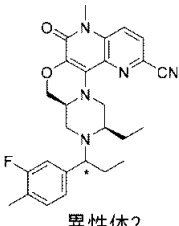
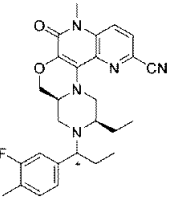
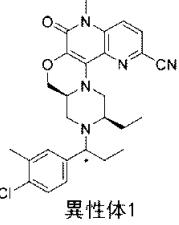
			H), 4. 2 1-4. 1 1 (m, 1 H), 4. 0 8-3. 9 5 (m, 1 H), 3. 8 3-3. 7 6 (m, 1 H), 3. 6 0 (s, 3 H), 3. 4 7-3. 4 3 (m, 2 H), 2. 8 8-2. 7 8 (m, 1 H), 2. 7 8-2. 7 1 (m, 1 H), 2. 6 9-2. 5 9 (m, 1 H), 2. 0 4-1. 8 3 (m, 1 H), 1. 7 4-1. 5 3 (m, 1 H), 1. 0 5-1. 0 3 (m, 3 H), 0. 7 5-0. 7 1 (m, 3 H). ¹⁹ F NMR (3 7 6 MHz, DMSO-d 6, ppm) δ-5 9. 7 3 (3 F), -1 1 6. 1 6 (1 F).	10
3 3 6	 異性体1	4 7 6. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 4 8 5 min; ¹ H NMR (4 0 0 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7. 6 6-7. 5 9 (m, 2 H), 7. 0 5-7. 0 1 (m, 2 H), 6. 9 0-6. 8 6 (m, 1 H), 5. 2 9-5. 2 5 (m, 1 H), 4. 0 8-4. 0 5 (m, 1 H), 3. 8 6-3. 8 1 (m, 1 H), 3. 6 3 (s, 3 H), 3. 3 3-3. 2 9 (m, 2 H), 3. 1 0-3. 0 2 (m, 2 H), 2. 3 6-2. 2 6 (m, 2 H), 2. 2 1 (s, 3 H), 1. 7 9-1. 7 1 (m, 2 H), 1. 4 9-1. 4 4 (m, 2 H), 1. 0 7-1. 0 3 (m, 3 H), 0. 5 9-0. 5 5 (m, 3 H). ¹⁹ F NMR (3 7 6 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ-1 2 0. 0 9 (1 F).	20
3 3 7	 異性体2	4 7 6. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 4 3 2 min; ¹ H NMR (4 0 0 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7. 6 2-7. 5 7 (m, 2 H), 7. 0 1-6. 9 5 (m, 2 H), 6. 8 9-6. 8 5 (m, 1 H), 4. 6 0-4. 5 6 (m, 1 H), 4. 2 9-4. 2 5 (m, 1 H), 4. 0 9-4. 0 4 (m, 1 H), 3. 6 3 (s, 3 H), 3. 5 2-3. 4 9 (m, 1 H), 3. 4 2-3. 4 1 (m, 1 H), 3. 2 1-3. 1 8 (m, 1 H), 2. 8 5-2. 8 1 (m, 1 H), 2. 6 3-2. 5 8 (m, 1 H), 2. 4 8-2. 4 7 (m, 1 H), 2. 2 0 (s, 3 H), 1. 8 5-1. 8 3 (m, 1 H), 1. 5 9-1. 5 0 (m, 3 H), 0. 7 8-0. 7 5 (m, 3 H), 0. 6 5-0. 6 1 (m, 3 H). ¹⁹ F NMR (3 7 6 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ-1 1	30 40

10

20

30

40

			9.99 (1F).
338	 異性体2	4.76.0	分析型HPLC*: 保持時間: 1.489 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm): δ 7.66–7.59 (m, 2H), 7.08–7.03 (m, 1H), 6.95–6.89 (m, 2H), 5.30–5.27 (m, 1H), 4.09–4.05 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35–3.32 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.57–1.47 (m, 2H), 1.08–1.02 (m, 3H), 0.59–0.52 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3, ppm) δ –117.80 (1F).
339	 異性体2	4.76.0	分析型HPLC*: 保持時間: 1.441 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm): δ 7.63–7.57 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.89–6.85 (m, 2H), 4.62–4.58 (m, 1H), 4.29–4.26 (m, 1H), 4.10–4.05 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56–3.52 (m, 1H), 3.44–3.40 (m, 1H), 3.21–3.18 (m, 1H), 2.85–2.82 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.51–2.49 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.87–1.84 (m, 1H), 1.63–1.48 (m, 3H), 0.80–0.76 (m, 3H), 0.67–0.63 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3, ppm) δ –117.82 (1F).
340	 異性体1	4.92.0	分析型HPLC*: 保持時間: 1.574 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm): δ 7.66–7.59 (m, 2H), 7.23–7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02–7.01 (m, 1H), 5.31–5.28 (m, 1H), 4.09–4.05 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.33–3.29 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.36–2.26 (m,

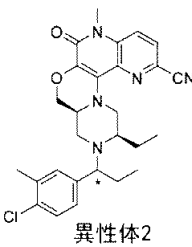
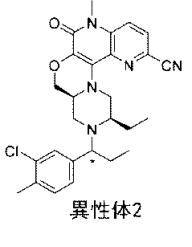
10

20

30

40

50

			5 H), 1. 9 3-1. 7 2 (m, 2 H), 1. 5 9-1. 4 4 (m, 2 H), 1. 0 7-1. 0 3 (m, 3 H), 0. 5 9-0. 5 6 (m, 3 H).
3 4 1	 異性体2	4 9 2. 0	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 5 1 8 m i n ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃ , p p m) : δ 7. 6 3-7. 5 7 (m, 2 H), 7. 2 2-7. 2 0 (m, 1 H), 7. 0 6 (s, 1 H), 6. 9 9-6. 9 6 (m, 1 H), 4. 6 4-4. 6 0 (m, 1 H), 4. 2 9-4. 2 6 (m, 1 H), 4. 0 9-4. 0 4 (m, 1 H), 3. 6 4 (s, 3 H), 3. 5 3-3. 5 0 (m, 1 H), 3. 4 4-3. 4 2 (m, 1 H), 3. 2 0-3. 1 7 (m, 1 H), 2. 8 5-2. 8 2 (m, 1 H), 2. 6 4-2. 5 9 (m, 1 H), 2. 4 9-2. 4 8 (m, 1 H), 2. 3 1 (s, 3 H), 1. 8 6-1. 8 4 (m, 1 H), 1. 6 1-1. 4 5 (m, 3 H), 0. 8 0-0. 7 6 (m, 3 H), 0. 6 6-0. 6 2 (m, 3 H).
3 4 2	 異性体1	4 9 2. 0	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 5 6 8 m i n ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃ , p p m) : δ 7. 7 5-7. 6 1 (m, 2 H), 7. 2 8-7. 2 2 (m, 1 H), 7. 1 2-7. 0 9 (m, 1 H), 7. 0 7-7. 0 1 (m, 1 H), 5. 2 9-5. 2 6 (m, 1 H), 4. 0 9-4. 0 5 (m, 1 H), 3. 8 5-3. 8 0 (m, 1 H), 3. 6 3 (s, 3 H), 3. 3 9-3. 3 0 (m, 2 H), 3. 1 1-3. 0 1 (m, 2 H), 2. 4 8-2. 2 4 (m, 5 H), 1. 9 2-1. 6 6 (m, 2 H), 1. 5 8-1. 4 3 (m, 2 H), 1. 0 8-0. 9 9 (m, 3 H), 0. 5 9-0. 5 1 (m, 3 H).
3 4 3	 異性体2	4 9 2. 0	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 5 1 6 m i n ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃ , p p m) : δ 7. 7 4-7. 6 5 (m, 2 H), 7. 2 8 (s, 1 H), 7. 2 1-7. 1 9 (m, 1 H), 7. 0 8-7. 0 6 (m, 1 H), 4. 6 8-4. 6 6 (m, 1 H), 4. 3 9-4. 3 5 (m, 1 H), 4. 2 4-4. 0 9 (m, 1 H), 3. 7 3 (s, 3 H), 3. 6 7-3. 5 6 (m, 1 H), 3. 5 8-3. 4 5 (m, 1 H), 3. 3 1-3. 2 9 (m,

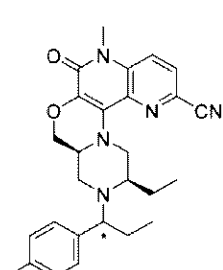
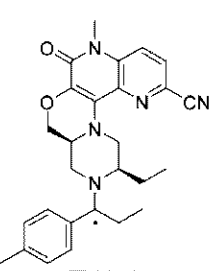
10

20

30

40

50

			1 H), 2. 94–2. 91 (m, 1 H), 2. 80–2. 66 (m, 1 H), 2. 59–2. 57 (m, 1 H), 2. 38 (s, 3 H), 2. 02–1. 85 (m, 1 H), 1. 79–1. 66 (m, 1 H), 1. 64–1. 53 (m, 2 H), 0. 88–0. 82 (m, 3 H), 0. 77–0. 73 (m, 3 H).
3 4 4	 異性体1	4 5 8. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 483 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7. 66–7. 59 (m, 2 H), 7. 19–7. 12 (m, 2 H), 7. 07–7. 05 (m, 2 H), 5. 27–5. 24 (m, 1 H), 4. 07–4. 04 (m, 1 H), 3. 84–3. 80 (m, 1 H), 3. 68 (s, 3 H), 3. 46–3. 31 (m, 2 H), 3. 21–3. 05 (m, 2 H), 2. 41–2. 40 (m, 1 H), 2. 38–2. 27 (m, 4 H), 1. 95–1. 70 (m, 2 H), 1. 59–1. 52 (m, 2 H), 1. 07–1. 03 (m, 3 H), 0. 60–0. 57 (m, 3 H).
3 4 5	 異性体2	4 5 8. 2	分析型HPLC*: 保持時間: 1. 578 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7. 70–7. 61 (m, 2 H), 7. 19–7. 04 (m, 4 H), 4. 62–4. 58 (m, 1 H), 4. 38–4. 35 (m, 1 H), 4. 21–4. 08 (m, 1 H), 3. 70 (s, 3 H), 3. 64–3. 53 (m, 1 H), 3. 51–3. 39 (m, 1 H), 3. 34–3. 31 (m, 1 H), 2. 94–2. 91 (m, 1 H), 2. 77–2. 62 (m, 1 H), 2. 59–2. 58 (m, 1 H), 2. 35 (s, 3 H), 1. 99–1. 85 (m, 1 H), 1. 69–1. 59 (m, 3 H), 0. 87–0. 81 (m, 3 H), 0. 76–0. 71 (m, 3 H).

*: 分析型HPLC: クロマトグラフィーカラム: Waters ACQUITY BEH C18 2. 1×50 mm、1. 7 μm; 移動相A: 水 (0. 05% TFA); 移動相B: アセトニトリル (0. 05% TFA); 流速: 1. 0 mL/min; 運行時間: 5 分間; 95 から 5 % A 3 分間、5 % A 2 分間。

【0550】

生物試験例A: DGKADP-GLOキナーゼアッセイ

DGKaおよびDGKz キナーゼアッセイは、Promega ADP-Gloキット (Promega、カタログ番号V9102) を使用して実施した。1マイクロリットルの試験化合物を384ウェルプレートに加えた。反応は、アッセイ緩衝液 (50 mM M

OPS pH 7.5、100mM NaCl、10mM MgCl₂、1mM CaCl₂、0.0025%BSA、および1mM DTT)中のDGK酵素とATPの混合物2 uLを加えることにより、5 uLの容量で実施した。DGKa、DGKz、およびATPの最終濃度は、それぞれ10 nM、5 nM、および15 uMとした。酵素溶液を試験化合物とともに25℃で20分間インキュベートした。ミセルの基質を調製するために、クロロホルム中の1,2-ジオレオイル-sn-グリセロールの16.1mM溶液1容量を窒素気流を使用してゆっくりと蒸発させた。続いて、50mM MOPS緩衝液(pH 7.5)中のオクチル-b-D-グルコピラノシドの510mM溶液22.55容量を加え、混合物を超音波浴で20秒間超音波処理した。次に、50mM MOPS緩衝液(pH 7.5)35容量を加えて、0.28mM 1,2-ジオレオイル-sn-グリセロールと200mM オクチル-b-D-グルコピラノシドの溶液を得て、これを小分けして液体窒素で急速冷凍し、使用するまで-80℃で保存した。反応は、5 uLのアッセイ容量に2 uLの基質溶液(7 uM 1,2-ジオレオイル-sn-グリセロール、5mM オクチル-b-D-グルコピラノシド)を加えることで開始した。得られた混合物を、25℃で、40分間インキュベートした。次に、5 uLのADP-Glo試薬をプレートに加え、40分間インキュベートした。その後、10 uLのキナーゼ検出試薬を加え、30分間インキュベートした。発光は、Tecan SPARKマイクロプレートリーダーを使用して記録した。1%DMSO媒体を対照として使用し、酵素を含まないウェルをブランクウェルとして使用した。阻害率は、次の式で計算した： $\% \text{阻害} = 100 - 100 * (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{空白}}) / (RLU_{\text{対照}} - RLU_{\text{空白}})$ 。50%活性での阻害(IC₅₀)は、 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{Log IC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}})$ の式で計算された。

表2. 代表的な化合物のDGKaおよびDGKz IC₅₀値。

化合物#	DGKaキナーゼ IC ₅₀ (uM)	DGKzキナーゼ IC ₅₀ (uM)	化合物#	DGKaキナーゼ IC ₅₀ (uM)	DGKzキナーゼ IC ₅₀ (uM)
5	0.427	0.126	65	0.014	0.059
6	0.212	0.775	66	0.004	0.053
7	0.104	0.645	67	0.004	0.016
8	0.579	0.547	68	0.005	0.103
9	0.096	>10	69	0.01	0.346
10	0.324	0.29	70	0.003	0.053
11	0.073	>10	71	0.021	0.236
12	6.6	>10	72	0.013	0.033
13	0.579	1.66	73	0.015	0.058
14	1.18	>10	74	0.01	1.57
15	0.019	>10	75	0.253	0.66
16	0.926	0.058	77	0.032	0.081
17	0.053	0.212	78	0.019	0.041
18	0.022	0.156	79	0.111	0.333
19	2.05	0.055	80	0.012	0.027

10

20

30

40

50

20	1. 16	1. 84	81	0. 006	0. 016
21	0. 013	6. 40	82	0. 002	0. 454
22	0. 005	>10	83	0. 023	0. 124
23	0. 004	2. 12	84	0. 009	1. 16
24	0. 022	>10	85	0. 018	0. 77
25	0. 058	0. 301	86	0. 009	0. 096
26	0. 042	0. 172	87	0. 002	0. 093
27	0. 016	0. 146	88	0. 018	0. 038
28	0. 012	0. 050	89	0. 01	0. 116
29	0. 014	0. 055	90	0. 01	0. 404
30	0. 074	0. 034	91	0. 029	6. 06
31	0. 020	0. 024	92	0. 227	0. 006
32	0. 009	>10	93	0. 012	0. 13
33	0. 002	0. 06	94	0. 14	1. 30
34	0. 016	0. 042	95	0. 058	0. 303
35	0. 016	0. 224	96	0. 004	2. 82
36	0. 077	0. 3	97	0. 005	0. 006
37	0. 017	0. 475	98	0. 01	0. 04
38	0. 056	0. 54	99	0. 004	0. 022
39	0. 001	2. 05	100	0. 001	0. 03
40	0. 026	0. 181	101	0. 011	0. 235
41	0. 003	0. 466	102	0. 039	1. 69
42	0. 003	0. 311	103	0. 035	0. 356
43	0. 003	0. 213	104	0. 018	0. 041
44	0. 04	0. 315	105	0. 004	0. 029
45	0. 245	0. 045	106	0. 024	0. 555
46	0. 005	0. 324	107	0. 009	0. 136
47	0. 012	0. 036	108	0. 026	0. 242
48	0. 015	0. 105	109	0. 006	0. 071
49	0. 02	0. 032	110	0. 006	0. 117
50	0. 022	1. 08	111	0. 007	0. 018
51	0. 058	0. 05	112	0. 011	0. 183
52	0. 005	0. 499	113	0. 044	0. 161
53	0. 085	0. 185	114	0. 03	0. 004
54	0. 029	0. 248	115	0. 003	0. 008
55	0. 076	0. 012	116	0. 014	0. 347
56	0. 415	0. 131	117	0. 018	0. 2
57	0. 024	0. 607	118	0. 022	0. 61
58	0. 009	0. 367	119	0. 003	0. 021
59	0. 028	0. 162	120	0. 01	0. 352
60	0. 083	0. 028	121	0. 039	1. 94
61	0. 128	0. 18	122	0. 018	0. 016
62	0. 035	0. 132	123	0. 078	0. 798

10

20

30

40

63	0. 016	0. 639	124	0. 006	0. 114
64	0. 01	0. 055			

【0551】

生物試験例B：人PBMCIL-2アッセイ

健康なドナーから得たPBMC（凍結）を10%FBSを含むRPMI-1640培地で解凍し、37℃で4時間インキュベートした。96ウェルプレートでは、160μLの

50

約 200,000 個の PBMC 細胞を各アッセイウェルに加えた。10 μ L の化合物溶液 (10 μ M ~ 0.6 nM、4 倍希釈で 8 ポイント) を各ウェルの細胞に加え、37 $^{\circ}$ C で 60 分間インキュベートした。次に、30 μ L の抗 CD3 / CD28 抗体 (カタログ番号 10991、Stemcell) を細胞に加え、37 $^{\circ}$ C で一晩インキュベートした。インキュベーションの後、16 μ L の上清を新しい 384 ウェルの白色アッセイプレートに移し、サイトカイン分析を行った。IL-2 レベルは、製造元のマニュアルに記載されているとおり、ヒト IL-2 キット (カタログ番号 62HIL02PEG、Cisbio) を使用して定量化された。

50% 活性での活性化 (EC_{50}) は、次の式で計算された：

$$Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{-(Log EC_{50} - X) * HillSlope})$$

X は化合物濃度の対数であり、Y は IL-2 濃度であり、X の増加に伴って増加する。

表 3. 代表的な化合物の PBMC IL-2 EC_{50} 値。

化合物#	PBMC IL-2 アッセイ EC_{50} (μ M)	化合物#	PBMC IL-2 アッセイ EC_{50} (μ M)
5	0.728	240	0.109
6	1.8	241	1.1
7	0.372	243	0.212
17	0.401	244	0.011
19	0.918	245	0.314
34	0.044	246	0.023
67	0.04	250	0.016
135	0.069	251	0.05
137	0.096	252	0.106
139	0.869	257	0.119
140	0.259	258	1.1
143	0.178	259	1.88
144	0.061	260	0.089
147	0.096	261	0.415
148	0.582	262	0.618
149	0.162	265	0.152
151	0.082	266	0.111
153	0.085	268	0.89
154	0.734	270	0.616
156	0.083	271	0.057

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

10

20

30

40

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

50

【0552】

生物試験例C：Jurkat IL-2アッセイ

Jurkat細胞(ATCC)を10%FBSを添加したRPMI-1640培地で培養した。96ウェルプレートの各アッセイウェルに、130μLの約250,000個の細胞を加えた。10μLの化合物溶液(5μM~2.3nM、3倍希釈で8ポイント)を各ウェルの細胞に加え、37℃で60分間インキュベートした。次に、10μLの抗CD3/CD28抗体(カタログ番号10991、Stemcell)を加え、37℃で一晩インキュベートした。インキュベーションの後、16μLの上清を新しい384ウェルの白色アッセイプレートに移し、サイトカイン分析を行った。IL-2は、製造元のマニュアルに記載されているとおり、ヒトIL-2キット(カタログ番号62HIL02PEG、Cisbio)を使用して定量化された。

50%活性での活性化(EC₅₀)は、次の式で計算された：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{Log EC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$$

Xは化合物濃度の対数であり、YはIL-2濃度であり、Xの増加に伴って増加する。

表4. 代表的な化合物のJurkat IL-2 EC₅₀値。

化合物 #	Jurkat IL-2アッセイ EC ₅₀ (μM)	化合物 #	Jurkat IL-2アッセイ EC ₅₀ (μM)
34	0.067	251	0.051
45	0.858	252	0.122
50	0.435	257	0.132
67	0.049	258	0.758
135	0.07	259	0.624
137	0.248	260	0.069
139	0.251	261	0.554
140	0.598	262	0.478
143	0.483	263	0.582
144	0.076	265	0.165
147	0.055	266	0.163
148	0.209	270	0.506
149	0.076	271	0.079
151	0.032	272	0.256
153	0.043	275	0.051
154	0.526	281	0.118
156	0.124	283	0.04

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

10

20

30

40

50

【 0 5 5 3 】

生物試験例 D：人ミクロソームクリアランスアッセイ

この研究は、ミクロソームクリアランスアッセイを用いて、ヒト肝ミクロソームにおける化合物の代謝安定性を評価することを目的とした。

【 0 5 5 4 】

1 0 0 m M リン酸カリウム、p H 7. 4、0. 5 m g / m L 肝ミクロソーム、2 m M N A D P H、および 1 μ M 化合物を含む混合物を調製し、9 6 ウェルプレートに加えた。次に、プレートを 3 7 ° C で異なる時間（0、5、1 5、3 0、4 5 分間）インキュベートし、内部標準を含むアセトニトリル溶液で反応を停止した。次に、サンプルを L C / M S

／MSで分析し、各時点で化合物がどれだけ残っているかを判断した。データから消失速度定数と半減期を計算し、インビトロ固有クリアランス（ CL_{int} ）を次のように決定した。

消失速度定数（ k ）＝－傾き；半減期（ $t_{1/2}$ ）＝ $0.693/k$ 。

【0555】

インビトロ固有クリアランス CL_{int} は、 $t_{1/2}$ により、以下のように計算された： $CL'_{int} = (0.693/t_{1/2}) \times (1/(\text{ミクロソームタンパク質濃度}(0.5\text{ mg/mL}))) \times \text{生理学的にスケーリング係数}$ 。

表5．代表的な化合物のインビトロ固有クリアランス値。

化合物 #	CL_{int} (mL/m in/k g)	$T_{1/2}$ (min)	化合物 #	CL_{int} (mL/m in/k g)	$T_{1/2}$ (min)
28	7.7	225	223	18.3	95
31	5.1	342	246	1.1	1544
36	2.7	654	250	12.3	142
67	7.5	233	251	8.6	203
86	3.2	539	322	12.4	141
151	4.1	428	332	6.9	254

10

20

【0556】

生物試験例E：マウス全血IFN- γ アッセイ

雄のC57BL6マウス（6～8週齢、Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.）の全血を採取し、96ウェルプレートに1ウェルあたり200 μ Lずつ分注した。血液を、加湿5%CO₂インキュベーター内で37℃で1時間化合物で処理した。次に、抗マウスCD3および抗マウスCD28抗体（BioLegend Cat#100340、#102116）で、最終濃度0.6 μ g/mLで、加湿インキュベーター内で5%CO₂、37℃で血液を20時間刺激した。血液を遠心分離し、上清中のIFN- γ をELISAキット（Excellbio Cat#EM002-96、#EM007-96）を使用して製造元のマニュアルに従って測定した。

30

表6．代表的な化合物のIFN- γ EC₅₀値。

化合物 #	マウス全血 IFN- γ E C ₅₀ (μ M)	化合物 #	マウス全血 IFN- γ EC ₅₀ (μ M)
34	0.335	246	0.265
67	0.102	250	0.144
197	0.312	322	0.281
223	0.679	334	0.241

40

【0557】

生物試験例F：同系マウス腫瘍モデルにおけるインビボ有効性研究

マウス結腸腺癌細胞MC-38は、American Type Culture Collection (ATCC) から入手し、10%ウシ胎児血清（FBS）を含むRP

50

MI 1640 培地で、加湿 5% CO₂ インキュベーター内で 37℃ で培養した。メスの C57BL/6 マウス (20 ± 2 g、6 ~ 8 週齢) は、SPF Biotechnology Co., Ltd. (北京、中国) から購入した。MC-38 細胞をフラスコから収集し、PBS に懸濁した。FBS を含まない 0.1 mL 培養培地に 1×10^6 個の細胞を懸濁したものを、動物の脇の下に皮下注射した。腫瘍が 100 ~ 150 mm³ に達すると、マウスをランダムに異なるグループに分け、治療を開始した。マウスは、化合物 67 (0.6 mg/kg) または対照溶媒を 1 日 1 回 (PO、QD) 経口投与されました。抗 PD-1 抗体 (BioXcell、カタログ番号 BE0273) を PBS で希釈して 2 mg/kg で投与し、週 2 回腹腔内注射で投与した。マウスの腫瘍体積と体重は週 2 回記録された。

10

【0558】

すべての動物は、実験前 5 ~ 7 日間、23 ± 3 度、湿度 65% ~ 75% に保たれた 12 時間の明暗サイクルで管理された部屋に飼育された。水とマウス用の市販の総合栄養食がケージ内に用意された。

【0559】

腫瘍体積は、次の式を使用して 2 つの垂直な直径を測定することによって計算された： $(L \times W^2) / 2$ 。ここで、L と W はそれぞれ腫瘍の直径の長さ と 幅を示す。腫瘍成長阻害率 (TGI) は、次の式に従って計算された： $TGI (\%) = (1 - (TV_{\text{治療}} / D_n - TV_{\text{治療}} / D_0)) / (TV_{\text{対照}} / D_n - TV_{\text{対照}} / D_0)) \times 100\%$ 、ここで、D_n は最終腫瘍体積であり、D₀ は治療前の開始腫瘍体積である。抗 PD-1 との併用は、い

20

【0560】

生物試験例 G：同系マウス腫瘍モデルにおけるインビボ有効性研究

マウス大腸腺癌細胞 CT26 (ATCC から購入) を 10% FBS を含む RPMI 1640 培地で培養した。腫瘍移植のために、6 ~ 8 週齢の BALB/c 雌マウス (Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.) の右脇腹に CT26 細胞 (1×10^7 細胞/mL) を 0.1 mL 懸濁液で皮下注射した。腫瘍が 50 ~ 100 mm³ の体積に成長したら、マウスを無作為に異なるグループに分け、治療を開始した。マウスは、DGK 阻害剤 (3 mg/kg) または対照溶媒を 1 日 1 回経口投与 (PO、QD) した。抗 PD-1 抗体 (BioXcell、カタログ番号 BE0273)、抗 CTLA4 抗体 (BioXcell、カタログ番号 BE0164) を PBS で希釈し、それぞれ 10 mg/kg または 5 mg/kg の用量で投与した。抗体は腹腔内注射により週 2 回投与した。マウスの腫瘍容積および体重は週 2 回記録した。

30

【0561】

実験前の 5 ~ 7 日間、すべての動物は、23 ± 3℃、湿度 65% ~ 75% に保たれた 12 時間の明暗サイクルで管理された部屋に飼育した。水およびマウス用の市販の総合食がケージ内に提供された。

【0562】

化合物 250 を含む例示的な化合物がこのモデルで試験され、腫瘍の成長を阻害することがわかった。

40

【0563】

概要及び要約の部分は、発明者によって着想される本発明の 1 つまたは複数の例示的な実施形態を記載することができ、したがって、本発明及び添付の特許請求の範囲を決して限定することを意図するものではない。

【0564】

本発明は、特定の機能及びそれらの関係の実施を説明する機能的構成要素の助けを借りて上記に説明されてきた。これらの機能的構成要素の境界は、説明の便宜のために本開示で任意に定義される。指定された機能とその関係を適切に実行することができれば、その

50

他の境界を定義してもよい。

【0565】

属として記載された本発明の態様に関して、すべての個々の種は、本発明の別個の態様と個別に見なされる。本発明の態様が特徴を「含む」と説明される場合、実施形態は、また、「当該特徴からなる」または「本質的に当該特徴からなる」と考えられる。

【0566】

特定の実施形態の前記の説明は、本発明の一般的な性質を完全に明らかにするので、他の人は、当業者の技術の範囲内で知識を適用することによって、過度の実験をかからず、本発明の一般的な概念から離脱せずに、それぞれの応用のために特定の実施形態などの様々な用途に容易に修正及び／又は適応することができる。したがって、そのような適合及び修正は、本開示に提示される教示及びガイダンスに基づいて、開示された実施形態の同等物の意味及び範囲内にあることが意図されている。本開示の語句又は用語は、限定ではなく、説明を目的とするものであり、本開示の語句又は用語は、教示及びガイダンスに従って当業者によって解釈されることが理解されるべきである。

【0567】

本発明の幅及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても制限されるべきではない。

【0568】

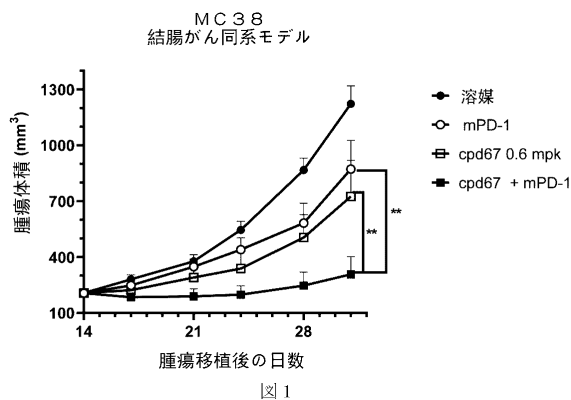
本開示に記載の様々な態様、実施形態、及びオプションのすべては、任意の及びすべての変化体で組み合わせることができる。

【0569】

本開示に記載されているすべての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同程度に、参照により本開示に組み込まれる。この文献の用語の意味または定義が参照により組み込まれた文献の同じ用語の意味または定義と矛盾する場合、この文献のその用語に割り当てられた意味または定義に準拠するものとする。

【図面】

【図1】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/085320
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C07D,A61P,A61K		
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) DWPI, SIPOABS, CNABS,USTXT, JPTXT, EPTXT, WOTXT, CNTXT, CNKLISI WEB OF SCIENCE,PUBMED:Kinase Inhibitors, Diacylglycerol kinases, DGK?+quinolin+, +pentazatricyclo+, +triazolo+, +pyrimidin+, STN:structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022371650 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 29 December 2022 (2022-12-29) See the abstract, Claims 1-138, Example 27, Examples 19, 20, 24, 25	1-33, 62-68
X	WO 2021258010 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES INC) 23 December 2021 (2021-12-23) see the claims, Examples 23, 67, 68, 71-74, 110, compounds 23, 67, 71, 73, 110	1-33, 62-68
A	WO 2021258010 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES INC) 23 December 2021 (2021-12-23) see the whole document, especially the claims and the description, Examples 23, 67, 68, 71-74, 110	34-61
A	WO 2021130638 A1 (CARNA BIOSCIENCES INC ET AL.) 01 July 2021 (2021-07-01) see the abstract	1-33, 62-68
A	WO 2013009535 A1 (MERCK SHARP & DOHME ET AL.) 17 January 2013 (2013-01-17) see the abstract	1-68
A	WO 2009148887 A1 (MERCK & CO INC ET AL.) 10 December 2009 (2009-12-10) see the abstract	1-68
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 10 July 2023		Date of mailing of the international search report 11 July 2023
Name and mailing address of the ISA/CN CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer WANG, QiYang Telephone No. (+86) 010-62411211

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/085320

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **65-68**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 65-68 are directed to methods for the treatment of the human/animal body by therapy and do not comply with the requirement of PCT Rule 39.1. The search has been carried out and based on the use in preparing pharmaceutical compositions for treating corresponding diseases. 10
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/085320

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022371650	A1	29 December 2022	None			
WO	2021258010	A1	23 December 2021	None			
WO	2021130638	A1	01 July 2021	TW	202142540	A	16 November 2021
				DOP	2022000135	A	15 September 2022
				CR	20220303	A	02 September 2022
				JP	2023509881	A	10 March 2023
				KR	20220131918	A	29 September 2022
				EP	4081305	A1	02 November 2022
				CL	2022001719	A1	28 April 2023
				IL	294032	A	01 August 2022
				US	2022324866	A1	13 October 2022
				CA	3165735	A1	01 July 2021
				BR	112022012625	A2	06 September 2022
				AU	2020412875	A1	23 June 2022
				CO	2022008697	A2	30 June 2022
WO	2013009535	A1	17 January 2013	EP	2729174	A1	14 May 2014
WO	2009148887	A1	10 December 2009	MX	2010013224	A	21 December 2010
				IL	209488	A0	31 January 2011
				AU	2009255329	A1	10 December 2009
				JP	2011522047	A	28 July 2011
				US	2011082135	A1	07 April 2011
				US	8536193	B2	17 September 2013
				EP	2299825	A1	30 March 2011
				EP	2299825	A4	01 June 2011
				EP	2299825	B1	31 July 2013
				CA	2726358	A1	10 December 2009

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)

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3
C 0 7 D	471/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
C 0 7 D	498/22 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 6
C 0 7 D	498/16 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	C 0 7 D	471/14	1 0 2
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	
C 0 7 D	471/22 (2006.01)	C 0 7 D	498/22	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	C 0 7 D	498/16	
C 0 7 D	498/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
		A 6 1 K	31/55	
		C 0 7 D	471/22	
		A 6 1 K	31/4985	
		C 0 7 D	498/14	
		A 6 1 K	31/553	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P
H,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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 浅野 典子

(72)発明者

ユ, ユーノン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 9 3 2, フローラム パーク, スイート 3 4 0, 2
5 エイ ハノバー ロード

(72)発明者

ファン, シアンハイ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 9 3 2, フローラム パーク, スイート 3 4 0, 2
5 エイ ハノバー ロード

(72)発明者

ルオ, ヨン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ビルディング # 6 3,
1 0 0 0 チャンヘン ロード

(72)発明者

ニュー, ハオタオ

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ビルディング # 6 3,
1 0 0 0 チャンヘン ロード

(72)発明者

ヤン, ホン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ビルディング # 6 3,
1 0 0 0 チャンヘン ロード

(72)発明者

ウェン, ジファン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ビルディング # 6 3,
1 0 0 0 チャンヘン ロード

(72)発明者

ワン, ヤオリン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ビルディング # 6 3,

1 0 0 0 チャンヘン ロード

(72)発明者 ダイ, シン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ビルディング # 6 3,

1 0 0 0 チャンヘン ロード

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA14 ZB26 ZB27 ZB33 ZC20 ZC41

4C085 AA13 AA14 CC22 DD62 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB11 CB22 GA13 MA01 MA02 MA04

NA14 ZB26 ZB27 ZB33 ZC20 ZC41