

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7155276号

(P7155276)

(45)発行日 令和4年10月18日(2022.10.18)

(24)登録日 令和4年10月7日(2022.10.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 207/273 (2006.01)

C 0 7 D 207/273

C S P

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/402 (2006.01)

A 6 1 K 31/402

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 38 (全112頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-546499(P2020-546499)

(86)(22)出願日 平成31年3月4日(2019.3.4)

(65)公表番号 特表2021-516240(P2021-516240

A)

(43)公表日 令和3年7月1日(2021.7.1)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/020493

(87)国際公開番号 WO2019/173182

(87)国際公開日 令和1年9月12日(2019.9.12)

審査請求日 令和3年6月24日(2021.6.24)

(31)優先権主張番号 62/638,556

(32)優先日 平成30年3月5日(2018.3.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン

パニー

B R I S T O L - M Y E R S S Q U I

B B C O M P A N Y

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャーク

ジー州 プリンストン、ルート 2 0 6 ア

ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

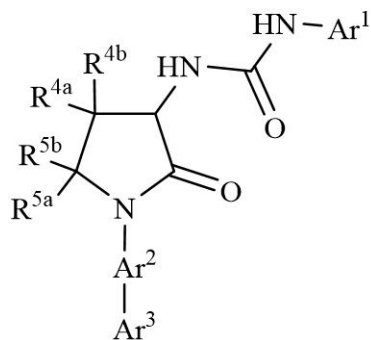
(54)【発明の名称】 フェニルピロリジノンホルミルペプチド2受容体アゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)：

【化1】



(II)

[式中:]

Ar<sup>1</sup>は、1～2個のR<sup>1a</sup>および1～2個のR<sup>1b</sup>で置換されるアリールであるか、または窒素、酸素および硫黄より選択される1～3個のヘテロ原子を有し、1～2個のR<sup>1a</sup>および1～2個のR<sup>1b</sup>で置換される単環式ヘテロアリールであり；

Ar<sup>2</sup>は、1～4個のR<sup>2a</sup>で置換されるアリールであるか、または1～2個の窒素原子

を有し、1～4個の $R^{2a}$ で置換される6員のヘテロアリールであり；

$Ar^3$ は、1～4個の $R^{3a}$ で置換されるアリールであるか、または窒素、酸素および硫黄より選択される1～3個のヘテロ原子を有し、1～4個の $R^{3a}$ で置換される単環式ヘテロアリールであり；

$R^{1a}$ は、水素またはハロゲンであり；

$R^{1b}$ は、ハロゲン、ハロゲンアルキル、アルコキシ、またはハロゲンアルコキシであり；

$R^{2a}$ は、水素、シアノ、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロゲンアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、またはハロゲンアルコキシであるか；あるいはまた、2個の隣接する $R^{2a}$ 基が、それらの結合する炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄より選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロサイクルを形成し；

$R^{3a}$ は、シアノ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロゲンアルキル、 $(R^1R^2N)$ アルキル、 $R^1R^2N$ 、アルキル $C(O)(R^2)N$ アルキル、 $(アルキル)_2(O)P$ 、 $(アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(アルコキシ)(アルキル)(O)P$ 、 $(アルキル)(O)(NR^1)S$ 、アルキル $SO_2$ 、またはアルキル $SO_2NH$ であるか；あるいはまた、2個の隣接する $R^{3a}$ 基が、それらの結合する炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄より選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロサイクルを形成し；

$R^{4a}$ または $R^{4b}$ は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはハロゲンアルコキシであるか；あるいはまた、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それらの結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_{3-6}$ シクロアルキルを形成し；

$R^{5a}$ または $R^{5b}$ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはハロゲンアルコキシであり；

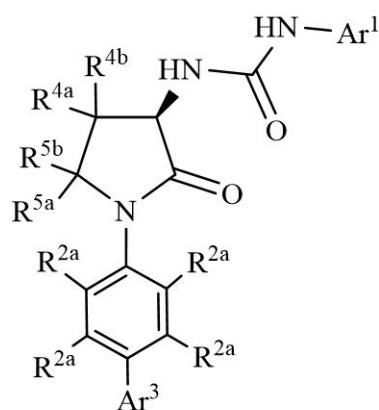
$R^1$ は、水素またはアルキルであり；および

$R^2$ は、水素またはアルキルであるか；または $R^1R^2N$ は、一緒にあって、アゼチジニル、オキサゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであって、ハロゲン、アルキル、およびオキソより選択される0～3個の置換基で置換される]で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項2】

式(I II)：

#### 【化2】



(I II)

[ 式中：

$Ar^1$ は、1～2個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニルであるか、または1～3個の窒素原子を有し、1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換される6員のヘテロアリールであり；

$Ar^3$ は、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるフェニルであるか、あるいは1～3個の窒素原子を有し、1～3個の $R^{3a}$ で置換される5ないし6員のヘテロアリールであり；

$R^{1a}$ は、水素またはハロゲンであり；

$R^{1b}$ は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロゲンアルコ

キシであり；

$R^{2a}$ は、水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり；

$R^{3a}$ は、シアノ、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシルアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $(R^1 R^2 N) C_{1-4}$ アルキル、 $R^1 R^2 N$ 、 $C_{1-4}$ アルキル $C(O)(R^2)NC_{1-4}$ アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) $(C_{1-4}$ アルキル) $(O)P$ 、 $C_{1-4}$ アルキル $SO_2$ 、または $C_{1-4}$ アルキル $SO_2NH$ であり；

$R^1 R^2 N$ は、一つになって、オキサゾリルまたはピロリジニルであって、ハロ、アルキル、およびオキソより選択される0～3個の置換基で置換され；

$R^{4a}$ または $R^{4b}$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、または $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキルであるか；あるいはまた、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それらの結合する炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$ シクロアルキルを形成し；および

$R^{5a}$ または $R^{5b}$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシルアルキル、または $C_{1-4}$ アルコキシルアルキルである]

で示される請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

$Ar^1$ が、1～2個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニル、1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニル、または1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピラジニルであり；および

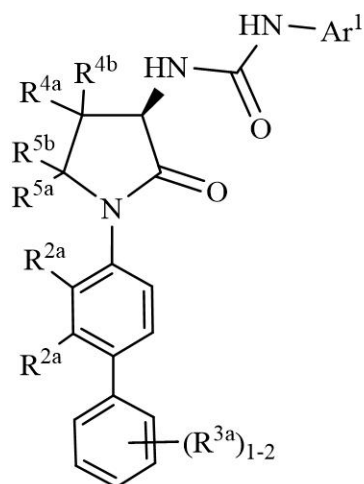
$Ar^3$ が、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるフェニル、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるピラゾリル、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるピリジニル、または1～3個の $R^{3a}$ で置換されるピリミジニルである、

請求項2に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

式(IV)：

【化3】



(IV)

[式中：

$Ar^1$ は、1～2個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニル、1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニル、または1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピラジニルであり；

$R^{1a}$ は、水素またはハロであり；

$R^{1b}$ は、ハロ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり；

$R^{3a}$  は、シアノ、ハロ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシアルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $R^1 R^2 N$ 、 $(C_{1-3} \text{ アルキル})_2 (O) P$ 、 $(C_{1-3} \text{ アルコキシ})_2 (O) P$ 、 $(C_{1-3} \text{ アルコキシ}) (C_{1-3} \text{ アルキル}) (O) P$ 、 $C_{1-3}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル  $SO_2 NH$  であり；

$R^{4a}$  または  $R^{4b}$  は、独立して、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  ヒドロキシアルキルであるか；あるいはまた、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それらの結合する炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し；および

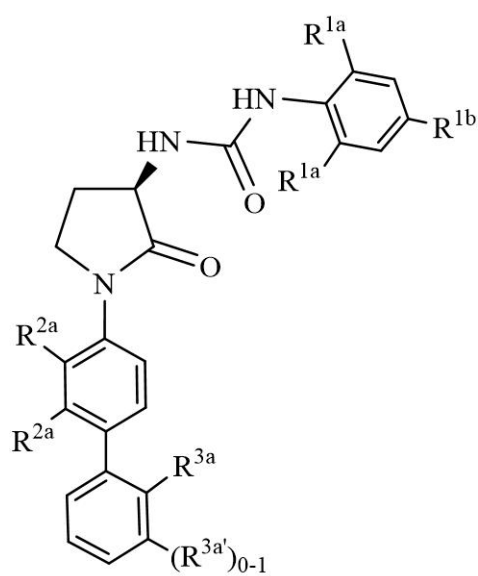
$R^{5a}$  または  $R^{5b}$  は、独立して、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシアルキル、または  $C_{1-3}$  アルコキシアルキルである]

で示される請求項 2 または 3 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (V)：

【化 4】



(V)

[ 式中：

$R^{1a}$  は、水素または F であり；

$R^{1b}$  は、ハロ、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり；

$R^{3a}$  は、ハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2} \text{ アルキル})_2 (O) P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})_2 (O) P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ}) (C_{1-2} \text{ アルキル}) (O) P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2 NH$  であり；および

$R^{3a'}$  はハロである]

で示される請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

$R^{1a}$  が、水素または F であり；

$R^{1b}$  が、F、Cl、または  $CF_3$  であり；

$R^{2a}$  が、水素、F、Cl、イソプロピル、 $CF_3$ 、またはシクロプロピルであり；

$R^{3a}$  が、 $(CH_3)_2 (O) P$ 、 $(CH_3 CH_2)_2 (O) P$ 、 $(CH_3 CH_2 O) (CH_3) (O) P$ 、 $CH_3 SO_2$ 、または  $CH_3 SO_2 NH$  であり；および

$R^{3a'}$  が F である、

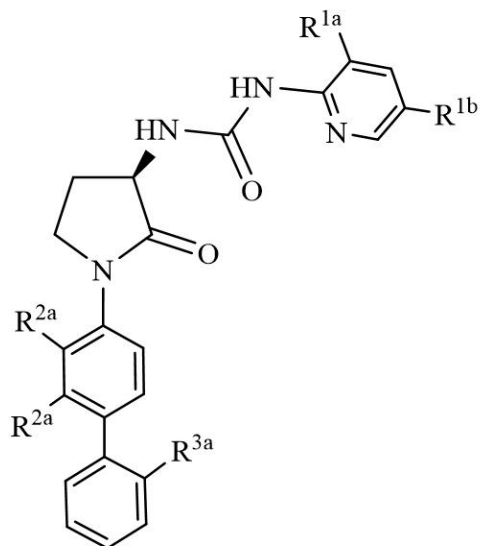


請求項 5 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

式 (V I) :

【化 5】



(V I)

[ 式中 :

R<sup>1a</sup> は、水素またはハロであり ;

R<sup>1b</sup> は、ハロ、C<sub>1</sub> - 2 ハロアルキル、または C<sub>1</sub> - 2 アルコキシであり ;

R<sup>2a</sup> は、水素、ハロ、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、または C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルであり ;

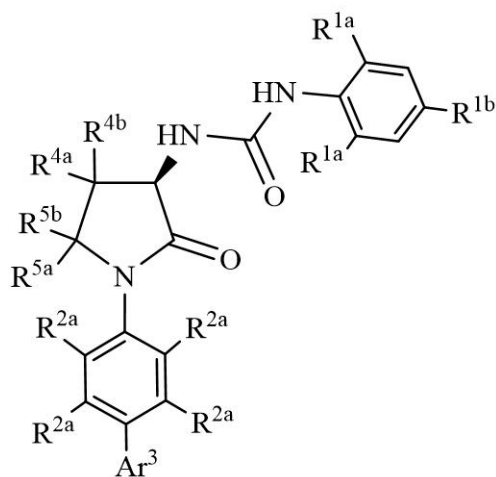
R<sup>3a</sup> は、(C<sub>1</sub> - 2 アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub> - 2 アルコキシ)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub> - 2 アルコキシ)(C<sub>1</sub> - 2 アルキル)(O)P、C<sub>1</sub> - 2 アルキルSO<sub>2</sub>、または C<sub>1</sub> - 2 アルキルSO<sub>2</sub>NHである]

で示される請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

式 (V I I) :

【化 6】



(V I I)

[ 式中 :

Ar<sup>3</sup> は、1 ~ 3 個の R<sup>3a</sup> で置換されるピラゾリル、1 ~ 3 個の R<sup>3a</sup> で置換されるピリジニル、または 1 ~ 3 個の R<sup>3a</sup> で置換されるピリミジニルであり ;

R<sup>1a</sup> は、水素またはハロであり ;

10

20

30

40

50

$R^{1b}$ は、ハロ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり；

$R^{2a}$ は、水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり；

$R^{3a}$ は、シアノ、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、 $(R^1 R^2 N) C_{1-4}$ アルキル、 $R^1 R^2 N-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (O)P、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) $_2$ (O)P、 $(C_{1-4}$ アルコキシ)( $C_{1-4}$ アルキル)(O)P、 $C_{1-4}$ アルキルSO $_2$ 、または $C_{1-4}$ アルキルSO $_2$ NHであり；

$R^1$ は、水素またはアルキルであり；

$R^2$ は、水素またはアルキルであるか；あるいは $R^1 R^2 N$ は、一緒になって、オキサゾリルまたはピロリジニルであって、ハロ、アルキル、またはオキソより選択される0～3個の置換基で置換され；

$R^{4a}$ または $R^{4b}$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであるか； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それらの結合する炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$ シクロアルキルを形成し；および

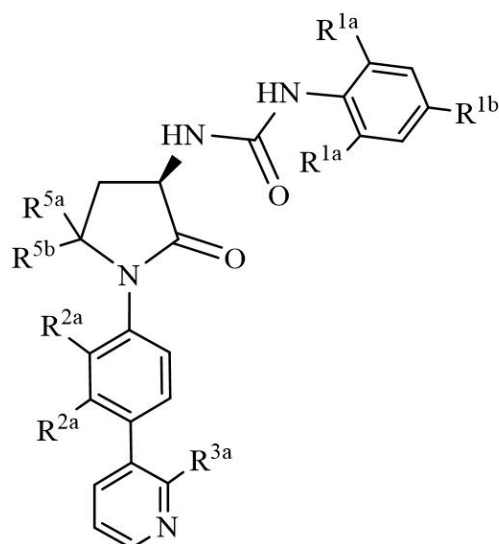
$R^{5a}$ または $R^{5b}$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシである]

で示される請求項2または3に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項9】

式(VIII)：

【化7】



(VIII)

[ 式中：

$R^{1a}$ は、水素またはハロであり；

$R^{1b}$ は、ハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり；

$R^{2a}$ は、水素、ハロ、 $C_{1-3}$ アルキル、または $C_{3-6}$ シクロアルキルであり；

$R^{3a}$ は、 $(C_{1-2}$ アルキル) $_2$ (O)P、 $(C_{1-2}$ アルコキシ) $_2$ (O)P、 $(C_{1-2}$ アルコキシ)( $C_{1-2}$ アルキル)(O)P、 $C_{1-2}$ アルキルSO $_2$ 、または $C_{1-2}$ アルキルSO $_2$ NHであり；および

$R^{5a}$ または $R^{5b}$ は、独立して、水素または $C_{1-2}$ アルキルである]

で示される請求項8に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項10】

式(IX)：

10

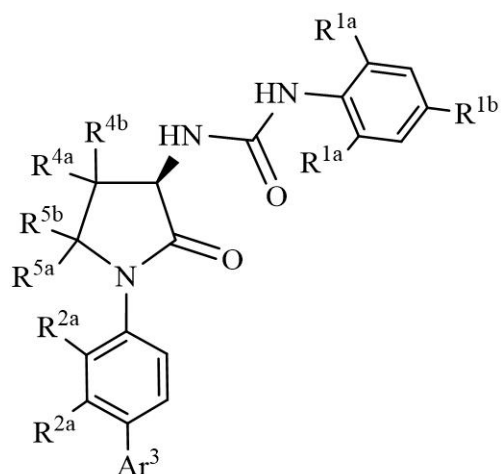
20

30

40

50

## 【化 8】



(IX)

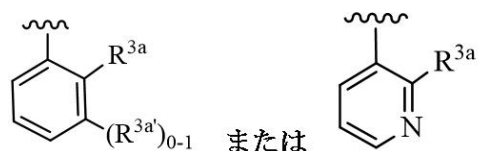
10

[ 式中：

R<sup>1a</sup> は、水素またはハロゲンであり；R<sup>1b</sup> は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-2 ハロゲンアルキル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシであり；R<sup>2a</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-2 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub>-3 アルキル、または C<sub>3</sub>-6 シクロアルキルであり；Ar<sup>3</sup> は

20

## 【化 9】



であり；

R<sup>3a</sup> は、(C<sub>1</sub>-2 アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub>-2 アルコキシ)(C<sub>1</sub>-2 アルキル)(O)P、または C<sub>1</sub>-2 アルキル SO<sub>2</sub>NH であり；R<sup>3a'</sup> はハロゲンであり；R<sup>4a</sup> または R<sup>4b</sup> は、独立して、水素、C<sub>1</sub>-2 アルキル、または C<sub>1</sub>-2 ヒドロキシアルキルであるか；あるいは R<sup>4a</sup> および R<sup>4b</sup> は、それらの両方が結合する炭素原子と一緒にあって、C<sub>3</sub>-6 シクロアルキルを形成し；およびR<sup>5a</sup> または R<sup>5b</sup> は、独立して、水素、C<sub>1</sub>-2 アルキル、C<sub>1</sub>-2 ヒドロキシアルキル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシアルキルである ]

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

30

## 【請求項 11】

R<sup>4a</sup> が水素であり；R<sup>4b</sup> が水素であり；R<sup>5a</sup> が、C<sub>1</sub>-2 アルキル、C<sub>1</sub>-2 ヒドロキシアルキル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシアルキルであり；およびR<sup>5b</sup> が水素である、

請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

40

## 【請求項 12】

R<sup>4a</sup> が C<sub>1</sub>-2 アルキルであり；R<sup>4b</sup> が C<sub>1</sub>-2 アルキルであり；R<sup>5a</sup> が水素であり；および

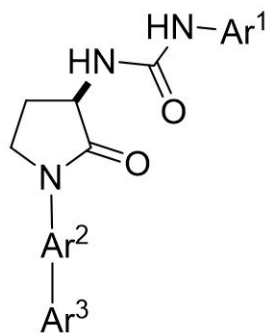
50

$R^{5b}$  が水素である、  
請求項 4 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

式 (I) :

【化 10】



(I)

10

[ 式中 :

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、またはピリダジニルであって、その 4 位にて 1 個のハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシ置換基で置換され、0 ~ 2 個のさらなるハロまたはハロアルキル置換基で置換され ;

20

$Ar^2$  は、フェニルまたはピリジニルであって、シアノ、フルオロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換され ;

$Ar^3$  は、フェニルまたはピリジニルであって、シアノ、ハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $R^1 R^2 N$ ) アルキル、(アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(アルキル)(O)(NR<sup>1</sup>)S、アルキルSO<sub>2</sub>、およびアルキルSO<sub>2</sub>NHより選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換され ;

$R^1$  は、水素またはアルキルであり ; および

$R^2$  は、水素またはアルキルであるか ; あるいは

( $R^1$ )( $R^2$ )N は、一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ハロおよびアルキルより選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される ]

30

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 14】

$Ar^1$  が、4 位にて 1 個のハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシ置換基で置換され、0 ~ 2 個のさらなるハロまたはハロアルキル置換基で置換されるフェニルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

$Ar^2$  が、0 個の置換基で、1 個のアルキルまたはシクロアルキル置換基で、または 1 ~ 2 個のフルオロ置換基で置換されるフェニルである、請求項 13 に記載の化合物。

40

【請求項 16】

$Ar^3$  が、シアノ、ハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $R^1 R^2 N$ ) アルキル、(アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(アルキル)(O)(NR<sup>1</sup>)S、アルキルSO<sub>2</sub>、およびアルキルSO<sub>2</sub>NHより選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されるフェニルである、請求項 13 に記載の化合物。

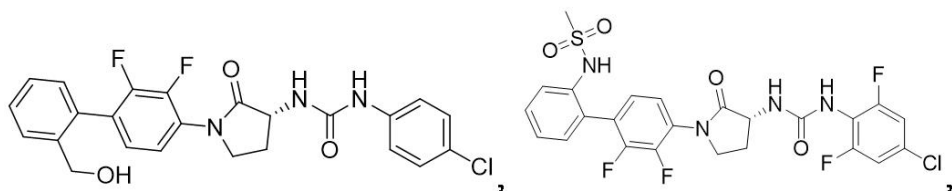
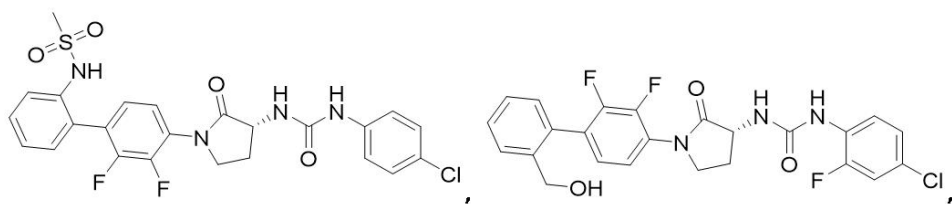
【請求項 17】

$R^1$  が水素であって、 $R^2$  が水素である、請求項 13 に記載の化合物。

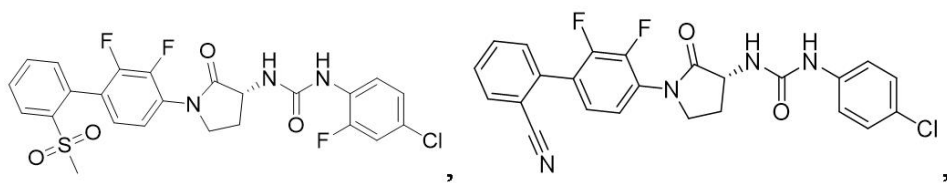
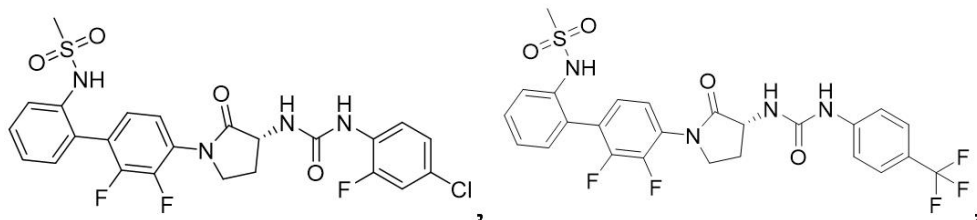
【請求項 18】

50

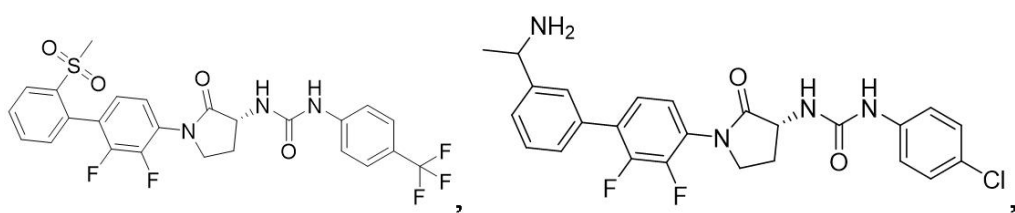
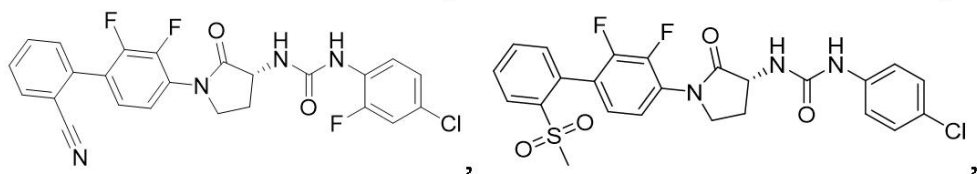
## 【化 1 1】



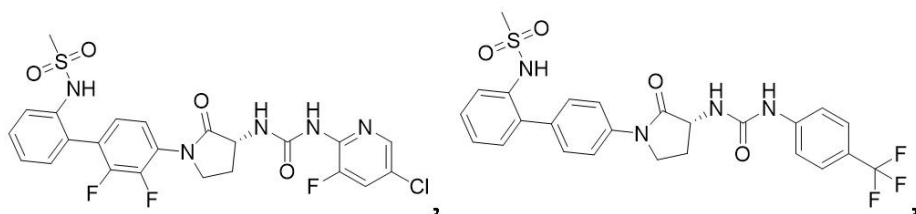
10



20

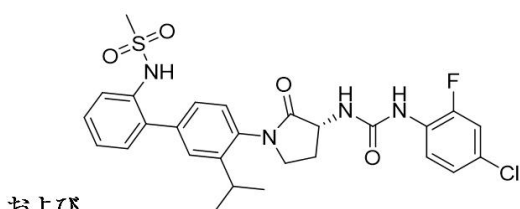
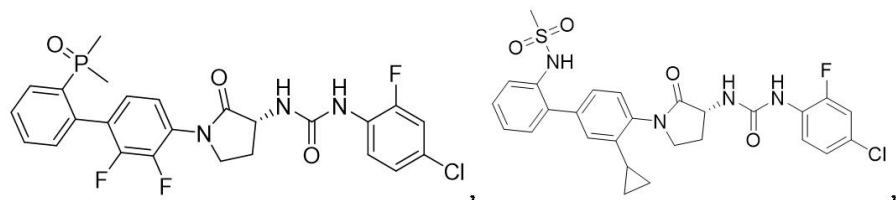
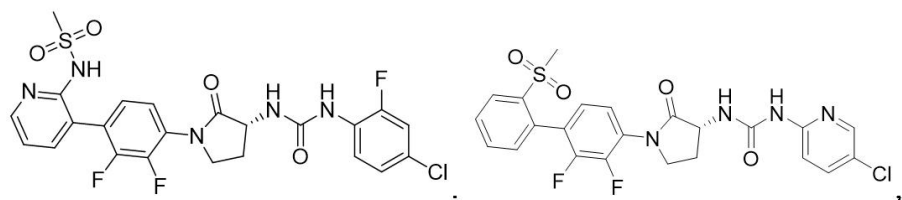
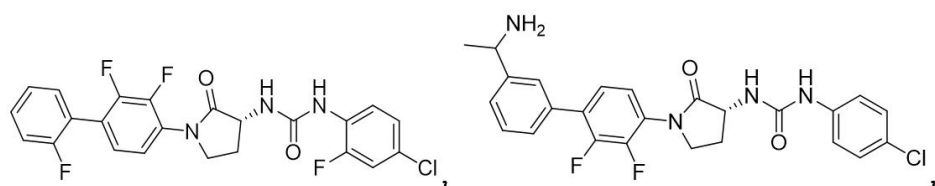
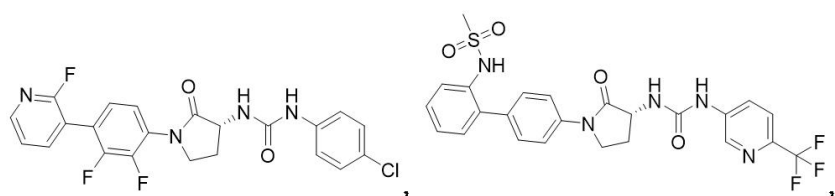
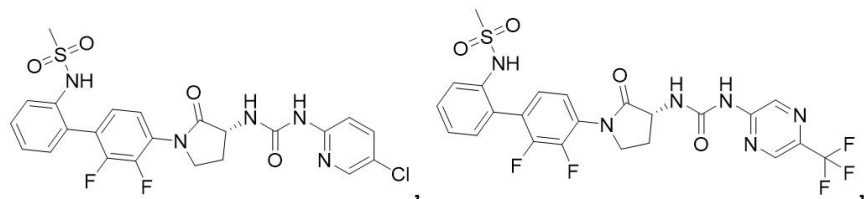
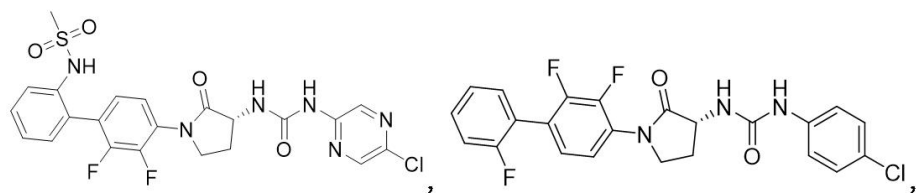


30



40

## 【化 1 2】



および

からなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 1 9】

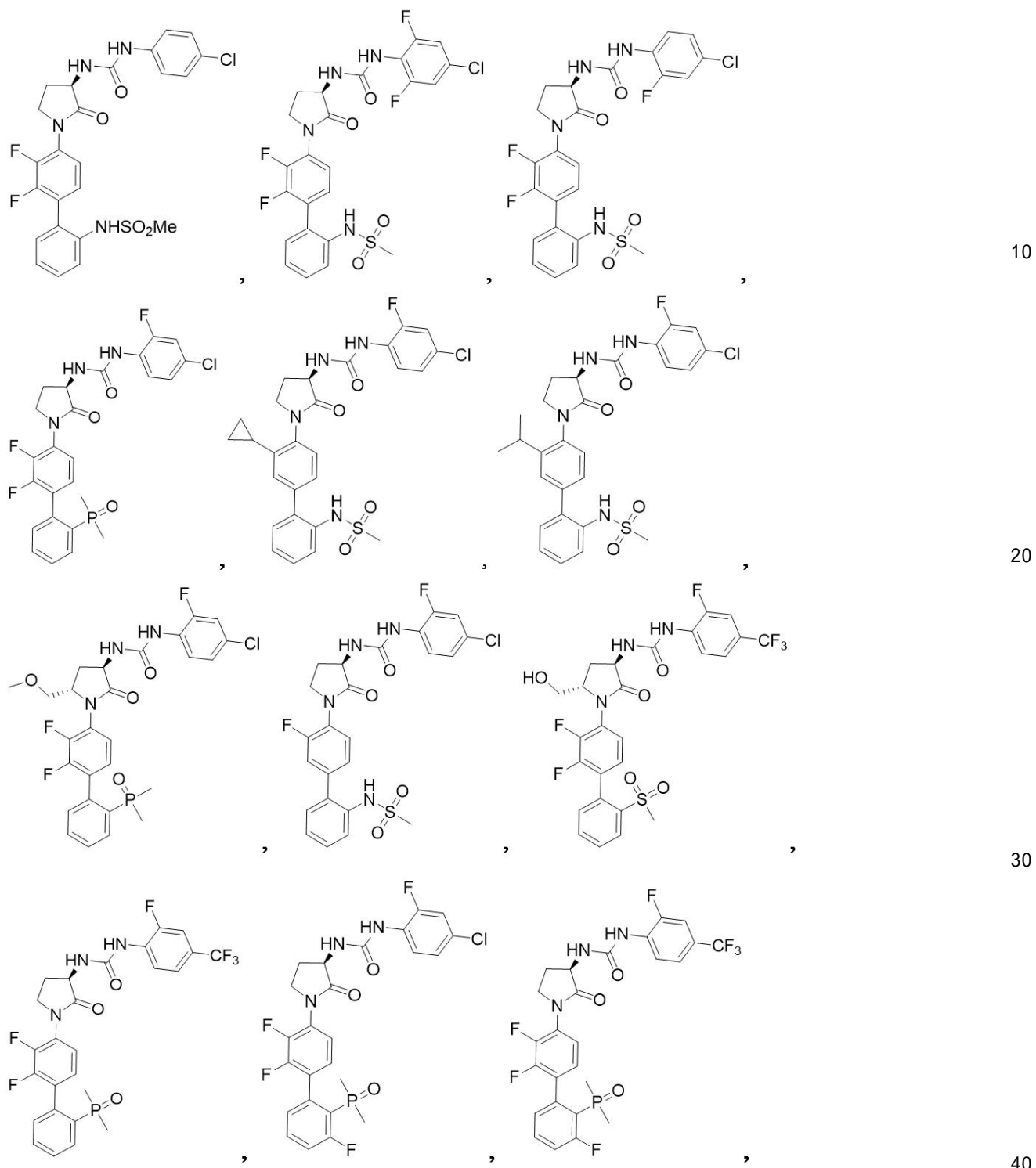
10

20

30

40

## 【化 1 3】



10

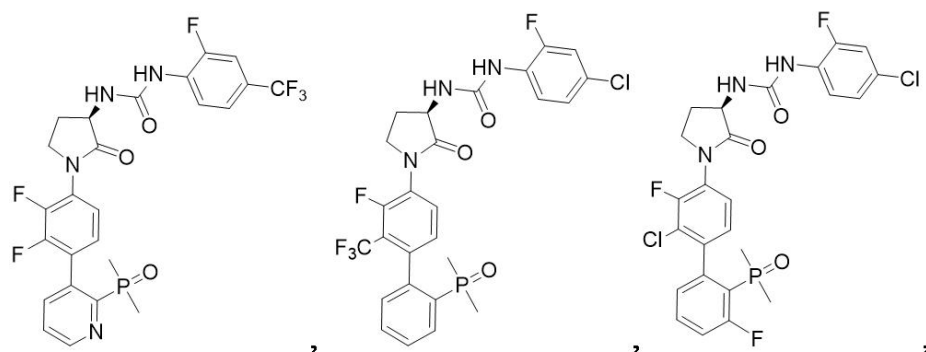
20

30

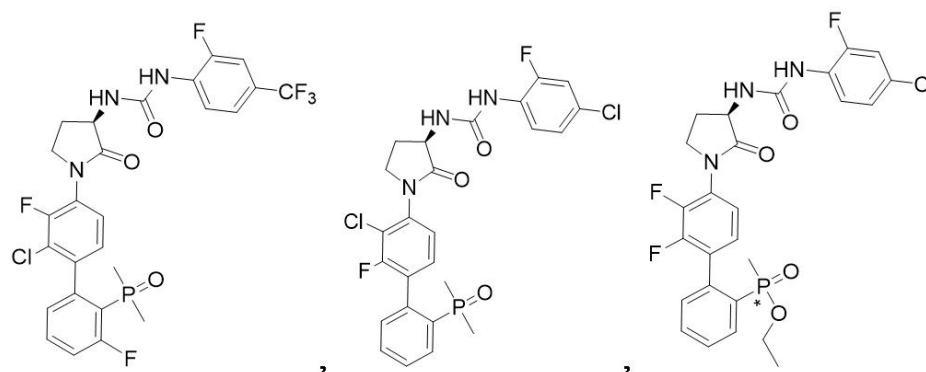
40

50

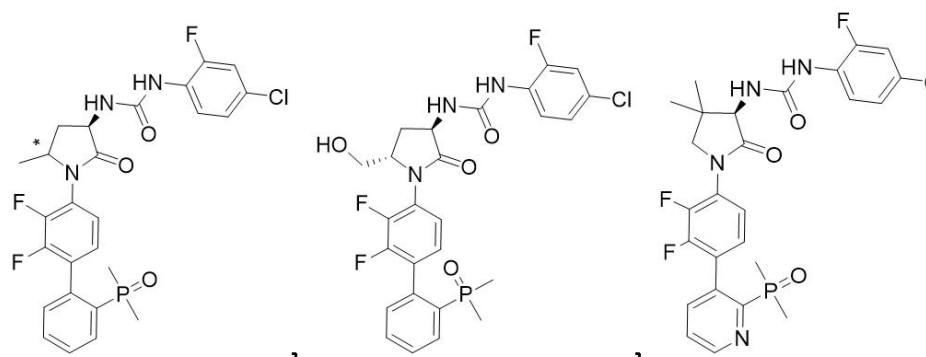
## 【化 1 4】



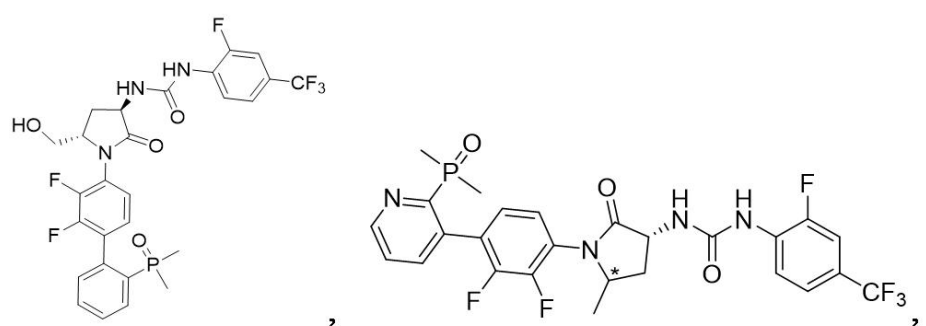
10



20



30

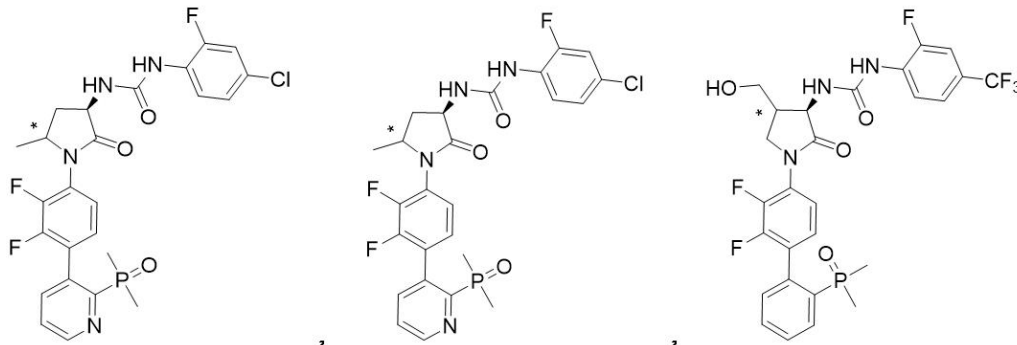


40

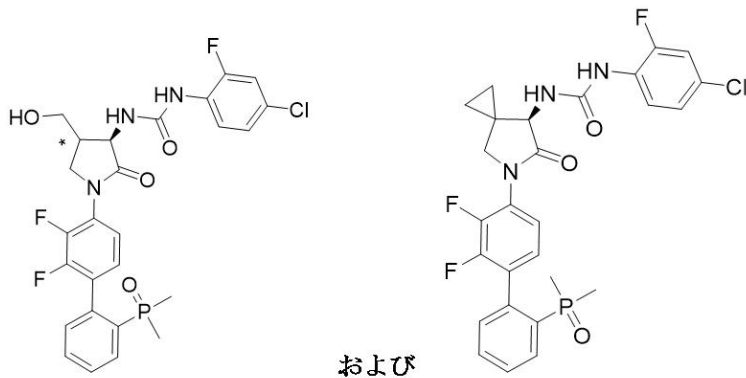
50



## 【化 1 5】



10



20

からなる群より選択される、化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 1】

療法において用いるための、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

心臓病を治療するための、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 2 3】

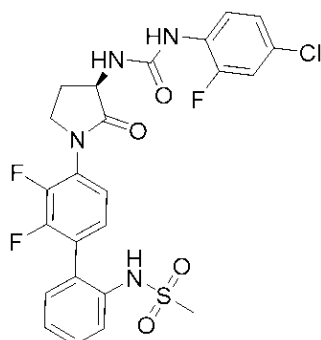
心臓病が、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈病、急性心不全、慢性心不全、および心臓医原性損傷からなる群より選択される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

心不全が、鬱血性心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、左室収縮能が低下した心不全（HFREF）、左室収縮能が保たれた心不全（HFPEF）、急性心不全、虚血性および非虚血性起源の慢性心不全からなる群より選択される、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

## 【化 1 6】



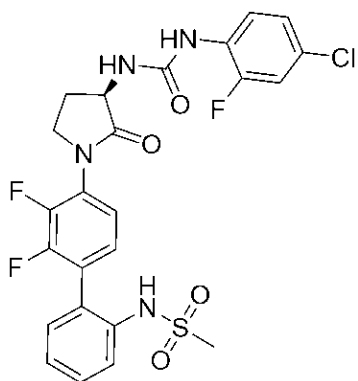
40

50

である、化合物。

【請求項 2 6】

【化 1 7】

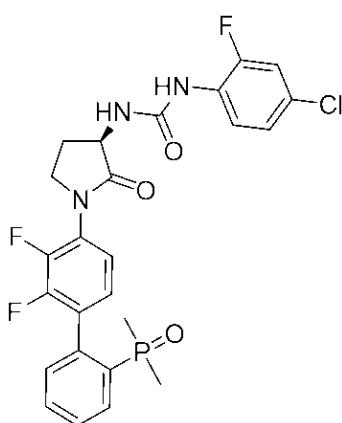


10

の医薬的に許容される塩。

【請求項 2 7】

【化 1 8】

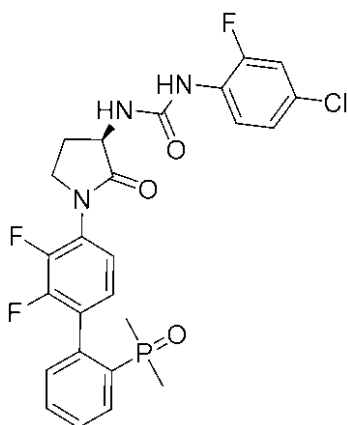


20

である、化合物。

【請求項 2 8】

【化 1 9】



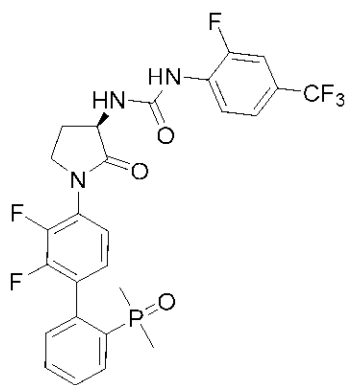
40

の医薬的に許容される塩。

【請求項 2 9】

50

【化 2 0】

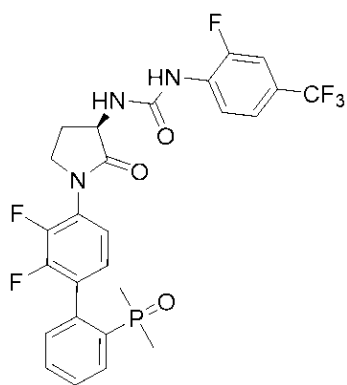


10

である、化合物。

【請求項 3 0】

【化 2 1】

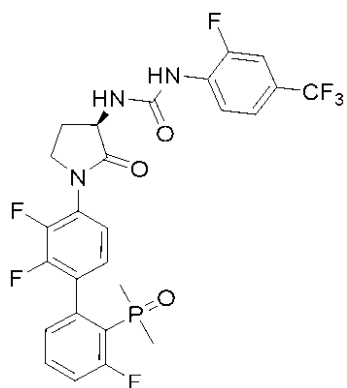


20

の医薬的に許容される塩。

【請求項 3 1】

【化 2 2】



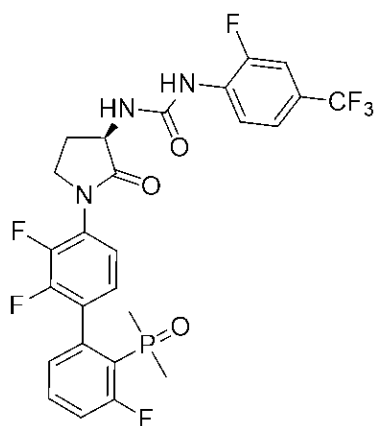
30

である、化合物。

【請求項 3 2】

40

## 【化 2 3】

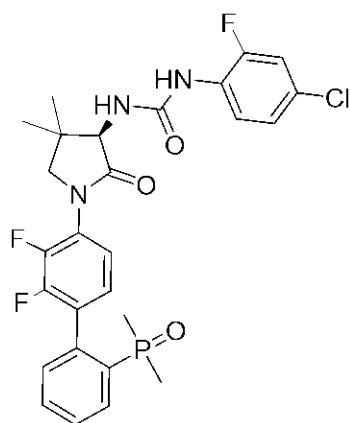


10

の医薬的に許容される塩。

## 【請求項 3 3】

## 【化 2 4】

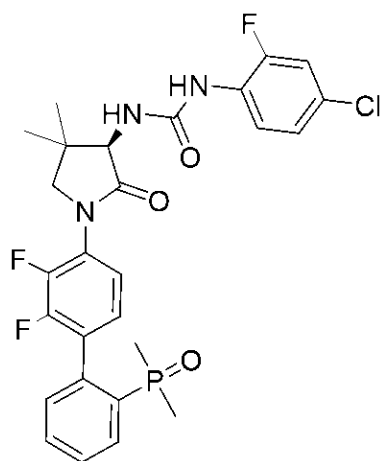


20

である、化合物。

## 【請求項 3 4】

## 【化 2 5】



40

の医薬的に許容される塩。

## 【請求項 3 5】

請求項 2 5、2 7、2 9、3 1 および 3 3 のいずれか一項に記載の化合物および医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 3 6】

請求項 2 6、2 8、3 0、3 2 および 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の医薬的に許

50

容される塩および医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 37】

心不全を治療するための、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

心不全を治療するための、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、35 U.S.C. § 119 (e) に従って、2018 年 3 月 5 日付け出願の米国仮特許出願番号 62 / 638,556 について優先権が付与され、その内容が全て本明細書の一部とされる。

【背景技術】

【0002】

本発明は、ホルミルペプチド 2 (FPR2) 受容体アゴニストおよび/またはホルミルペプチド 1 (FPR1) 受容体アゴニストである、新規なピロリジノン化合物に、該化合物を含有する組成物に、ならびに、例えば、アテローム性動脈硬化、心不全、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および関連疾患を治療するためにそれらを用いる方法に関する。

【0003】

ホルミルペプチド受容体 2 (FPR2) は、複数のヒト組織 (免疫細胞を含む) にて発現し、宿主の防御および炎症において重要であることが知られている、7 回膜貫通型ドメインの G タンパク質結合受容体の小さな群に属する。FPR2 は、FPR1 および FPR3 と、有意な配列相同性を共有する (Journal of Autoimmunity 85, 2017, 64-77)。包括的に、これらの受容体は、N - ホルミルおよびノンホルミルペプチドを含め、化学誘引物質として作用し、食細胞を活性化する、構造的に異なる多くのアゴニストと結合する。内因性ペプチドアネキシン (Annexin) A1 およびその N - 末端フラグメントが、ヒト FPR1 および FPR2 と結合するリガンドの例である。小型炎症収束メディエーター (small pro-resolution mediator: SPM) の群に属する、エイコサノイド、リポキシン A4 などの脂肪酸もまた、FPR2 のアゴニストとしても同定された (Ye RD.ら、Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61)。

【0004】

リポキシン A4 およびアネキシン A1 などの内因性 FPR2 炎症収束リガンドは、Gi カップリング、Ca<sup>2+</sup> 動員および - アレスチン補充などの多様な細胞質カスケードを引き起こすことが報告されている (Int J Mol Sci. 2013 April; 14 (4) : 7193-7230)。FPR2 は、好中球、マクロファージ、T 細胞および B 細胞を含む、自然および適応の両方の免疫系を制御する。好中球において、FPR2 リガンドは、活動、細胞毒性および寿命を制御する。マクロファージにおいて、FPR2 の作動性がアポトーシスを妨げ、エフェロサイトーシスを強化する (Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N, J. Inflamm. Res., 2015, 8, 181-92)。FPR2 の作動による炎症の収束の始まりが、抗線維性創傷治癒の強化および損傷した組織の恒常性へのリターンと関連付けられる (Roman o M.ら、Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63)。

【0005】

慢性炎症は多くのヒト疾患を発症する経路の一部であり、FPR2 アゴニストを用いて炎症収束経路を刺激することで保護および修復の両方の効果があるかもしれない。虚血再灌流 (I/R) 傷害は、心筋梗塞および発作などの罹患率および死亡率の高さと関連付けられる数種の疾患に共通する特徴である。虚血再灌流損傷の結果として生じる心筋細胞死および病的リモデリングに付随する非生産的創傷治癒は、瘢痕形成、線維化、および心機能の進行性喪失に至る。傷害後の心筋創傷治癒を強化し、有害な心筋リモデリングを減らすのに、FPR2 調節が提案される (Kain V.ら、J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35)。加えて、中枢神経系での FPR2 炎症収束アゴニストは、脳卒中 (Gavins FN.

10

20

30

40

50

、Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76) および I / R 誘発の脊髄損傷 (Liu Z Q.ら、Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33) を含め、種々の臨床性 I / R 症状を治療するための有用な治療剤である可能性がある。

【0006】

I / R 誘発の損傷を治療するために新規な炎症収束アゴニストを用いて F P R 2 受容体を標的とする有益な効果に加えて、これらのリガンドの有用性は他の疾患にも適用され得る。心血管系において、F P R 2 受容体およびその炎症収束アゴニストの両方がアテローム発生プラークの安定化および治癒に関与していることが判明した (Petri M.H.ら、Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; および Fredman G.ら、Sci. Trans. Med., 2015, 7 (275); 275ra20)。F P R 2 アゴニストはまた、感染症、乾癬、皮膚炎、炎症性腸症候群、クローン病、眼炎症、敗血症、疼痛、代謝 / 糖尿病、がん、C O P D、喘息およびアレルギー疾患、嚢胞性線維症、急性肺損傷および線維症、関節リウマチおよび他の関節疾患、アルツハイマー病、腎線維症、および臓器移植を含む、慢性炎症性ヒト疾患の前臨床モデルにて有益であることも明らかにされた (Romano M.ら、Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63、Perrett, M.ら、Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755)。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、F P R 2 アゴニストとして有用である、新規なピロリジノンおよびそのアナログ (その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む) を提供する。

本発明はまた、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0008】

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

本発明の化合物は療法において使用されてもよい。

【0009】

本発明の化合物は、炎症性疾患、心臓病、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー症状、H I V レトロウイルス感染、循環障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、および免疫障害などの、F P R 2 と関連付けられる複数の疾患または障害の治療および / または予防にて使用され得る。心臓病は、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、急性冠動脈病、心臓医原性損傷、ならびに心不全 (急性心不全、虚血性および非虚血性起源の慢性心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、左室収縮能が低下した心不全 (H F R E F)、および左室収縮能が保たれた心不全 (H F p E F) を含むが、これらに限定されない) からなる群より選択される。

【0010】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、あるいは 1 または複数の他の薬剤と組み合わせて使用され得る。

本発明の他の特徴および利点は以下の詳細な記載および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、ホルミルペプチド 2 (F P R 2) 受容体アゴニストおよび / またはホルミルペプチド 1 (F P R 1) 受容体アゴニストである、式 (I) の化合物、該化合物を含有する組成物、ならびに、例えば、アテローム性動脈硬化、心不全、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) および関連疾患の治療において、それらを用いる方法を包含する。

【0012】

本発明の 1 の態様は、式 (I) :

10

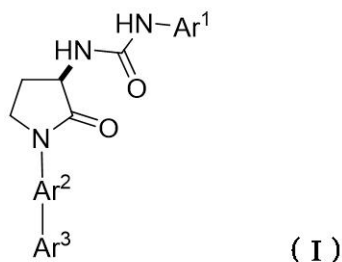
20

30

40

50

## 【化 1】



10

[ 式中：

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、またはピリダジニルであり、4 位で 1 個のハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシ置換基で、そして 0 ~ 2 個のさらなるハロまたはハロアルキル置換基で置換され；

$Ar^2$  は、シアノ、フルオロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されるフェニルまたはピリジニルであり；

$Ar^3$  は、フェニルまたはピリジニルであり、シアノ、ハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $R^1 R^2 N$ ) アルキル、(アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(アルキル)(O)(NR<sup>1</sup>)S、アルキルSO<sub>2</sub>、およびアルキルSO<sub>2</sub>NHより選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換され；

20

$R^1$  は水素またはアルキルであり；および

$R^2$  は水素またはアルキルであるか；あるいは一つになった( $R^1$ )( $R^2$ )Nは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、フルオロおよびアルキルより選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される ]  
で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【0013】

本発明のもう一つ別の態様は、 $Ar^1$  が、その 4 位において 1 個のハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシ置換基で、および 0 ~ 2 個のハロまたはハロアルキル置換基で置換されるフェニルである、式 (I) で示される化合物である。

30

本発明のもう一つ別の態様は、 $Ar^2$  が、0 個の置換基で、1 個のアルキルまたはシクロアルキル置換基で、あるいは 2 個のフルオロ置換基で置換されるフェニルである、式 (I) で示される化合物である。

## 【0014】

本発明のもう一つ別の態様は、 $Ar^2$  が、0 個の置換基で、または 2 個のフルオロ置換基で置換されるフェニルである、式 (I) で示される化合物である。

本発明のもう一つ別の態様は、 $Ar^3$  が、シアノ、ハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $R^1 R^2 N$ ) アルキル、(アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(アルキル)(O)(NR<sup>1</sup>)S、アルキルSO<sub>2</sub>、およびアルキルSO<sub>2</sub>NHより選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されるフェニルである、式 (I) で示される化合物である。

40

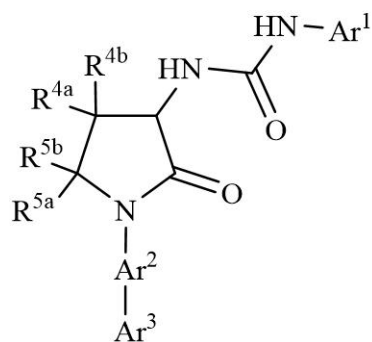
本発明のもう一つ別の態様は、 $R^1$  が水素であって、 $R^2$  が水素である、式 (I) で示される化合物である。

## 【0015】

本発明のもう一つ別の態様は、式 (II)：

50

## 【化 2】



(I I)

10

[ 式中：

$Ar^1$  は、1～2個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるアリールであるか、または窒素、酸素および硫黄より選択される1～3個のヘテロ原子を有し、1～2個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換される単環式ヘテロアリールであり；

$Ar^2$  は、1～4個の $R^{2a}$ で置換されるアリールであるか、または1～2個の窒素原子を有し、1～4個の $R^{2a}$ で置換される6員のヘテロアリールであり；

$Ar^3$  は、1～4個の $R^{3a}$ で置換されるアリールであるか、または窒素、酸素および硫黄より選択される1～3個のヘテロ原子を有し、1～4個の $R^{3a}$ で置換される単環式ヘテロアリールであり；

20

$R^{1a}$  は水素またはハロゲンであり；

$R^{1b}$  は、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

$R^{2a}$  は、水素、シアノ、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシルアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであるか；あるいはまた、2個の隣接する $R^{2a}$ 基が、それらの結合する炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄より選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロサイクルを形成し；

$R^{3a}$  は、シアノ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシルアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、 $(R^1 R^2 N)$ アルキル、 $R^1 R^2 N$ 、アルキル $C(O)(R^2)$ Nアルキル、 $(アルキル)_2(O)P$ 、 $(アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(アルコキシ)(アルキル)(O)P$ 、 $(アルキル)(O)(NR^1)S$ 、アルキル $SO_2$ 、またはアルキル $SO_2NH$ であるか；あるいはまた、2個の隣接する $R^{3a}$ 基が、それらの結合する炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄より選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロサイクルを形成し；

30

$R^{4a}$ または $R^{4b}$ は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシルアルキル、アルコキシアルキル、またはハロアルコキシであるか；あるいはまた、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それらの結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_{3-6}$ シクロアルキルを形成し；

$R^{5a}$ または $R^{5b}$ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシアルキルまたはハロアルコキシであり；

$R^1$  は水素またはアルキルであり；および

40

$R^2$  は水素またはアルキルであるか；または一つになった $R^1 R^2 N$ は、アゼチジニル、オキサゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ハロゲン、アルキル、およびオキソより選択される0～3個の置換基で置換される]で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

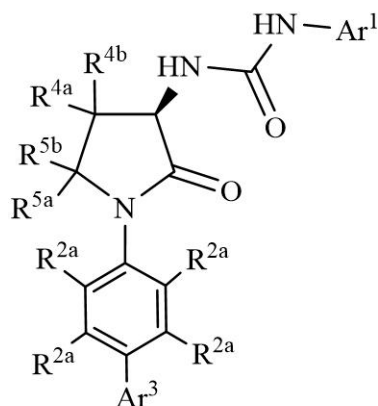
## 【0016】

本発明のもう一つ別の態様は、式(I I I)：

50



## 【化 3】



( I I I )

[ 式中：

$Ar^1$  は、1～2個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニルであるか、または1～3個の窒素原子を有し、1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換される6員のヘテロアリールであり；

$Ar^3$  は、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるフェニルであるか、または1～3個の窒素原子を有し、1～3個の $R^{3a}$ で置換される5ないし6員のヘテロアリールであり；

$R^{1a}$  は水素またはハロゲンであり；

$R^{1b}$  は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり；

$R^{3a}$  は、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $(R^1R^2N)C_{1-4}$ アルキル、 $R^1R^2N$ 、 $C_{1-4}$ アルキル $C(O)(R^2)NC_{1-4}$ アルキル、 $(C_{1-4}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-4}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-4}アルコキシ)(C_{1-4}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-4}$ アルキル $SO_2$ 、または $C_{1-4}$ アルキル $SO_2NH$ であり；

一つになった $R^1R^2N$ は、オキサゾリルまたはピロリジニルであり、ハロゲン、アルキル、およびオキソより選択される0～3個の置換基で置換され；

$R^{4a}$ または $R^{4b}$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、または $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキルであるか；あるいはまた、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それらの結合する炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$ シクロアルキルを形成し；および

$R^{5a}$ または $R^{5b}$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、または $C_{1-4}$ アルコキシアルキルである]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 0 1 7 】

本発明のもう一つ別の態様は、

$Ar^1$  が、1～2個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニル、1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニル、または1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピラジニルであり；および

$Ar^3$  が、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるフェニル、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるピラゾリル、1～3個の $R^{3a}$ で置換されるピリジニル、または1～3個の $R^{3a}$ で置換されるピリミジニルである、

式(II)または(III)で示される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 0 1 8 】

本発明のもう一つ別の態様は、式(IV)：

10

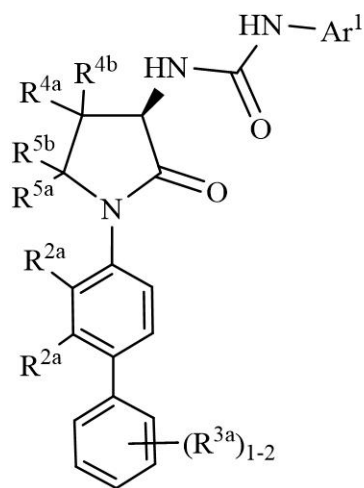
20

30

40

50

## 【化 4】



(IV)

[ 式中：

$Ar^1$  は、1～2 個の  $R^{1a}$  および 1～2 個の  $R^{1b}$  で置換されるフェニル、1 個の  $R^{1a}$  および 1～2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピリジニル、または 1 個の  $R^{1a}$  および 1～2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピラジニルであり；

$R^{1a}$  は水素またはハロであり；

$R^{1b}$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり；

$R^{2a}$  は、水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり；

$R^{3a}$  は、シアノ、ハロ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシルアルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシルアルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $R^1 R^2 N$ 、 $(C_{1-3} \text{ アルキル})_2 (O) P$ 、 $(C_{1-3} \text{ アルコキシ})_2 (O) P$ 、 $(C_{1-3} \text{ アルコキシ}) (C_{1-3} \text{ アルキル}) (O) P$ 、 $C_{1-3}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-3}$  アルキル  $SO_2 NH$  であり；

$R^{4a}$  または  $R^{4b}$  は、独立して、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  ヒドロキシルアルキルであるか；あるいはまた、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それらの結合する炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し；および

$R^{5a}$  または  $R^{5b}$  は、独立して、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシルアルキル、または  $C_{1-3}$  アルコキシルアルキルである]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【0019】

本発明のもう一つ別の態様は、式 (V)：

10

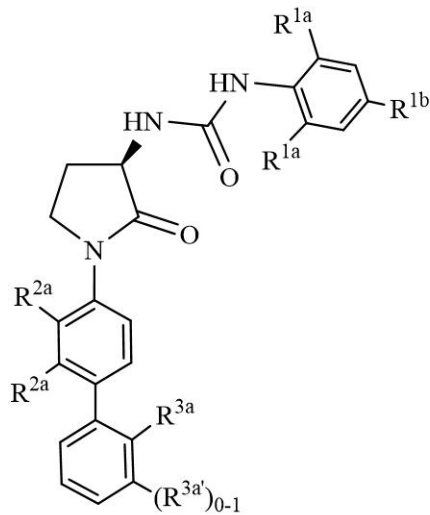
20

30

40

50

## 【化 5】



(V)

10

[ 式中：

R<sup>1a</sup> は水素または F であり；R<sup>1b</sup> はハロ、C<sub>1</sub>-2 ハロアルキル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシであり；R<sup>2a</sup> は水素、ハロ、C<sub>1</sub>-3 アルキル、C<sub>1</sub>-3 ハロアルキル、または C<sub>3</sub>-6 シクロアルキルであり；R<sup>3a</sup> は、ハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(C<sub>1</sub>-2 アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub>-2 アルコキシ)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub>-2 アルコキシ)(C<sub>1</sub>-2 アルキル)(O)P、C<sub>1</sub>-2 アルキルSO<sub>2</sub>、または C<sub>1</sub>-2 アルキルSO<sub>2</sub>NH であり；および R<sup>3a'</sup> はハロである]

20

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【0020】

本発明のもう一つ別の態様は、

R<sup>1a</sup> が、水素または F であり；R<sup>1b</sup> が、F、Cl、または CF<sub>3</sub> であり；R<sup>2a</sup> が、水素、F、Cl、イソプロピル、CF<sub>3</sub>、またはシクロプロピルであり；R<sup>3a</sup> が、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(O)P、(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(O)P、(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)(CH<sub>3</sub>)(O)P、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>、または CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH であり；およびR<sup>3a'</sup> が F である、

30

式 (V) の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

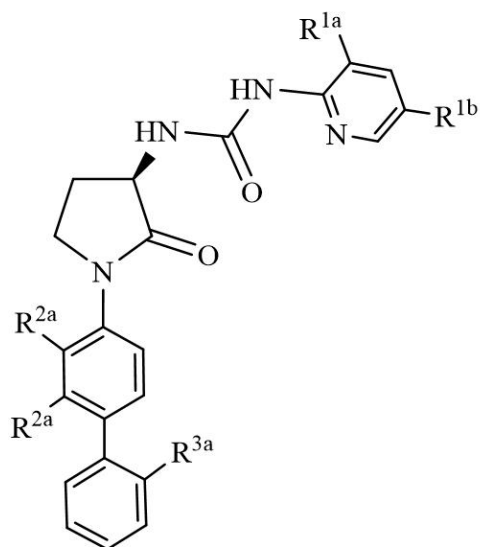
## 【0021】

本発明のもう一つ別の態様は、式 (VI)：

40

50

## 【化 6】



(V I)

[ 式中：

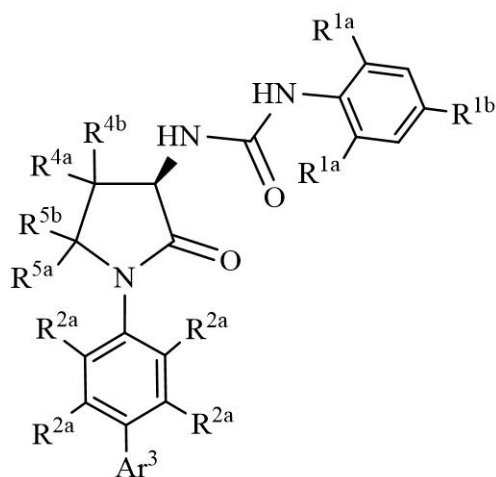
R<sup>1a</sup> は水素またはハロであり；R<sup>1b</sup> は、ハロ、C<sub>1</sub>-2 ハロアルキル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシであり；R<sup>2a</sup> は、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-3 アルキル、または C<sub>3</sub>-6 シクロアルキルであり；R<sup>3a</sup> は、(C<sub>1</sub>-2 アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub>-2 アルコキシ)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub>-2 アルコキシ)(C<sub>1</sub>-2 アルキル)(O)P、C<sub>1</sub>-2 アルキルSO<sub>2</sub>、または C<sub>1</sub>-2 アルキルSO<sub>2</sub>NH である ]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【 0 0 2 2】

本発明のもう一つ別の態様は、式 (V I I)：

## 【化 7】



(V I I)

[ 式中：

Ar<sup>3</sup> は、1 ~ 3 個の R<sup>3a</sup> で置換されるピラゾリル、1 ~ 3 個の R<sup>3a</sup> で置換されるピリジニル、または 1 ~ 3 個の R<sup>3a</sup> で置換されるピリミジニルであり；R<sup>1a</sup> は水素またはハロであり；R<sup>1b</sup> は、ハロ、C<sub>1</sub>-4 ハロアルキル、C<sub>1</sub>-4 アルコキシ、または C<sub>1</sub>-4 ハロアルコキシであり；R<sup>2a</sup> は、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-4 アルキル、C<sub>1</sub>-4 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-4 ハロア

ルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、または $C_1 - 4$ ハロアルコキシであり；

$R^{3a}$ は、シアノ、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシアルキル、 $(R^1 R^2 N) C_1 - 4$ アルキル、 $R^1 R^2 N -$ 、 $(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ (O)P、 $(C_1 - 4$ アルコキシ) $_2$ (O)P、 $(C_1 - 4$ アルコキシ)( $C_1 - 4$ アルキル)(O)P、 $C_1 - 4$ アルキル $SO_2$ 、または $C_1 - 4$ アルキル $SO_2 NH$ であり；

$R^1$ は水素またはアルキルであり；

$R^2$ は水素またはアルキルであるか；あるいは一つになった $R^1 R^2 N$ がオキサゾリルまたはピロリジニルであり、ハロ、アルキル、またはオキソより選択される0～3個の置換基で置換され；

$R^{4a}$ または $R^{4b}$ は、独立して、水素、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ アルコキシアルキル、または $C_1 - 4$ ハロアルコキシであるか； $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が、その両方と結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - 6$ シクロアルキルを形成し；および

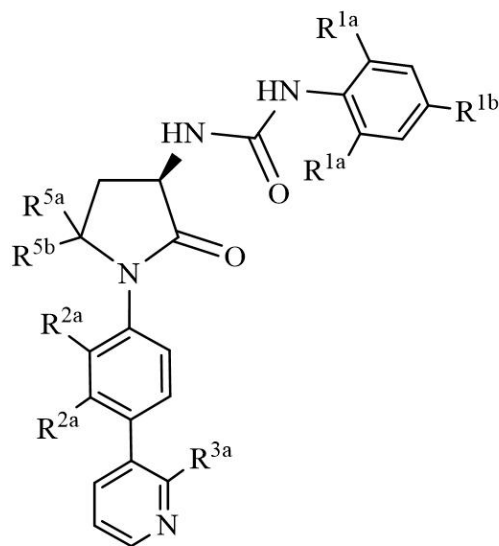
$R^{5a}$ または $R^{5b}$ が、独立して、水素、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ アルコキシアルキル、または $C_1 - 4$ ハロアルコキシである]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0023】

本発明のもう一つ別の態様は、式(VIII)：

【化8】



(VIII)

[ 式中：

$R^{1a}$ は水素またはハロであり；

$R^{1b}$ は、ハロ、 $C_1 - 2$ ハロアルキル、または $C_1 - 2$ アルコキシであり；

$R^{2a}$ は、水素、ハロ、 $C_1 - 3$ アルキル、または $C_3 - 6$ シクロアルキルであり；

$R^{3a}$ は、 $(C_1 - 2$ アルキル) $_2$ (O)P、 $(C_1 - 2$ アルコキシ) $_2$ (O)P、 $(C_1 - 2$ アルコキシ)( $C_1 - 2$ アルキル)(O)P、 $C_1 - 2$ アルキル $SO_2$ 、または $C_1 - 2$ アルキル $SO_2 NH$ であり；および

$R^{5a}$ または $R^{5b}$ は、独立して、水素または $C_1 - 2$ アルキルである]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0024】

本発明のもう一つ別の態様は、式(IX)：

10

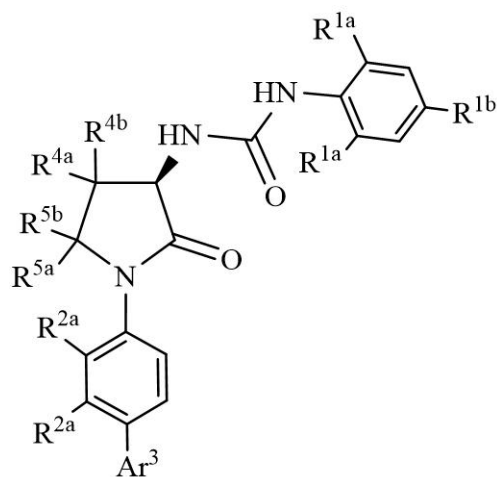
20

30

40

50

## 【化 9】



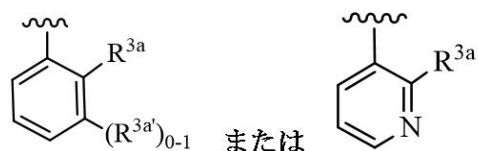
(IX)

10

[ 式中：

R<sup>1a</sup> は水素またはハロであり；R<sup>1b</sup> は、ハロ、C<sub>1</sub>-2 ハロアルキル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシであり；R<sup>2a</sup> は、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-2 ハロアルキル、C<sub>1</sub>-3 アルキル、または C<sub>3</sub>-6 シクロ  
アルキルであり；Ar<sup>3</sup> は

## 【化 10】



であり；

R<sup>3a</sup> は、(C<sub>1</sub>-2 アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1</sub>-2 アルコキシ)(C<sub>1</sub>-2 アルキル)  
(O)P、または C<sub>1</sub>-2 アルキル SO<sub>2</sub>NH であり；R<sup>3a'</sup> はハロであり；R<sup>4a</sup> または R<sup>4b</sup> は、独立して、水素、C<sub>1</sub>-2 アルキル、または C<sub>1</sub>-2 ヒドロキシ  
アルキルであるか；あるいは R<sup>4a</sup> および R<sup>4b</sup> が、その両方が結合する炭素原子と一緒に  
なって、C<sub>3</sub>-6 シクロアルキルを形成し；およびR<sup>5a</sup> または R<sup>5b</sup> は、独立して、水素、C<sub>1</sub>-2 アルキル、C<sub>1</sub>-2 ヒドロキシアルキ  
ル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシアルキルである ]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

## 【0025】

本発明のもう一つ別の態様は、

R<sup>4a</sup> が水素であり；R<sup>4b</sup> が水素であり；R<sup>5a</sup> が C<sub>1</sub>-2 アルキル、C<sub>1</sub>-2 ヒドロキシアルキル、または C<sub>1</sub>-2 アルコキシア  
ルキルであり；およびR<sup>5b</sup> が水素である、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物、あ  
るいはその医薬的に許容される塩である。

## 【0026】

本発明のもう一つ別の態様は、

30

40

50

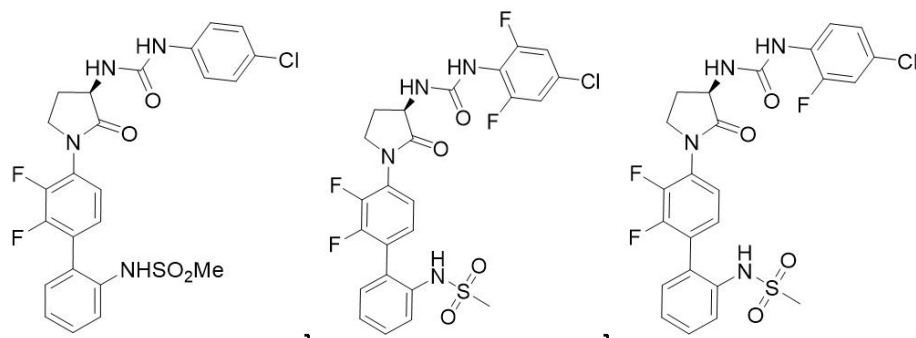
$R^{4a}$  が  $C_{1-2}$  アルキルであり；  
 $R^{4b}$  が  $C_{1-2}$  アルキルであるか；あるいは  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  が一緒になってシクロ  
 プロピルを形成し；  
 $R^{5a}$  が水素であり；および  
 $R^{5b}$  が水素である、  
 式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物、あ  
 るいはその医薬的に許容される塩である。

【0027】

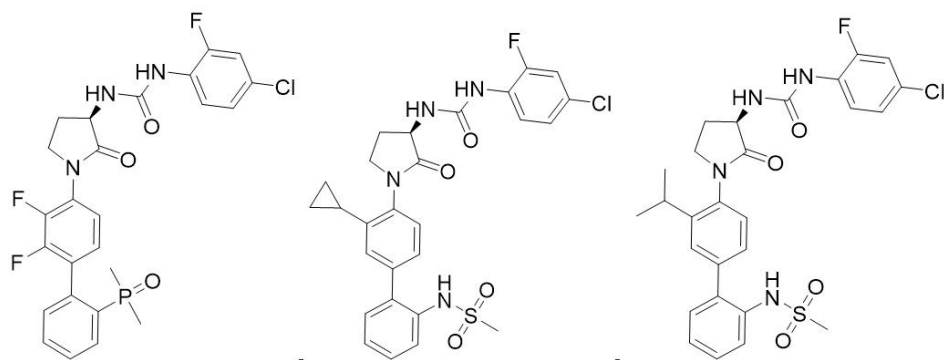
本発明のもう一つ別の態様は、

【化11】

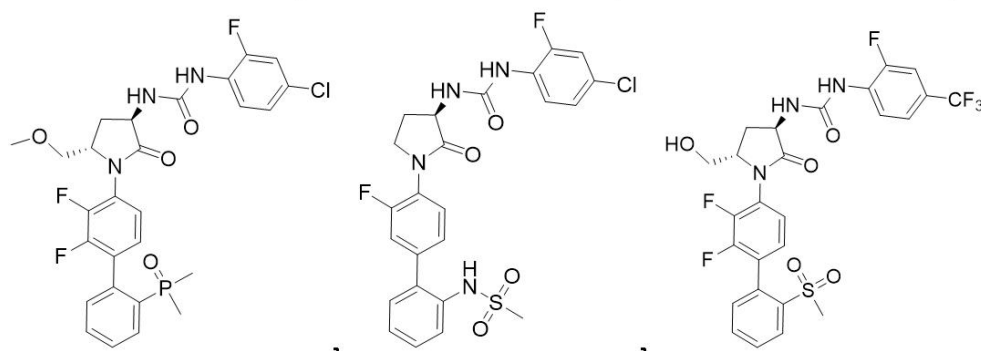
10



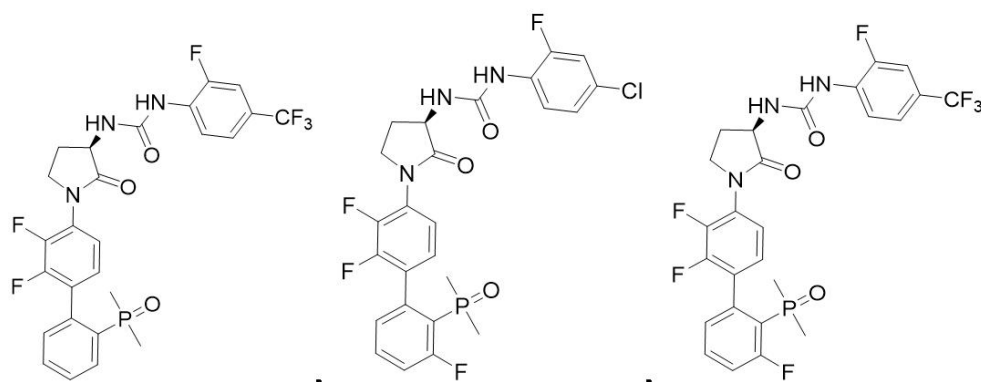
20



30

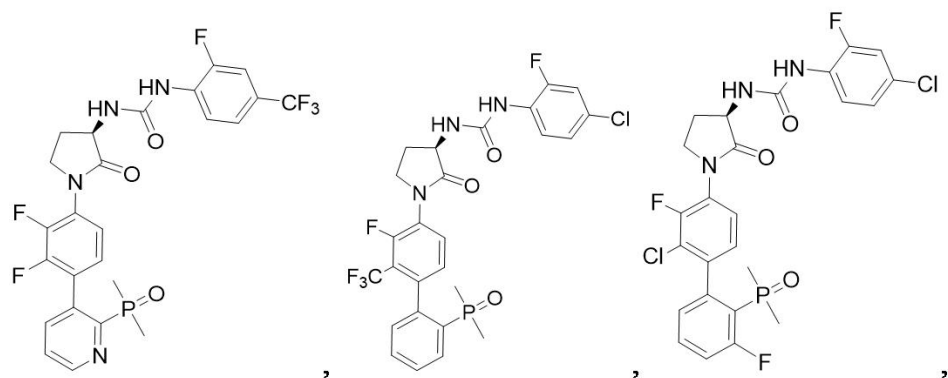


40

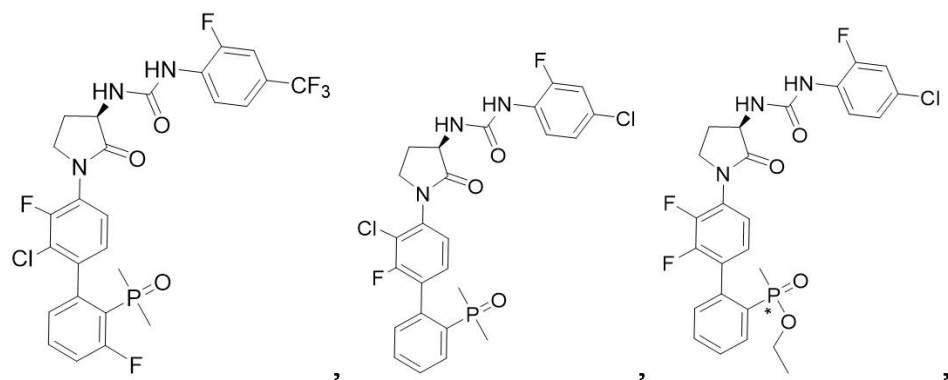


50

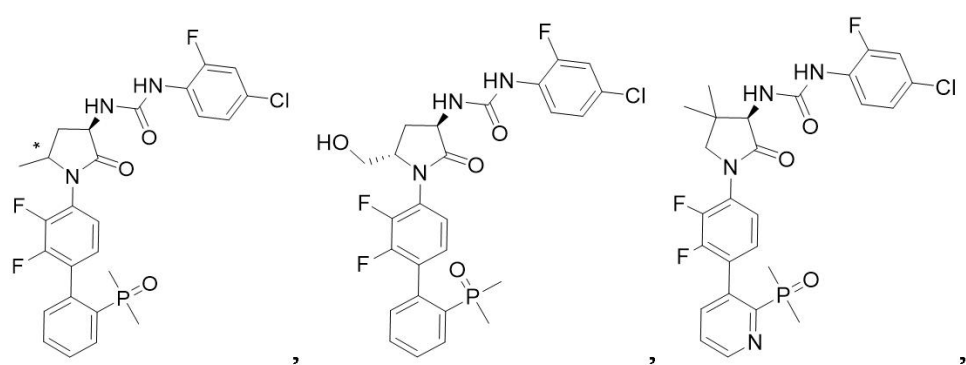
## 【化 1 2】



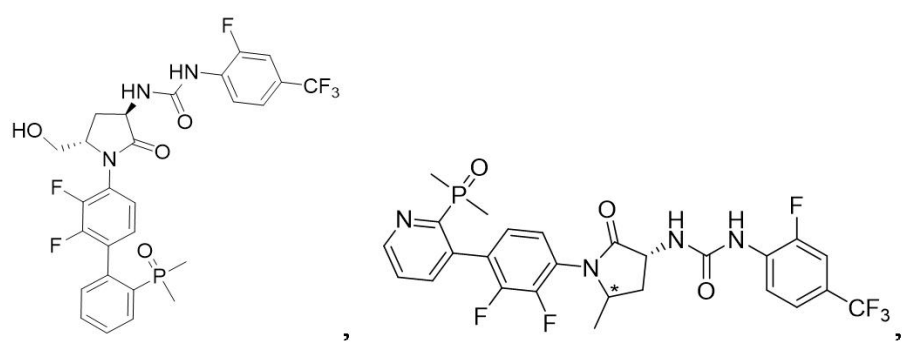
10



20



30

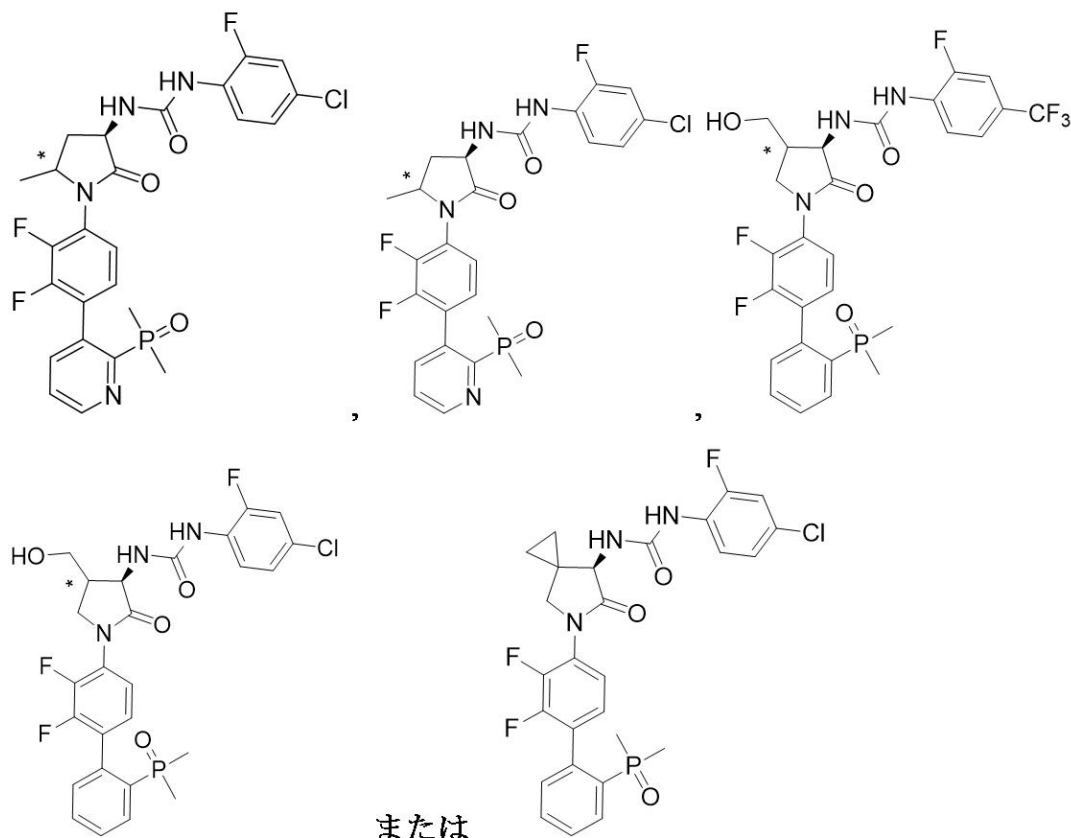


40

50



## 【化 1 3】



からなる群より選択される化合物である。

## 【0028】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、または(IX)で示される化合物では、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $Ar^3$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ を含む、可変置換基のいずれの範囲も、可変置換基の他のいずれの範囲とも独立して使用され得る。本発明は、それ自体が、異なる態様の組み合わせを包含する。

30

## 【0029】

1の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ がフェニル、ピリジニル、またはピラジニルであり、各々が1個の $R^{1a}$ および1~2個の $R^{1b}$ で置換され； $R^{1a}$ が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$ がハロゲン、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1~4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ がフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々が1~4個の $R^{3a}$ で置換され； $R^{3a}$ がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

40

## 【0030】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1~2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$ がハロゲン、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1~4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素

50

、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアリル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

#### 【0031】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(III)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアリル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

#### 【0032】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(III)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が、1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアリル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ がフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、またはピリジニルであり、各々が1～4個の $R^{3a}$ で置換され； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

#### 【0033】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(III)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアリル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

#### 【0034】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(III)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアリル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1

～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアシルキル、アルコキシアシルキル、 $(C_{1-2} \text{ アシルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})(C_{1-2} \text{ アシルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2$ 、または  $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2NH$  である。

#### 【0035】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$  がすべて水素であり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ～ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロであり； $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアシルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アシルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアシルキル、 $C_{1-4}$  ハロアシルキル、 $C_{3-6}$  シクロアシルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアシルキル、アルコキシアシルキル、 $(C_{1-2} \text{ アシルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})(C_{1-2} \text{ アシルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2$ 、または  $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2NH$  である。

10

#### 【0036】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$  がすべて水素であり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ～ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロであり； $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアシルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アシルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアシルキル、 $C_{1-4}$  ハロアシルキル、 $C_{3-6}$  シクロアシルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアシルキル、アルコキシアシルキル、 $(C_{1-2} \text{ アシルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})(C_{1-2} \text{ アシルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2$ 、または  $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2NH$  である。

20

#### 【0037】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$  がすべて水素であり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ～ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピラジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロであり； $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアシルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アシルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアシルキル、 $C_{1-4}$  ハロアシルキル、 $C_{3-6}$  シクロアシルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアシルキル、アルコキシアシルキル、 $(C_{1-2} \text{ アシルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})(C_{1-2} \text{ アシルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2$ 、または  $C_{1-2} \text{ アシルキル}SO_2NH$  である。

30

40

#### 【0038】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$  がすべて水素であり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ～ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピラジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロであり； $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアシルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アシルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアシルキル、 $C_{1-4}$  ハロアシルキル、 $C_{3-6}$  シクロアシルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアシルキル、アルコキシアシルキル、 $(C_{1-2} \text{ アシルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{ アルコキシ})_2(O)P$ 、

50

(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)(C<sub>1-2</sub>アルキル)(O)P、C<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>、またはC<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>NHである。

【0039】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>がすべて水素であり；Ar<sup>1</sup>が1個のR<sup>1a</sup>および1~2個のR<sup>1b</sup>で置換されるピラジニルであり；R<sup>1a</sup>が水素またはハロであり；R<sup>1b</sup>がハロ、C<sub>1-2</sub>ハロアルキル、またはC<sub>1-2</sub>アルコキシであり；Ar<sup>2</sup>が1~4個のR<sup>2a</sup>で置換されるフェニルであり；R<sup>2a</sup>が水素、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアリル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、またはC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；Ar<sup>3</sup>が1~4個のR<sup>3a</sup>で置換されるピリジニルであり；R<sup>3a</sup>がハロ、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、(C<sub>1-2</sub>アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)(C<sub>1-2</sub>アルキル)(O)P、C<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>、またはC<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>NHである。

【0040】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>がすべて水素であり；Ar<sup>1</sup>が1個のR<sup>1a</sup>および1~2個のR<sup>1b</sup>で置換されるピラジニルであり；R<sup>1a</sup>が水素またはハロであり；R<sup>1b</sup>がハロ、C<sub>1-2</sub>ハロアルキル、またはC<sub>1-2</sub>アルコキシであり；Ar<sup>2</sup>が1~4個のR<sup>2a</sup>で置換されるフェニルであり；R<sup>2a</sup>が水素、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアリル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、またはC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；Ar<sup>3</sup>が1~4個のR<sup>3a</sup>で置換されるピリミジニルであり；R<sup>3a</sup>がハロ、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、(C<sub>1-2</sub>アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)(C<sub>1-2</sub>アルキル)(O)P、C<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>、またはC<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>NHである。

【0041】

1の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、R<sup>4a</sup>がメチルであって、R<sup>4b</sup>がメチルであるか；またはR<sup>4a</sup>が水素であって、R<sup>4b</sup>がヒドロキシメチルであるか；あるいはR<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>が一緒になってシクロプロピルを形成し；R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>がすべて水素であり；Ar<sup>1</sup>がフェニル、ピリジニル、またはピラジニルであり、各々が1個のR<sup>1a</sup>および1~2個のR<sup>1b</sup>で置換され；R<sup>1a</sup>が水素またはハロであり；R<sup>1b</sup>がハロ、C<sub>1-2</sub>ハロアルキル、またはC<sub>1-2</sub>アルコキシであり；Ar<sup>2</sup>が1~4個のR<sup>2a</sup>で置換されるフェニルであり；R<sup>2a</sup>が水素、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアリル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、またはC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシであり；Ar<sup>3</sup>がフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々が1~4個のR<sup>3a</sup>で置換され；R<sup>3a</sup>がハロ、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、(C<sub>1-2</sub>アルキル)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)<sub>2</sub>(O)P、(C<sub>1-2</sub>アルコキシ)(C<sub>1-2</sub>アルキル)(O)P、C<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>、またはC<sub>1-2</sub>アルキルSO<sub>2</sub>NHである。

【0042】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、R<sup>4a</sup>がメチルであって、R<sup>4b</sup>がメチルであるか；またはR<sup>4a</sup>が水素であって、R<sup>4b</sup>がヒドロキシメチルであるか；あるいはR<sup>4a</sup>とR<sup>4b</sup>が一緒になってシクロプロピルを形成し；R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>がすべて水素であり；Ar<sup>1</sup>が1個のR<sup>1a</sup>および1~2個のR<sup>1b</sup>で置換されるフェニルであり；R<sup>1a</sup>が水素またはハロであり；R<sup>1b</sup>がハロ、C<sub>1-2</sub>ハロアルキル、またはC<sub>1-2</sub>アルコキシであり；Ar<sup>2</sup>が1~4個のR<sup>2a</sup>で置換されるフェニルであり；R<sup>2a</sup>が水素、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアリル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロ

アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$ アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ)( $C_{1-2}$ アルキル)( $O)P$ 、 $C_{1-2}$ アルキル $SO_2$ 、または $C_{1-2}$ アルキル $SO_2NH$ である。

#### 【0043】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；または $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピリミジニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$ アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ)( $C_{1-2}$ アルキル)( $O)P$ 、 $C_{1-2}$ アルキル $SO_2$ 、または $C_{1-2}$ アルキル $SO_2NH$ である。

#### 【0044】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ がフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々が1～4個の $R^{3a}$ で置換され； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$ アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ)( $C_{1-2}$ アルキル)( $O)P$ 、 $C_{1-2}$ アルキル $SO_2$ 、または $C_{1-2}$ アルキル $SO_2NH$ である。

#### 【0045】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$ アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$ アルコキシ)( $C_{1-2}$ アルキル)( $O)P$ 、 $C_{1-2}$ アルキル $SO_2$ 、または $C_{1-2}$ アルキル $SO_2NH$ である。

#### 【0046】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチル

ルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

10

## 【0047】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(III)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

20

## 【0048】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(III)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}アルキル)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}アルコキシ)(C_{1-2}アルキル)(O)P$ 、 $C_{1-2}アルキルSO_2$ 、または $C_{1-2}アルキルSO_2NH$ である。

30

## 【0049】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(III)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピラジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシア

40

50

ルキル、 $(C_{1-2} \text{アルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})(C_{1-2} \text{アルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2$ 、または $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2NH$ である。

#### 【0050】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピラジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2} \text{アルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})(C_{1-2} \text{アルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2$ 、または $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2NH$ である。

10

#### 【0051】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；または $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピラジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピリジニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2} \text{アルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})(C_{1-2} \text{アルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2$ 、または $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2NH$ である。

20

30

#### 【0052】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ がメチルであって、 $R^{4b}$ がメチルであるか； $R^{4a}$ が水素であって、 $R^{4b}$ がヒドロキシメチルであるか；あるいは $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$ および $R^{5b}$ がすべて水素であり； $Ar^1$ が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換されるピラジニルであり； $R^{1a}$ が水素またはハロであり； $R^{1b}$ がハロ、 $C_{1-2}$ ハロアルキル、または $C_{1-2}$ アルコキシであり； $Ar^2$ が1～4個の $R^{2a}$ で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、または $C_{1-4}$ ハロアルコキシであり； $Ar^3$ が1～4個の $R^{3a}$ で置換されるピリミジニルであり； $R^{3a}$ がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2} \text{アルキル})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})_2(O)P$ 、 $(C_{1-2} \text{アルコキシ})(C_{1-2} \text{アルキル})(O)P$ 、 $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2$ 、または $C_{1-2} \text{アルキル}SO_2NH$ である。

40

#### 【0053】

1の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(IX)で示される化合物では、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ がすべて水素であり； $R^{5a}$ が水素であり、 $R^{5b}$ がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$ がフェニル、ピリジニル、またはピラジニルであり、各々が1個の $R^{1a}$ および1～2個の $R^{1b}$ で置換され；

50

$R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロゲンアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロゲンアルコキシであり； $Ar^3$  がフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換され； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0054】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり； $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ～ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロゲンアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロゲンアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0055】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり； $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ～ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロゲンアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロゲンアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピリミジニルであり； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0056】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり； $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ～ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロゲンアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ～ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロゲンアルコキシであり； $Ar^3$  がフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、各々が 1 ～ 4 個の  $R^{3a}$  で置換され； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0057】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり； $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$  が 1 個の  $R$



$R^{1a}$  および 1 ~ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ~ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  は 1 ~ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0058】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり； $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ~ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ~ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ~ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピラゾリルであり； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0059】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり； $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ~ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ~ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ~ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0060】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり； $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ~ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるピリジニルであり； $R^{1a}$  が水素またはハロゲンであり； $R^{1b}$  がハロゲン、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり； $Ar^2$  が 1 ~ 4 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり； $Ar^3$  が 1 ~ 4 個の  $R^{3a}$  で置換されるピリミジニルであり； $R^{3a}$  がハロゲン、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 $(C_{1-2}$  アルキル) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ) $_2(O)P$ 、 $(C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)( $O$ ) $P$ 、 $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2$ 、または  $C_{1-2}$  アルキル  $SO_2NH$  である。

#### 【0061】

もう一つ別の限定されない実施態様において、式 (II)、(III)、(IV)、(VII)、または (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり

;  $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり;  $Ar^1$  が1個の  $R^{1a}$  および1~2個の  $R^{1b}$  で置換されるピラジニルであり;  $R^{1a}$  が水素またはハロであり;  $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり;  $Ar^2$  が1~4個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり;  $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり;  $Ar^3$  が1~4個の  $R^{3a}$  で置換されるフェニルであり;  $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $C_{1-2}$  アルキル) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)(O)P、 $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>、または  $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>NHである。  
【0062】

10

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり;  $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり;  $Ar^1$  が1個の  $R^{1a}$  および1~2個の  $R^{1b}$  で置換されるピラジニルであり;  $R^{1a}$  が水素またはハロであり;  $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり;  $Ar^2$  が1~4個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり;  $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり;  $Ar^3$  が1~4個の  $R^{3a}$  で置換されるピラゾリルであり;  $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $C_{1-2}$  アルキル) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)(O)P、 $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>、または  $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>NHである。  
【0063】

20

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり;  $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり;  $Ar^1$  が1個の  $R^{1a}$  および1~2個の  $R^{1b}$  で置換されるピラジニルであり;  $R^{1a}$  が水素またはハロであり;  $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり;  $Ar^2$  が1~4個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり;  $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり;  $Ar^3$  が1~4個の  $R^{3a}$  で置換されるピリジニルであり;  $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $C_{1-2}$  アルキル) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)(O)P、 $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>、または  $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>NHである。  
【0064】

30

もう一つ別の限定されない実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、または(X)で示される化合物では、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  がすべて水素であり;  $R^{5a}$  が水素であり、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであり;  $Ar^1$  が1個の  $R^{1a}$  および1~2個の  $R^{1b}$  で置換されるピラジニルであり;  $R^{1a}$  が水素またはハロであり;  $R^{1b}$  がハロ、 $C_{1-2}$  ハロアルキル、または  $C_{1-2}$  アルコキシであり;  $Ar^2$  が1~4個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり;  $R^{2a}$  が水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、または  $C_{1-4}$  ハロアルコキシであり;  $Ar^3$  が1~4個の  $R^{3a}$  で置換されるピリミジニルであり;  $R^{3a}$  がハロ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、( $C_{1-2}$  アルキル) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ) $_2$ (O)P、( $C_{1-2}$  アルコキシ)( $C_{1-2}$  アルキル)(O)P、 $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>、または  $C_{1-2}$  アルキルSO<sub>2</sub>NHである。  
【0065】

40

一の好ましい実施態様において、式(II)、(III)、(IV)、(VII)、ま

50

たは (IX) で示される化合物では、 $R^{4a}$  がメチルであって、 $R^{4b}$  がメチルであるか； $R^{4a}$  が水素であって、 $R^{4b}$  がヒドロキシメチルであるか；あるいは  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  が一緒になってシクロプロピルを形成し； $R^{5a}$  が水素であって、 $R^{5b}$  がメチルまたはヒドロキシメチルであるか； $R^{5a}$  が水素であって、 $R^{5b}$  は水素であるか；あるいは  $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$  がすべて水素であり； $Ar^1$  が 1 個の  $R^{1a}$  および 1 ~ 2 個の  $R^{1b}$  で置換されるフェニルであり； $R^{1a}$  が水素、または F であり； $R^{1b}$  が F、Cl、または  $CF_3$  であり； $Ar^2$  が 1 ~ 2 個の  $R^{2a}$  で置換されるフェニルであり； $R^{2a}$  が水素、F、Cl、イソプロピル、 $CF_3CF_3$ 、シクロプロピルであり； $Ar^3$  がフェニルまたはピリジニルであり、各々が 1 ~ 2 個の  $R^{3a}$  で置換され； $R^{3a}$  が F、 $(CH_3)_2(O)P$ 、 $(CH_3CH_2)_2(O)P$ 、 $(CH_3CH_2O)(CH_3)(O)P$ 、 $CH_3SO_2$ 、または  $CH_3SO_2NH$  である。

10

# 【0066】

特記されない限り、これらの用語は次の意義を有する。「アルキル」は 1 ないし 6 個の炭素からなる直鎖または分岐したアルキル基を意味する。「アルケニル」は 2 ないし 6 個の炭素と、少なくとも 1 個の二重結合とからなる直鎖または分岐したアルキル基を意味する。「アルキニル」は 2 ないし 6 個の炭素と、少なくとも 1 個の三重結合とからなる直鎖または分岐したアルキル基を意味する。「シクロアルキル」は 3 ないし 7 個の炭素からなる単環式環系を意味する。炭化水素部分のある用語（例えば、アルコキシ）は炭化水素部分で直鎖または分岐した異性体を包含する。「ハロ」はフルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを包含する。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」はモノハロからペルハロのすべてのハロゲン化異性体を包含する。「アリール」は 6 ~ 12 個の炭素原子を有する単環または二環芳香族炭化水素基あるいは環の一方または両方が芳香族である二環縮合環系を意味する。二環縮合環系は、4 ないし 7 員の芳香族または非芳香族炭素環式環に縮合した、フェニル基からなる。アリール基の代表例として、限定されないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。「ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄より独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、5 ないし 7 員の単環または 8 ないし 11 員の二環式芳香族環系を意味する。結合位置が特定されない場合、その結合は、当業者によって理解されるように、いずれか適切な位置でなされてもよい。置換基と結合パターンの組み合わせは、当業者によって理解されるように、安定した化合物をもたらす組み合わせだけである。括弧および複数の括弧の用語は当業者に対して結合関係を明確にするものとする。例えば、 $((R) \text{アルキル})$  なる語は置換基 R でさらに置換されたアルキル置換基を意味する。

20

30

# 【0067】

本発明は該化合物の医薬的に許容される塩のすべての形態を包含する。医薬的に許容される塩は、その対イオンが化合物の生理学的活性または毒性に有意に寄与せず、それ自体が薬理学的均等物として機能する、ものである。これらの塩は、市販の試薬を利用して、一般的な有機技法に従って製造され得る。いくつかのアニオン塩の形態は、アセテート、アシストレート、ベシレート、プロミド、クロリド、シトレート、フマレート、グルコウロネート、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨーダイド、ラクテート、マレエート、メシレート、ニトレート、パモエート、ホスフェート、スクシネート、スルフェート、タートレート、トシレート、およびキノホエートを包含する。いくつかのカチオン塩の形態は、アンモニア、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛を包含する。

40

# 【0068】

本発明のいくつか化合物は、その構造が指定される炭素より下にあるものを含む、立体異性体の形態にて存在する。本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む、すべての立体異性体の形態の化合物を包含する。立体異性体の製造および分離方法は当該分野にて既知である。本発明はすべての互変異性体の形態の化合物を包含する。本発明は

50

アトロプ異性体および回転異性体を包含する。

【0069】

本発明は化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号は同じであるが、質量数の異なるそれらの原子を含む。一般的な例によれば、限定するものではなく、水素の同位体は重水素および三重水素を包含する。炭素の同位体は<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cを包含する。本発明の同位体で標識された化合物は、一般に、当業者に既知の慣用的技法により、あるいは他の場合では利用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用い、本明細書に記載の方法と類似する方法により製造され得る。かかる化合物は様々な使用の可能性があり、例えば、標体および生物学的活性を測定する際の試薬としての使用の可能性があり、同位体が安定している場合、かかる化合物は、好ましくは、生物学的、薬理的、または薬物動態特性を修飾する可能性がある。

10

【0070】

生物学的方法

N - ホルミルペプチド受容体 (FPR) は、炎症時の白血球応答を促進する、一連の化学誘引受容体である。FPRは、7回膜貫通Gタンパク質結合型受容体スーパーファミリーに属し、阻害性Gタンパク質 (Gi) と結合する。3種のファミリーメンバー (FPR1、FPR2およびFPR3) がヒトにて同定され、主に骨髄細胞中に多様な分布で見つかり、また複数の器官および組織でも報告されている。アゴニストと結合した後、FPRは、細胞内シグナル伝達、Ca<sup>2+</sup>動員、および転写などの多数の生理学的経路を活性化させる。該ファミリーは、炎症誘発および炎症収束の両方の下流応答を活性化し、タンパク質、ポリペプチドおよび脂肪酸代謝物を含む、多様な一連のリガンドと相互に作用する。FPR2およびFPR1の環状アデノシンーリン酸 (Cyclic Adenosine Monophosphate: cAMP) アッセイを用いて本発明の化合物の活性を測定した。

20

【0071】

FPR2およびFPR1環状アデノシンーリン酸 (cAMP) アッセイ

フォルスコリン (FPR2では最終で5 μMまたはFPR1では最終で10 μM) およびIBMX (最終で200 μM) の混合物を、0.020 nM ~ 100 μMの範囲の最終濃度で、試験化合物 / DMSO (最終で1%) でブレドットした384ウェルのプロキシプレート (Proxiplate) (パーキン - エルマー (Perkin-Elmer)) に加えた。ヒトFPR1またはヒトFPR2受容体を過剰発現するチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (Chinese Hamster Ovary: CHO) を、10% 修飾FBS、250 μg / ml ゼオシンおよび300 μg / ml ヒグロマイシン (Life Technologies) を補足したF-12 (Ham) で培養した。2,000個のヒトFPR2細胞 / ウェルまたは4,000個のヒトFPR1細胞 / ウェルを、0.1% BSA (Perkin-Elmer) を補足したダルベッコ (Dulbecco) PBS (カルシウムおよびマグネシウムを含む) (Life Technologies) に添加することにより、反応を開始させた。その反応混合物を室温で30分間インキュベートした。細胞内cAMPのレベルを、HTRF HiRange cAMPアッセイ試薬キット (Cisbio) を用い、製造業者の指示に従って、測定した。クリプテートコンジュゲートの抗cAMPおよびd2フルオロホルム標識のcAMPの溶液を、別々に、供給された溶解バッファーで製造した。反応が完了したら、細胞を等容量のd2 cAMP溶液および抗cAMP溶液で溶解した。室温で1時間インキュベーションした後、時間分解の蛍光強度を、400 nmでの励起および590 nmおよび665 nmでのデュアル発光をEnvision (Perkin-Elmer) を用いて測定した。外部cAMP標体を1 μM ~ 0.1 pMの範囲の濃度で用い、cAMP濃度に対する665 nmの発光強度と590 nmの発光強度との蛍光割合をプロットすることにより、検量曲線を作成した。次に、化合物のcAMP産生を阻害する強度および活動を、cAMPのレベルを化合物の濃度に対してプロットした、4パラメータロジスティック式に適合させることで決定した。

30

40

【0072】

以下に開示の実施例を、上記のFPR2およびFPR1 cAMPアッセイにおいて試験し、FPR2および / またはFPR1アゴニスト活性のあることが判明した。下記の表1

50

は、以下の実施例について測定された F P R 2 および F P R 1 c A M P アッセイにおける、E C <sub>50</sub> 値を列挙する。

【 0 0 7 3 】

表 1

【表 1】

| 実施例 | hFPR2 cAMP2 EC <sub>50</sub> (μM) | hFPR1 cAMP EC <sub>50</sub> (μM) |
|-----|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1   | 0.00043                           | 0.20                             |
| 2   | 0.0042                            | 0.36                             |
| 3   | 0.0011                            | 0.22                             |
| 4   | 0.00093                           | 1.7                              |
| 5   | 0.00068                           | 0.23                             |
| 6   | 0.0010                            | 0.19                             |
| 7   | 0.0021                            | 0.14                             |
| 8   | 0.0020                            | 0.061                            |
| 9   | 0.0021                            | 0.031                            |
| 10  | 0.0022                            | 0.13                             |
| 11  | 0.0026                            | 0.29                             |
| 12  | 0.0025                            | 0.45                             |
| 13  | 0.0065                            | 2.5                              |
| 14  | 0.0072                            | 0.60                             |
| 15  | 0.010                             | 1.5                              |
| 16  | 0.012                             | 0.12                             |
| 17  | 0.016                             | 4.1                              |
| 18  | 0.020                             | 2.1                              |
| 19  | 0.022                             | 0.078                            |
| 20  | 0.024                             | >10                              |
| 21  | 0.031                             | 0.39                             |
| 22  | 0.033                             | 1.5                              |
| 23  | 0.0082                            | 0.70                             |
| 24  | 0.022                             | 1.4                              |
| 25  | 0.00053                           | 0.26                             |
| 26  | 0.00055                           | 0.047                            |
| 27  | 0.00050                           | 0.11                             |
| 28  | 0.0098                            | 0.55                             |
| 29  | 0.0070                            | 0.19                             |
| 30  | 0.00022                           | 0.083                            |
| 31  | 0.0040                            | 0.43                             |

10

20

30

40

50

【表 2】

|    |         |       |
|----|---------|-------|
| 32 | 0.00091 | 0.25  |
| 33 | 0.0011  | 0.47  |
| 34 | 0.0041  | 0.026 |
| 35 | 0.0086  | 0.052 |
| 36 | 0.0047  | 0.069 |
| 37 | 0.00140 | 0.17  |
| 38 | 0.0035  | 0.042 |
| 39 | 0.00058 | 0.057 |
| 40 | 0.0046  | 0.050 |
| 41 | 0.0036  | 0.50  |
| 42 | 0.0010  | 0.22  |
| 43 | 0.0033  | 0.12  |
| 44 | 0.043   | 0.45  |
| 45 | 0.0030  | 0.14  |
| 46 | 0.0048  | 0.093 |
| 47 | 0.0028  | 0.064 |
| 48 | 0.0037  | 0.11  |
| 49 | 0.0056  | 3.4   |
| 50 | 0.014   | 0.64  |
| 51 | 0.0082  | 1.3   |
| 52 | 0.010   | 1.1   |
| 53 | 0.0078  | 2.7   |
| 54 | 0.0055  | 0.90  |
| 55 | 0.022   | >10   |
| 56 | 0.0075  | 7.7   |
| 57 | 0.00095 | 1.0   |
| 58 | 0.0063  | 0.61  |
| 59 | 0.0017  | 0.14  |
| 60 | 0.0037  | 0.12  |
| 61 | 0.023   | 0.37  |
| 62 | 0.031   | 0.72  |
| 63 | 0.00567 | 4.4   |

10

20

30

40

50

【表 3】

|    |          |         |
|----|----------|---------|
| 64 | 0.0088   | 2.9     |
| 65 | 0.0012   | 2.6     |
| 66 | 0.0049   | 0.58    |
| 67 | 0.00248  | 1.3     |
| 68 | 0.00053  | 0.15    |
| 69 | 0.022    | 5.0     |
| 70 | 0.000077 | 0.020   |
| 71 | 0.0021   | 1.28    |
| 72 | 0.00061  | 0.054   |
| 73 | 0.00089  | 0.17    |
| 74 | 0.0022   | 0.14    |
| 75 | 0.0034   | 1.18    |
| 76 | 0.0041   | 2.1     |
| 77 | 0.0012   | 0.079   |
| 78 | 0.0012   | 0.045   |
| 79 | 0.039    | >10     |
| 80 | 0.0014   | 0.086   |
| 81 | 0.00052  | 0.027   |
| 82 | 0.0025   | 0.78    |
| 83 | 0.00041  | 0.00099 |
| 84 | 0.0060   | 0.28    |
| 85 | 0.00062  | 0.0051  |
| 86 | 0.00085  | 0.021   |
| 87 | 0.0016   | 0.0012  |
| 88 | 0.0053   | 0.0049  |
| 89 | 0.0044   | 0.025   |
| 90 | 0.0051   | 1.4     |
| 91 | 0.0057   | 0.20    |
| 92 | 0.0083   | 0.22    |
| 93 | 0.012    | 0.78    |
| 94 | 0.0018   | 0.012   |
| 95 | 0.032    | 0.20    |

10

20

30

40

50

【表 4】

|     |         |        |
|-----|---------|--------|
| 96  | 0.0029  | 0.075  |
| 97  | 0.0072  | 0.11   |
| 98  | 0.0029  | 0.27   |
| 99  | 0.00079 | 0.24   |
| 100 | 0.0020  | 0.092  |
| 101 | 0.00066 | 0.0011 |
| 102 | 0.0017  | 0.57   |
| 103 | 0.00057 | 0.35   |
| 104 | 0.0052  | 0.049  |
| 105 | 0.0069  | 0.071  |
| 106 | 0.0031  | 0.0035 |
| 107 | 0.011   | 0.0058 |
| 108 | 0.0014  | 0.053  |
| 109 | 0.00044 | 0.39   |
| 110 | 0.0011  | 0.64   |
| 111 | 0.030   | 0.54   |
| 112 | 0.00027 | 0.39   |
| 113 | 0.00039 | 0.59   |
| 114 | 0.00086 | 0.27   |
| 115 | 0.0012  | 0.055  |
| 116 | 0.00121 | 0.89   |
| 117 | 0.013   | 0.084  |
| 118 | 0.017   | 0.32   |
| 119 | 0.014   | 0.19   |
| 120 | 0.00078 | 0.16   |
| 121 | 0.00030 | 0.0050 |
| 122 | 0.00081 | 0.61   |
| 123 | 0.0015  | 0.24   |
| 124 | 0.00079 | 0.76   |
| 125 | 0.00099 | 0.18   |
| 126 | 0.012   | >10    |
| 127 | 0.018   | 0.92   |

10

20

30

40

50



【表 5】

|     |         |       |
|-----|---------|-------|
| 128 | 0.0010  | 0.024 |
| 129 | 0.0024  | 0.019 |
| 130 | 0.0057  | 3.0   |
| 131 | 0.0012  | 0.061 |
| 132 | 0.00048 | 0.028 |
| 133 | 0.15    | >5    |
| 134 | 0.0025  | 1500  |
| 135 | 0.0029  | 720   |

10

## 【0074】

## 医薬組成物および使用方法

本発明の化合物は、ベーチェット病、スウィート病、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、ウェグナー肉芽腫、ウイルス感染、糖尿病、切断、がん、細菌感染、身体外傷、放射線照射を含む身体障害、血管収縮、アナフィラキシー反応、アレルギー反応、鼻炎、ショック（内毒素性、出血性、外傷性、内臓虚血性、および循環性ショック）、関節リウマチ、痛風、乾癬、良性前立腺肥大、心筋虚血、心筋梗塞、心不全、脳損傷、肺疾患、COPD、COAD、COLD、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、慢性気管支炎、肺気腫、喘息（アレルギー性喘息および非アレルギー性喘息）、嚢胞性線維症、腎線維症、腎障害、腎系球体疾患、潰瘍性大腸炎、IBD、クローン病、歯周炎、疼痛、アルツハイマー病、AIDS、ブドウ膜炎緑内障、結膜炎、シェーグレン症候群、鼻炎、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症を含む神経炎症、発作、敗血症等などのFPR2受容体と関連付けられる種々の症状および障害の治療のために、哺乳類、好ましくはヒトに投与され得る。

20

## 【0075】

特記されない限り、以下の用語はその定められた意義を有する。「対象」なる語は、当業者によって理解されるように、FPR2および/またはFPR1アゴニストでの治療より利益を受け得る、ヒトまたはその他の哺乳動物種のいずれかをいう。ある対象は心血管疾患についての危険因子のある年齢のヒトを包含する。共通の危険因子として、年齢、性別、体重、家族歴、睡眠時無呼吸、アルコールまたはタバコの使用、運動不足、不整脈、またはインスリン耐性の徴候、例えば黒色表皮腫、高血圧、脂質異常症、または多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）が挙げられる。「患者」なる語は、当業者によって規定されるように、治療に適するヒトを意味する。「治療する」または「治療」は、当業者によって理解されるように、患者または対象の治療に及ぶ。「防止する」または「防止」は、当業者によって理解されるように、臨床的病態の発生する可能性を減らすことを目的とした、患者または対象における無症状病態の予防的治療（すなわち、予防および/またはリスク減少）に及ぶ。患者は、予防的治療のために、一般集団と比べて臨床的病態に罹患するリスクの増加することが知られている因子に基づいて、選択される。「治療的に効果的な量」は、当業者によって理解されるように、効果的である化合物の量を意味する。

30

40

## 【0076】

本発明のもう一つ別の態様は、治療的に効果的な量の式（I）-（IX）の化合物を医薬用担体と組み合わせて含む、医薬組成物である。

本発明のもう一つ別の態様は、治療的に効果的な量の式（I）-（IX）の化合物を少なくとも1つの他の治療剤および医薬用担体と組み合わせて含む、医薬組成物である。

## 【0077】

「医薬組成物」は、本発明の化合物を、少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせて含む、組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、生物学的

50

に活性な剤を動物に、特に哺乳類にデリバリーするのに当該分野にて一般的に許容される媒体、すなわち、投与方法の特性および剤形に応じた、希釈剤、保存剤、増量剤、流量調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、沈殿防止剤、甘味剤、矯味強臭剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤、および分散剤を含む、アジュバント、賦形剤またはビヒクルをいう。

【 0 0 7 8 】

医薬的に許容される担体は、当業者の範囲内にある周知の多数の因子に従って、処方される。これらは、処方される活性剤の型および特性；該剤を含有する組成物が投与される対象；組成物の意図する投与経路；および標的とされる治療指標を包含するが、これらに限定されない。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに種々の固体および半固体の剤形を包含する。かかる担体は、活性剤に加えて、多くの異なる成分および添加剤を含むことができ、様々理由で、例えば該活性剤を安定化するために、組成物に配合される、そのようなさらなる成分は当業者に周知の結合剤等である。適切な医薬的に許容される担体、およびその選択に關与する因子の記載は、例えば、Allen, L.V., Jr.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2巻), 第22版, Pharmaceutical Press (2012)などの種々の入手が容易な情報源で見つけられる。

【 0 0 7 9 】

特に単一の投与単位として提供される場合、組み合わせた活性成分の間で化学的相互作用の可能性がある。この理由から、本発明の化合物と、第2治療剤が単一の投与単位中で合わせられる場合、活性成分は単一の投与単位中で合わせられるが、その活性成分の間で物理的接触が最少となる（すなわち、減少する）ように、その活性成分は処方される。例えば、活性成分の一方を腸溶性コーティングしてもよい。活性成分の一方を腸溶性コーティングすることにより、合わせた活性成分間の接触を最少にすることが可能であるだけでなく、これらの成分の一方が胃で放出されないで、むしろ腸で放出されるように、これらの成分の一方の胃腸管での放出を調整することが可能である。活性成分の一方が、胃腸管全体を通しての持続的放出に影響を及ぼし、合わせられた活性成分間の物理的接触を最少とするのに供する、材料でコーティングされてもよい。さらには、持続的放出成分は、この成分の放出が腸だけで生じるように、付加的に腸溶性コーティングすることもできる。さらにもう一つ別の方法は、組み合わせ生成物の処方であって、活性成分をさらに分離するために、一方の成分を持続的および/または腸溶的放出ポリマーでコーティングし、他方の成分も低粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのポリマー、または当該分野にて公知の他の適切な材料でコーティングする、処方も包含する。該ポリマーコーティングは、他の成分との相互作用に対する、さらなる隔壁を形成するのに供する。

【 0 0 8 0 】

本発明のもう一つ別の態様は、治療的に効果的な量の式（I）の化合物を患者に投与することを含む、心臓病の治療法である。

【 0 0 8 1 】

本発明のもう一つ別の態様は、心臓病が、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈病、急性心不全、慢性心不全、および心臓医原性損傷からなる群より選択される、心臓病の治療方法である。

【 0 0 8 2 】

心不全の治療または予防は、その上に心血管事象の治療または予防をも包含し得ることが理解されるであろう。本明細書にて言及される治療または予防は、心血管事象の結果に付随するか、またはその結果として生じる、特定の負の徴候または症状の治療または予防をいう。一例として、治療または予防は、心血管事象の結果に付随するか、またはその結果として生じる、左室内径短縮率、心臓重量、肺重量、筋細胞の断面積、圧負荷誘発の心臓線維形成、ストレス誘発の細胞老化、および/または心臓肥大特性、あるいはそれらいずれかの組み合わせにおいて、負の変化を減らすかまたは予防することを包含する。治療は、心血管事象用の製剤にて、またはそれに応答して投与され、負の効果を軽減してもよい。予防は、プロアクティブまたはプロフィラクティック型の治療を包含し、心血管事象

を防止するか、または心血管事象の負の効果の発症を減少させることができる。

【 0 0 8 3 】

1の実施態様において、本発明は、式(Ⅰ)-(ⅠX)の化合物またはその医薬的に許容される塩の、心不全、例えば、高血圧より由来の心不全、虚血性心疾患、非虚血性心疾患、心臓傷害性化合物への暴露、心筋炎、川崎病、Ⅰ型およびⅡ型糖尿病、甲状腺疾患、ウイルス感染、歯周炎、薬物中毒、アルコール中毒、心膜炎、アテローム性動脈硬化症、血管疾患、肥大性心筋症、拡張型心筋症、心筋梗塞、心房線維症、左心室収縮機能不全、左心室拡張機能不全、冠動脈バイパス術、ペースメーカー移植術、飢餓、摂食障害、筋ジストロフィー、および遺伝的欠陥を治療または予防するための医薬組成物を製造するための使用を提供する。好ましくは、治療される心不全は、拡張期心不全、左室収縮能が低下した心不全(HF<sub>REF</sub>)、左室収縮能が保たれた心不全(HF<sub>PEF</sub>)、急性心不全、ならびに虚血性および非虚血性起源の慢性心不全である。

10

【 0 0 8 4 】

1の実施態様において、本発明は、式(Ⅰ)-(ⅠX)の化合物の、収縮期および/または拡張期機能不全を治療するための使用であって、該化合物が心筋細胞を収縮および弛緩させる能力を増大させ、それにより右心室および左心室の両方の、好ましくは左心室の充満する能力および空となる能力を増大させるのに治療的に効果的な量にて投与される、使用を提供する。

【 0 0 8 5 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、式(Ⅰ)-(ⅠX)の化合物の、心不全を治療するための使用であって、該化合物が左心室における収縮能を増大させるのに治療的に効果的な量にて投与される、使用を提供する。

20

【 0 0 8 6 】

さらにもう一つ別の実施態様において、本発明は、式(Ⅰ)-(ⅠX)の化合物の、心不全を治療するための使用であって、該化合物が心臓組織における線維形成を減少させるのに治療的に効果的な量にて投与される、使用を提供する。

本発明のもう一つ別の態様は、心臓病の治療が心筋梗塞後である、心臓病の治療方法である。

【 0 0 8 7 】

本発明のもう一つ別の態様は、酒さ、電撃性酒さ、日焼け、乾癬、閉経に関連する火照り、火照りに付随する顔面紅潮および発赤、火照りに付随する紅斑、精巣摘除術によるアトピー性皮膚炎(orchietomyatopic dermatitis)、虫刺されからの発赤および掻痒の処理よりもたらされる火照り、紫外線老化、脂漏性皮膚炎、ざ瘡、アレルギー性皮膚炎、顔の毛細血管拡張症(既存する小血管の拡張症)、血管拡張症、鼻瘤(濾胞性拡張を伴う鼻の肥大)、ざ瘡のような皮膚の発疹(滲出性または痂皮性であってもよい)、焼けるまたは刺すような感じ、皮膚の紅斑、皮膚の血管の拡張を伴う皮膚の活動亢進、ライエル症候群、スティーブン-ジョンソン症候群、痔疾に付随する局所的掻痒および不快感、痔疾、多形性小紅斑、多形成大紅斑、結節性紅斑、眼の腫れ、蕁麻疹、掻痒症、紫斑病、静脈瘤、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状皮膚炎、全身性剥離性皮膚炎、鬱滞性皮膚炎、単純慢性苔癬、口囲皮膚炎、須毛部仮性毛包炎、環状肉芽腫、光線性角化症、基底細胞がん、扁平上皮がん、湿疹、皮膚創傷治癒、肥大性瘢痕、ケロイド、火傷、酒さ、アトピー背皮膚、ざ瘡、乾癬、脂漏性皮膚炎、光線性角化症、基底細胞がん、扁平上皮がん、黒色腫、ウイルス性疣贅、紫外線による老化、光損傷、黒皮症、炎症後の色素沈着過剰症、他の色素沈着過剰障害、および脱毛症(瘢痕および非瘢痕形態)を含むが、これらに限定されない、皮膚病の治療方法である。以下の化合物は、多くの異なる型の皮膚病にて治療効果があると考えられるが、創傷治癒活性の加速を証明することで具現化される。

30

40

【 0 0 8 8 】

本発明のもう一つ別の態様は、心臓病の治療方法であって、治療的に効果的な量の式(Ⅰ)の化合物を他の治療剤と併用して患者に投与することを含む、方法である。

【 0 0 8 9 】

50

本発明の化合物は、いずれか適切な手段により、例えば、錠剤、カプセル（その各々が持続放出性または徐放性製剤を含む）、ピル、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液（ナノ懸濁液、マイクロ懸濁液、スプレー乾燥分散液を含む）、シロップ、およびエマルジョンなどを経口的に；舌下の；頬側を介して；皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射、または注入（例えば、滅菌注射水性または非水性溶液または懸濁液として）によるなどの技法で非経口的に；鼻粘膜への投与を含む、吸入スプレーによるなどで経鼻的に；クリームまたは軟膏の形態のように局所的に；または坐剤の形態のように経直腸的に投与され得る。該化合物は単独で投与され得るが、一般的には、選択される投与経路および標準的な薬務を基礎として選択される医薬担体と一緒に投与されるであろう。

#### 【0090】

本発明の化合物の用量レジメンは、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、病状、および体重；症状の特性および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果といった既知の因子に応じて変化するであろう。

#### 【0091】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果に用いる場合、1日当たり約0.01から約5000mg、好ましくは約0.1から約1000mg、最も好ましくは約0.1から約250mgの範囲にある。静脈内投与の場合、最も好ましい用量は持続定量点滴の間で約0.001から約10mg/kg/分の範囲にある。本発明の化合物は、1日当たり単回で投与されてもよく、あるいは1日当たりの総用量を1日に付き2、3、または4回に分割した用量で投与されてもよい。

#### 【0092】

投与に適した剤形（医薬組成物）は、投与単位に付き約1ミリグラム～約2000ミリグラムの活性成分を含有してもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、通常、組成物の全重量に基づいて、約0.1 - 95重量%の量で配合されるであろう。経口投与用の典型的なカプセルは、本発明の少なくとも1つの化合物（250mg）、ラクトース（75mg）およびステアリン酸マグネシウム（15mg）を含有する。該混合物を60メッシュの篩に通し、No.1ゼラチンカプセルに詰める。典型的な注射製剤は、本発明の少なくとも1つの化合物（250mg）をバイアルに無菌状態で入れ、無菌的に凍結乾燥および密封に付すことで製造される。使用の際に、バイアルの中身を2mLの生理食塩水と混合して注射製剤を製造する。

#### 【0093】

本発明の化合物は、上記した疾患または障害の治療に有用な他の適切な治療剤、例えば、抗アテローム性動脈硬化症剤、抗脂質異常症剤、抗糖尿病剤、抗高血糖症剤、抗高インスリン血症剤、抗血栓症剤、抗網膜症剤、抗神経障害剤、抗腎症剤、抗虚血症剤、抗高血圧剤、抗肥満剤、抗高脂血症剤、抗高トリグリセリド血症剤、抗高コレステロール血症剤、抗再狭窄剤、抗脾臓剤、脂質低下剤、食欲減退剤、記憶増強剤、抗認知症剤、認知促進剤、食欲抑制剤、心不全の治療剤、末梢動脈疾患の治療剤、悪性腫瘍の治療剤、および抗炎症剤組み合わせて利用されてもよい。

#### 【0094】

本発明の化合物は、以下の、ループ利尿剤、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断剤（ARB）、アンジオテンシン受容体-ネプリリシン阻害剤（ARNI）、ベータブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ニトロキシル供与体、RXFP1アゴニスト、APJアゴニストおよび強心剤より選択される少なくとも1つの心不全剤と一緒に使用され得る。これらの薬剤は、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、サクビトリアル-バルサルタン、チアジド利尿剤（thiazide diuretics）、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、カルベジロール、メトボロル、ピソプロロール、セレラキシン、スピロノラクトン、エブレレノン、イバブラジン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベスタライン、ロサルタン、オルメサルタン、テル

10

20

30

40

50

ミサルタン、およびバルサルタンを包含するが、これらに限定されない。

【 0 0 9 5 】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症を治療する際の次の少なくとも1つの治療剤：高脂血症剤、血漿中HDLを増加させる薬剤、抗高コレステロール血症剤、コレステロール生合成阻害剤（HMG-CoAレダクターゼ阻害剤など）、LXRアゴニスト、プロブコール、ラロキシフェン、ニコチン酸、ナイアシンアミド、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸封鎖剤（アニオン交換樹脂、または四級アミン（例えば、コレステルアミンまたはコレスチポール）など）、低密度リポタンパク質受容体誘導剤、クロフィブレート、フェノフィブレート、ベンゾフィブレート、シボフィブレート、ジェムフィブリゾール、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、抗酸化性ビタミン、 $\alpha$ -ブロッカー、抗糖尿病剤、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、血小板凝集阻害剤、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト、アスピリンおよびフィブリン酸誘導体、と組み合わせ利用されてもよい。

10

【 0 0 9 6 】

本発明の化合物は、コレステロール生合成阻害剤、特にHMG-CoAレダクターゼ阻害剤で治療する際に、次の少なくとも1つの治療剤と組み合わせ利用されてもよい。適切なHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の例として、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、およびロスバスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 7 】

本発明の化合物は、所望する標的療法に応じて、次の少なくとも1つの抗糖尿病剤と組み合わせ使用されてもよい。研究によれば、糖尿病および高脂血症の調整は、治療レジメンに第2の薬剤を加えることでさらに改善され得ることが示されている。抗糖尿病剤の例として、スルホニル尿素（クロルプロパミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリブリド、グリクラジド、グリナーゼ、グリメピリド、およびグリビジドなど）、ピグアニド（メトホルミンなど）、チアゾリジンジオン（シグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、およびロシグリタゾンなど）、およびPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ およびPPAR $\delta$ の選択的および非選択的活性化剤などの関連するインスリン感作物質；デヒドロエピアンドロステロン（DHEAまたはそのコンジュゲートした硫酸エステル、DHEA $\cdot$ SO<sub>4</sub>とも称される）；抗糖質コルチコイド；TNF阻害剤；ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤（シタグリ布林、サクサグリブチンなど）、GLP-1アゴニストまたはアナログ（エクセナチドなど）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ミグリトール、およびボグリボースなど）、プラムリンチド（ヒトホルモンアミリンの合成アナログ）、他のインスリン分泌促進剤（レパグリニド、グリキドン、およびナテグリニドなど）、インスリン、ならびにアテローム性動脈硬化症を治療するための上記した治療剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物は、次のフェニルプロパノールアミン、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、マジンドール、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンチラミン、 $\beta$ -アドレナリン受容体アゴニスト；シブトラミン、胃腸リパーゼ阻害剤（オルリスタットなど）、およびレプチンより選択される、少なくとも1つの抗肥満剤と組み合わせ使用されてもよい。肥満または肥満関連障害の治療において使用される他の薬剤は、ニューロペプチドY、エンテロスタチン、コレシストキニン、ボンベシン、アミリン、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体モジュレーター、メラノサイト刺激ホルモン、コルチコトロフィン放出因子、ガラニンおよびガンマアミノ酪酸（GABA）を包含する。

30

40

【 0 0 9 9 】

本発明の化合物はまた、FPR2を含む試験またはアッセイにおいて、標体または参照化合物として、例えば、品質標準または対照として有用でもある。かかる化合物は、例えば、FPR2活性に関与する製薬研究において用いるために、市販のキットにて提供され得る。例えば、本発明の化合物は、活性が未知の化合物に対して、その既知の活性を比較

50

するために、アッセイにおいて参照として使用され得る。このことはアッセイが適切に行われていたことを実験者に保証し、特に、試験化合物が参照化合物の誘導体である場合に、比較のための基準を提供する。新規なアッセイまたはプロトコルが開発されると、本発明の化合物を用いてその有効性を試験することができる。本発明の化合物はまた、F P R 2 の関与する診断アッセイにおいて使用されてもよい。

# 【 0 1 0 0 】

本発明はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は、限定されないが、キットおよびパッケージを含むものとする。本発明の製造品は、( a ) 第 1 の容器 ; ( b ) 第 1 の容器内にある医薬組成物 ( ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第 1 の治療薬を含む ) ; および ( c ) 該医薬組成物が脂質異常症およびその後遺症の治療に用いることができる旨を記載した添付文書を含む。もう一つ別の実施態様において、該添付文書には、該医薬組成物が第 2 の治療薬と組み合わせて ( 上記と同意義 ) 、脂質異常症およびその後遺症の治療に使用され得る旨が記載される。該製造品はさらに、( d ) 第 2 の容器 ( ここで、構成要素 ( a ) および ( b ) を第 2 の容器に入れ、構成要素 ( c ) を第 2 の容器の内または外に配置する ) を含み得る。第 1 および第 2 の容器内に入れるとは、各容器が該構成要素をその領域内に保持することを意味する。第 1 の容器は、医薬組成物を保持するのに用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および / または個別 / 大量販売のためのものであり得る。第 1 の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ ( 例えば、クリーム製剤用のもの ) 、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。第 2 の容器は、第 1 の容器を保持し、所望により添付文書を保持するために用いられるものである。第 2 の容器の例として、限定されないが、箱 ( 例えば、ダンボールまたはプラスチック ) 、木箱、カートン、袋 ( 例えば、紙またはプラスチックの袋 ) 、ポーチ、およびサックが挙げられる。添付文書は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第 1 の容器の外側に物理的に付着させることができ、あるいは、第 1 の容器に付着させる物理的手段を何ら用いることなく第 2 の容器内に入れて置くこともできる。あるいはまた、添付文書は第 2 の容器の外に置かれる。第 2 の容器の外に置く場合、添付文書はテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着されていることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着することなく第 2 の容器の外側に近接させることも、または接触させることもできる。添付文書は、第 1 の容器内に入れられた医薬組成物に関連する情報を記載する、ラベル、タグ、マーカ等である。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局 ( 例えば、アメリカ食品医薬品局 ) により決定されるであろう。好ましくは、添付文書は、具体的に、該医薬組成物が認可された事柄の表示を記載したものである。添付文書は、ある人がその内またはその上に含まれる情報を読み取ることができるいずれの材料で作られてもよい。好ましくは、添付文書は、その上に所望の情報を形成する ( 例えば、印刷または貼り付ける ) 印刷可能な材料 ( 例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイル、あるいは紙またはプラスチック製のシール等 ) である。

# 【 0 1 0 1 】

## 化学的方法

本明細書にて使用される略語は次のとおりである : 1 回については「 1 x 」で、2 回については「 2 x 」で、3 回については「 3 x 」で、摂氏度については「 °C 」で、水性については「 a q 」で、カラムについては「 C o l 」で、当量については「 e q 」で、グラムについては「 g 」で、ミリグラムについては「 m g 」で、リットルについては「 L 」で、ミリリットルについては「 m L 」で、マイクロリットルについては「 μ L 」で、規定については「 N 」で、モルについては「 M 」で、ナノモルについては「 n M 」で、モルについては「 m o l 」で、ミリモルについては「 m m o l 」で、分については「 m i n 」で、時間については「 h 」で、室温については「 r t 」で、保持時間については「 R T 」で、一夜については「 O N 」で、環境については「 a t m 」で、ポンド毎平方インチについては「 p s i 」で、濃縮物については「 c o n c . 」で、水性については「 a q 」で、飽和に

ついては「s a t」または「s a t' d」で、分子量については「M W」で、マイクロはに  
ついては「m w」または「μ波」で、融点については「m p」で、重量については「W t  
」で、質量分析については「M S」または「M a s s S p e c」で、エレクトロスプレ  
ーイオン化質量分析については「E S I」で、高分解能については「H R」で、高分解能  
質量分析については「H R M S」で、液体クロマトグラフィー質量分析については「L C  
M S」で、高圧液体クロマトグラフィーについては「H P L C」で、逆相H P L Cについ  
ては「R P H P L C」で、薄層クロマトグラフィーについては「T L C」または「t l c  
」で、核磁気共鳴分光法については「N M R」で、核オーバーハウザー効果分光法につい  
ては「n O e」で、プロトンについては「1 H」で、デルタについては「」で、一重項  
については「s」で、二重項については「d」で、三重項については「t」で、四重項に  
ついては「q」で、多重項については「m」で、ブロードについては「b r」で、ヘルツ  
については「H z」で定められ、「」、「」、「R」、「S」、「E」および「Z」  
は当業者に周知の立体化学の符号である。

【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 6】

|  |  |
|--|--|
| A c  | アセチル   |
| A c OH   | 酢酸   |
| A c n (またはMe CN)                                     | アセトニトリル  |
| B I N A P  | 2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1' -<br>ビナフチル                           |
| B I S P I N  | ビス (ピナコラト) ジボロン  |
| B n  | ベンジル   |
| B o c  | tert-ブチルカルボニル  |
| B o c <sub>2</sub> O                                 | ジ-tert-ブチルジカルボネート  |
| B u  | ブチル  |
| (P d <sub>2</sub> (d b a) <sub>3</sub> )にある<br>d b a | ジベンジリデンアセトン  |
| DCM  | ジクロロメタン  |
| DEAD   | ジエチルアゾジカルボキシレート  |
| D I A D  | ジイソプロピルアゾジカルボキシレート   |
| D I E A  | ジイソプロピルエチルアミン  |
| D M A P  | 4-ジメチルアミノピリジン  |
| D M E  | ジメトキシエタン   |
| D M F  | ジメチルホルムアミド   |
| D M S O  | ジメチルスルホキシド   |
| d p p f  | 1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン                                       |
| E t  | エチル  |
| E t OH   | エタノール  |
| E t O A c  | 酢酸エチル  |
| H A T U  | 2-(7-アザ-1 H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート |
| H B T U  | 2-(1 H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート      |
| i-B u  | イソブチル  |
| i-P r  | イソプロピル   |

10

20

30

40

50



【表 7】

|                 |                                    |
|-----------------|------------------------------------|
| L A H           | 水素化アルミニウムリチウム                      |
| M e             | メチル                                |
| M e O H         | メタノール                              |
| N B S           | N-ブロモスクシンイミド                       |
| N M M           | N-メチルモルホリン                         |
| N M P           | N-メチルピロリドン                         |
| P e t           | 石油                                 |
| P h             | フェニル                               |
| P r             | プロピル                               |
| r t             | 室温                                 |
| t-B u           | tert-ブチル                           |
| T B D M S - C l | t-ブチルジメチルクロロシラン                    |
| T E A           | トリエチルアミン                           |
| T F A           | トリフルオロ酢酸                           |
| T H F           | テトラヒドロフラン                          |
| T s             | トシル                                |
| キサントホス          | 4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン |

10

20

## 【0103】

開示の化合物は、以下のスキームに記載の方法、および具体的な実施態様のセクションに記載の方法を含め、既知の種々の方法により製造され得る。合成スキームにおいて示される構造部のナンバリングおよび可変部のナンバリングは、特許請求の範囲または明細書の残りの部分に記載の構造部または可変部のナンバリングとは異なり、混同すべきではない。スキームにおける可変部は、本発明のいくつかの化合物を、どのように製造したかを説明するにすぎないものとする。

30

## 【0104】

開示は上記の実例に限定されるものではなく、実施例はあらゆる点で例示であると考えられるべきで、限定するものではなく、従って、特許請求の範囲と均等の意義および範囲内にある、変更はすべて包含されるものとする。

## 【0105】

この分野においていずれかの合成経路を計画するにおいて考慮することは、本発明にて記載の化合物に存在する官能基を保護するのに使用される保護基の選択にある。熟練者に対して多数の代替案を記載する権威あるアカウントがGreene, T.W.ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)) である。

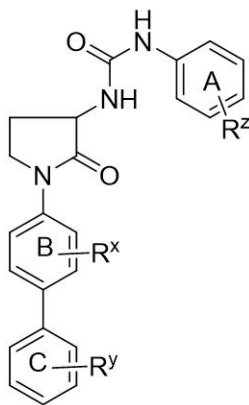
40

## 【0106】

一般式(I) (式中: A、B、C、R<sup>x</sup>、R<sup>y</sup>、およびR<sup>z</sup>は、各々、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>およびAr<sup>3</sup>、(R<sup>2a</sup>)<sub>1-4</sub>、(R<sup>3a</sup>)<sub>1-4</sub>、および(R<sup>1a</sup>)<sub>1-2</sub>、(R<sup>1b</sup>)<sub>1-2</sub>として定義されるとおりである)は、以下の1または複数の合成スキームによって製造され得る。

50

## 【化 1 4】



10

## 【 0 1 0 7】

A、BおよびC環が置換フェニル環である、本発明の1-アリアルピロリジノン化合物は、適宜保護された3-アミノピロリジン-2-オン(1a)(PGはBocまたはCbzなどの保護基である)から出発する、スキーム1に示される一般経路によって製造され得る。1aは当業者に既知の方法で製造され得る。1aを置換ヨードベンゼンまたはブromoベンゼン(1b)あるいは他の適切なハロアリアルまたはヘテロアリアル化合物と、ブタノールまたはジオキサンまたはトルエンなどの適切な溶媒中、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基、およびN,N'-ジメチルエチレンジアミンまたはキサントホス(xanthphos)などの適切なリガンドの存在下で銅またはPd触媒のカップリングに付し、1-フェニルピロリジノン(1c)を得ることができる。この変形のためのさらなる方法として、B環の特性に応じて、これらの型のカップリングについて当業者に既知の方法を用いる(例えば、Yin & Buchwald, Organic Lett., 2000, 2, 1101; Klapersら、JACS, 2011, 123, 7727; Klaparsら、JACS, 2002, 124, 7421; Yin & Buchwald, JACS, 2002, 124, 6043; Kiyomori, Madoux & Buchwald, Tet. Lett., 1999, 40, 2657を参照のこと)、ウルマン、ゴールドバーグおよびブッフバルトの銅触媒のアミド化、またはブッフバルトのPd触媒のアミド化の他の変法が挙げられる。その後で1cを適宜置換したフェニルボロン酸(1d)、または類似するボロネートまたはトリフルオロボレート試薬とのパラジウム触媒のカップリング反応に供してピリアル化合物(1e)を得ることができる。1eからBocまたはCbz保護基を除去し、つづいて得られた遊離アミンを適宜置換したフェニルイソシアネート(1g)またはフェニルカルバメート(1h)と縮合させて尿素(1f)を得ることができる。適切なイソシアネートまたは4-ニトロフェニルカルバメートは市販されているか、当業者に既知の方法により対応するアニリンより容易に入手できるかのいずれかである。別法として、尿素(1f)は脱保護された3-アミノピロリジノン中間体を4-ニトロフェニルクロロホルメートと反応させてカルバメートを形成させ、つづいて適切に置換されたアニリン(1i)と縮合させることによって得ることもできる。A、BまたはC環が、ピリジン、ピリミジン、チアゾール等などのヘテロアリアル環である、本発明のさらなる化合物が、1bの代わりに適切なヘテロアリアルヨードまたはブロミドを、1dの代わりにヘテロアリアルボロン酸またはボロネートを、1eの代わりにヘテロアリアルアミン、イソシアネートまたはp-ニトロフェニルカルバメートを用いることにより、スキーム1において概説される方法を用いて製造され得ることも当業者によって理解されよう。ラセミ化合物はキラルHPLCまたはSFCのいずれかを用いて分離され、単エナンチオマーを得た。

20

30

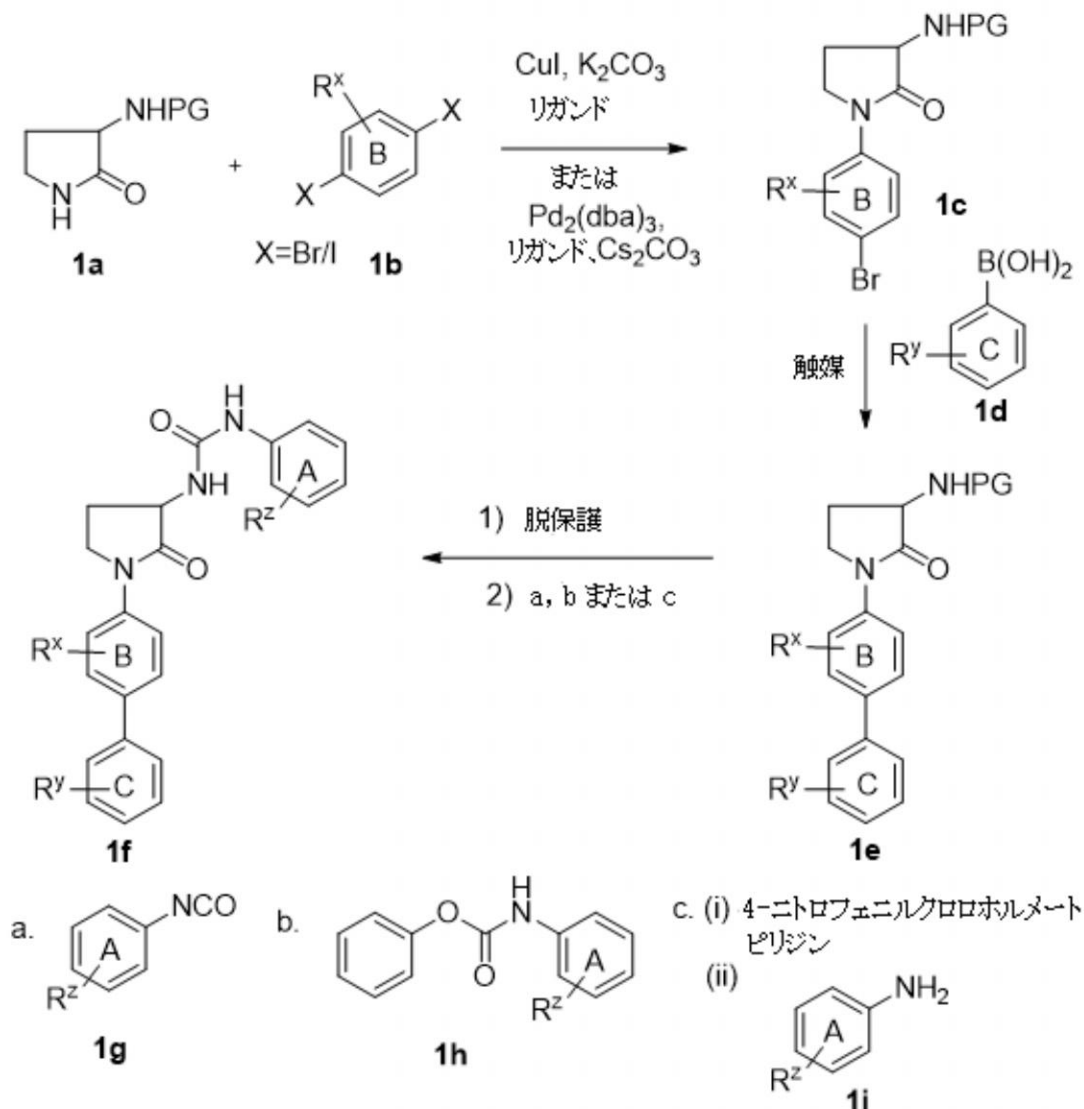
40

## 【 0 1 0 8】

スキーム1

50

## 【化 1 5】



## 【0109】

別法として、スキーム 2 に記載されるように、本発明の化合物は、アミンをまず脱保護し、**1e** の **1f** への変換について上記される条件を用いて A 環との尿素結合を形成させ、化合物 (2a) を得ることによって、中間体 (1c) より製造され得る。次に化合物 (2a) は、**1c** を **1e** に変形するのにスキーム 1 に示されるように、Pd 触媒条件下で適切なボロン酸またはボロネートとカップリングされ得る。ラセミ化合物はキラル HPLC または SFC のいずれかを用いて分離され、単エナンチオマーを得ることができる。

## 【0110】

スキーム 2

10

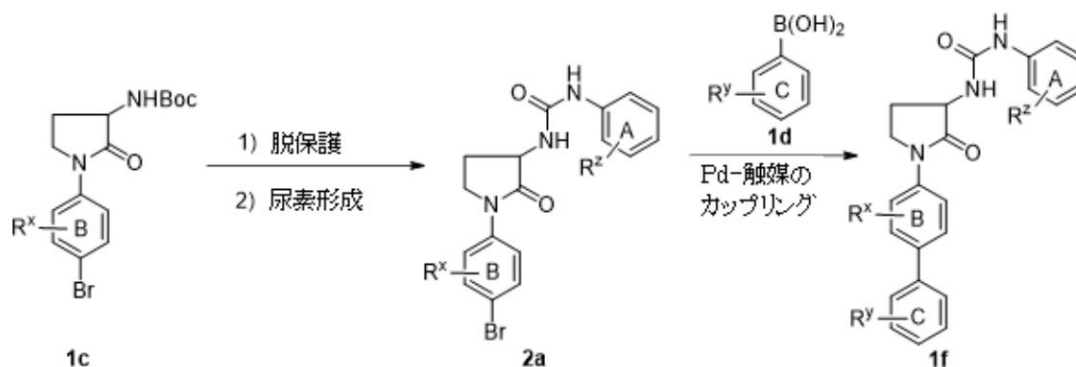
20

30

40

50

## 【化 1 6】



10

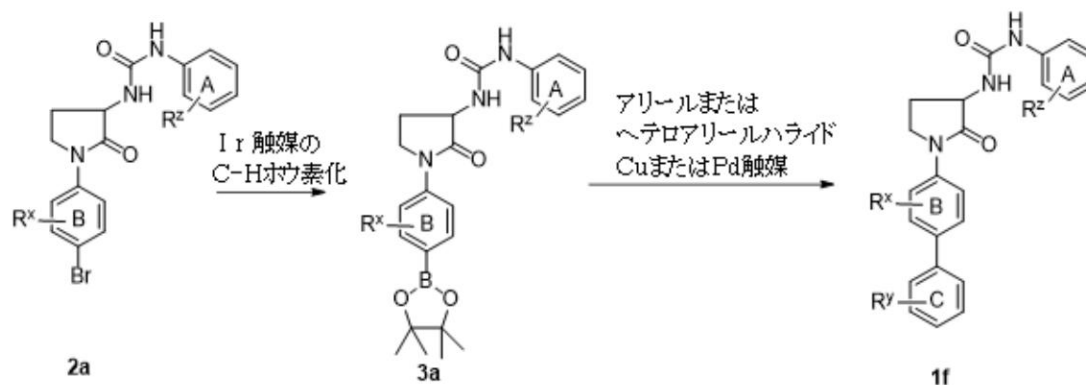
## 【 0 1 1 1】

別法として、スキーム 3 に示されるように、本発明の化合物は、鈴木および宮浦の方法に従って、イリジウム / Pd 触媒の C - H ボウ素化を用いてボロネート (3a) に変換し、つづいて得られたピナコラトボロン種を、パラジウムまたは銅触媒の工程を用いてアリールまたはヘテロアリールハライドとカップリングさせて化合物 (1f) を得ることにより、中間体 (2a) より製造され得る。ラセミ化合物はキラル HPLC または SFC のいずれかを用いて分離され、単エナンチオマーを得ることができる。

## 【 0 1 1 2】

スキーム 3

## 【化 1 7】



30

## 【 0 1 1 3】

あるいはまた、スキーム 4 に記載されるように、本発明の化合物は、アミン (4a) を臭素化して中間体 (4b) を得ることにより製造され得る。その後で、アセトニトリル中リン酸カリウムなどの塩基性条件下での 2,4 - ジブロモ - ブチリルクロリドとのアミドカップリングに、つづいて水性アンモニア存在の閉環に付し、ラクタム (1c) を得ることができる。中間体 (1c) は、スキーム 1 - 3 に示される反応を用いて最終生成物に変換され得る。ラセミ化合物はキラル HPLC または SFC のいずれかを用いて分離され、単エナンチオマーを得ることができる。

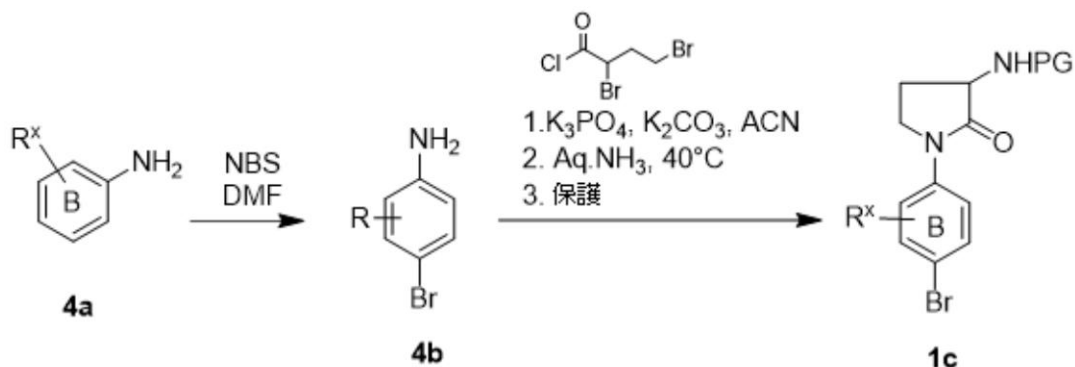
## 【 0 1 1 4】

スキーム 4

40

50

## 【化 1 8】



10

## 【 0 1 1 5】

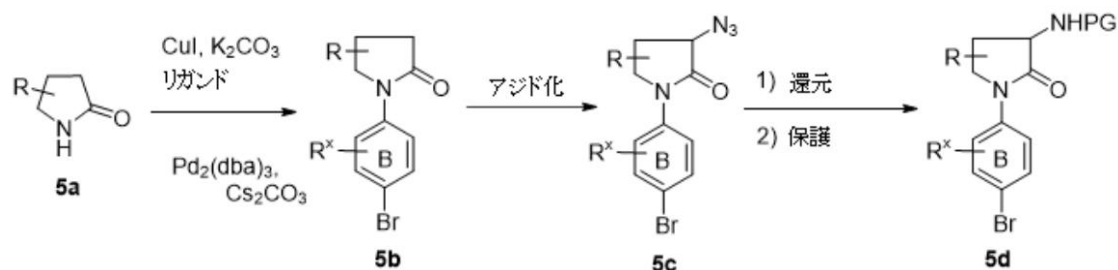
スキーム 5 に記載されるように、置換ラクタムを有する本発明の化合物は、中間体 (5 a) より製造され得る。5 a を、ブタノール、ジオキサンまたはトルエンなどの適切な溶媒中、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基、および N, N' - ジメチルエチレンジアミンまたはキサントホスなどの適切なリガンドの存在下で、置換ヨードベンゼンまたはプロモベンゼン (1 b) と、あるいは他の適切なハロアリールまたはヘテロアリール化合物との銅または P d 触媒によるカップリングに付し、1 - フェニルピロリジノン (5 b) を得ることができる。この変換を行うためのさらなる方法として、B 環の特性に応じて、これらの型のカップリングについて当業者に既知の方法を用いる、ウルマンおよびブッフバルト (Ullmann および Buchwald) の銅触媒アミド化、またはブッフバルトの P d 触媒アミド化の他の変形が挙げられる。その後で、リチウムラクタムエノレートを製造し、トリシルアジドなどのアジドで処理し、中間体 (5 c) を得ることができる (例えば、J. Org. Chem. 2003, 68, 7219-7233 を参照のこと)。アジドをアミンに還元し、つづいてアミンを保護して中間体 5 d を得ることができる。上記のスキームにおいて記載される化学を用い、この中間体は特許請求の範囲にて記載される化合物に変換され得る。ラセミ化合物はキラル H P L C または S F C のいずれかを用いて分離され、単エナンチオマーを得ることができる。

20

## 【 0 1 1 6】

スキーム 5

## 【化 1 9】



40

## 【 0 1 1 7】

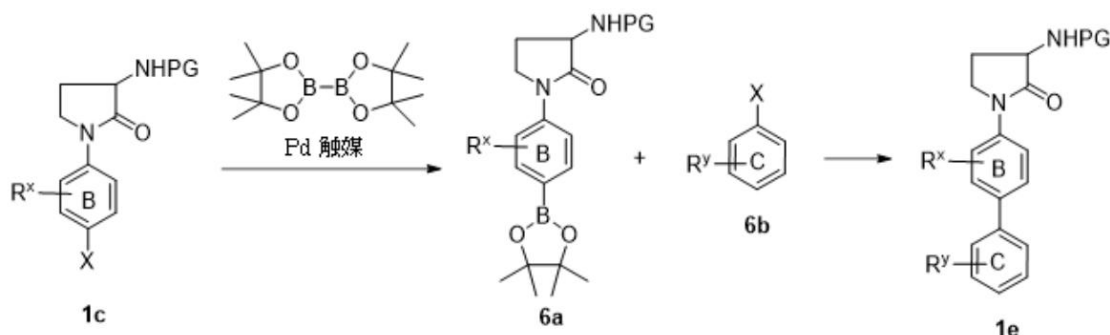
本発明の化合物はまた、スキーム 6 に示される経路を用いて、合成され得る。中間体 (1 c) をパラジウム触媒のホウ素化に付し、中間体 (6 a) を得る。6 b などの適宜置換されたアリールハライドをパラジウム介在のカップリングに付し、ビアリールラクタム (1 e) を得ることができる。上記のスキームにおいて記載される化学を用い、この中間体は特許請求の範囲にて記載される化合物に変換され得る。ラセミ化合物はキラル H P L C または S F C のいずれかを用いて分離され、単エナンチオマーを得ることができる。

## 【 0 1 1 8】

スキーム 6

50

## 【化 20】



10

## 【0119】

本発明の他の特徴は、本発明を説明するために示されるのであって、本発明を限定するものではない、以下の例示としての実施態様の記載を読むにつれて明らかとなるであろう。

## 【0120】

次の方法は、特記される場合を除き、例示としての実施例において使用された。中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかを用いて実施された。順相クロマトグラフィーは、特記されない限り、 $\text{SiO}_2$ を予め充填したカートリッジを用い、ヘキサンと酢酸エチルまたはDCMとMeOHのいずれかの勾配で溶出して実施された。逆相分取HPLCは、C18カラムを用いてUV220nmで実施されるか、あるいは溶媒A（90%水、10%MeOH、0.1%TFA）および溶媒B（10%水、90%MeOH、0.1%TFA）の勾配で、または溶媒A（95%水、5%Acn、0.1%TFA）および溶媒B（5%水、95%Acn、0.1%TFA）の勾配で、または溶媒A（95%水、2%Acn、0.1%HCOOH）および溶媒B（98%Acn、2%水、0.1%HCOOH）の勾配で、または溶媒A（95%水、5%Acn、10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ）および溶媒B（98%Acn、2%水、10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ）の勾配で、または溶媒A（98%水、2%Acn、0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$ ）および溶媒B（98%Acn、2%水、0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$ ）の勾配で溶出する、分取LCMSで検出して実施された。

20

## 【0121】

LC/MS：実施例の特徴付けに利用される方法；逆相分析HPLC/MSはウォータース・アクイティ（Waters Acquity）システムをウォータース MICROMASS（登録商標）ZQ質量分析装置と合わせて実施された。

30

## 【0122】

方法A：3分間にわたって線形勾配で0～100%Bとし、100%Bで0.75分間保持する；

220nmでのUV可視化

カラム：ウォータース BEH C18 2.1 x 50mm

流速：1.0mL/分

溶媒A：0.1%TFA、95%水、5%Acn

溶媒B：0.1%TFA、5%水、95%Acn

40

## 【0123】

方法B：3分間にわたって線形勾配で0～100%Bとし、100%Bで0.75分間保持する；

220nmでのUV可視化

カラム：ウォータース BEH C18 2.1 x 50mm

流速：1.0mL/分

溶媒A：10mM酢酸アンモニウム、95%水、5%Acn

溶媒B：10mM酢酸アンモニウム、5%水、95%Acn

## 【0124】

50

分析 H P L C : 実施例の特徴付けに利用される方法 ;

方法 C : アセンティス・エクスプレス ( Ascentis Express ) C 1 8、2.1 x 5 0 mm、2.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A : 9 5 % 水、5 % A c n、0.0 5 % T F A ; 溶媒 B : 9 5 % A c n、5 % 水、0.1 % T F A ; 温度 : 5 0 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 1 分間保持する ; 流速 : 1.1 m L / 分

【 0 1 2 5 】

方法 D : アセンティス・エクスプレス C 1 8、2.1 x 5 0 mm、2.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A : 9 5 % 水、5 % A c n + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 5 % A c n、5 % 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 5 0 ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 1 分間保持する ; 流速 : 1.1 m L / 分

【 0 1 2 6 】

方法 E : カラム - キネテックス ( Kinetex ) C 1 8、7.5 x 3 mm、2.6 μ m 粒子 ; 溶媒 A : 9 8 % 水、2 % A c n + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 9 8 % A c n、2 % 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; 温度 : 2 5 ; 勾配 : 4 分間にわたって 2 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 0.6 分間保持する ; 流速 : 1.0 m L / 分 ; 次に、勾配 : 0.4 分間にわたって 1 0 0 - 2 0 % B とする ; 流速 : 1.5 m L / 分 ; U V 2 2 0 n m

【 0 1 2 7 】

S F C およびキラル精製方法

方法 I : キラルパック ( Chiralpak ) A D - H、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 4 0 % { 0.2 % D E A / I P A : A c n ( 1 : 1 ) }、全流速 : 4.0 g / 分、背圧 : 1 0 0 バール、温度 : 2 5、U V : 2 1 8 n m

【 0 1 2 8 】

方法 I I : キラルパック O D - H、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 4 0 % { 0.2 % D E A / I P A : A c n ( 1 : 1 ) }、全流速 : 4.0 g / 分、背圧 : 1 0 4 バール、温度 : 2 4.9、U V : 2 8 7 n m

【 0 1 2 9 】

方法 I I I : キラルパック O J - H、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 3 0 % ( 0.3 % D E A / メタノール )、全流速 : 4.0 g / 分、背圧 : 1 0 1 バール、温度 : 2 3.6、U V : 2 7 2 n m

【 0 1 3 0 】

方法 I V : キラルパック A S - H、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 4 0 % ( 0.3 % D E A / メタノール )、全流速 : 4.0 g / 分、背圧 : 1 0 2 バール、温度 : 2 5.4、U V : 2 7 2 n m

【 0 1 3 1 】

方法 V : キラルセル ( Chiralcel ) O J - H、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 4 0 % ( 0.2 % D E A / メタノール )、全流速 : 4.0 g / 分、背圧 : 1 0 2 バール、温度 : 2 4.6、U V : 2 7 2 n m

方法 V I : ルクスセルローズ ( Luxcellulose ) - 2、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 3 5 % ( 0.2 % D E A / メタノール )、全流速 : 3.0 g / 分、背圧 : 1 0 1 バール、温度 : 2 3.6、U V : 2 6 0 n m

【 0 1 3 2 】

方法 V I I : キラルセル A S - H、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 4 0 % ( 0.2 % D E A / メタノール )、全流速 : 4.0 g / 分、背圧 : 1 0 1 バール、温度 : 2 4.4、U V : 2 7 0 n m

方法 V I I I : キラルパック I C、2 5 0 x 4.6 mm、5.0 μ m 粒子 ; % C O <sub>2</sub> : 6 0 %、% 共溶媒 : 4 0 % ( 0.2 % D E A / メタノール )、全流速 : 4.0 g / 分、背圧 : 1 0 1 バール、温度 : 2 4.4、U V : 2 7 0 n m

【 0 1 3 3 】

方法 I X : カラム : キラルパック I F ( 2 5 0 x 4.6 mm )、5 ミクロン、移動相 : 0.2 % D E A / エタノール、流速 : 1.0 m l / 分

10

20

30

40

50

方法Ⅹ：カラム：ルクス・アミロース（LUX AMYLOSE）2（250×4.6mm）、5ミクロン、移動相：0.2%DEA/n-ヘキサン：エタノール 5：95、流速：1.0ml/分

【0134】

方法ⅩⅠ：カラム：キラルセル OD-H（250×4.6mm）、5ミクロン、移動相：0.2%DEA/n-ヘキサン：エタノール 70：30、流速：1.0ml/分

方法ⅩⅡ：カラム：キラルパック ID（250×4.6mm）、5ミクロン、移動相：0.1%DEA/メタノール、流速：1.0ml/分

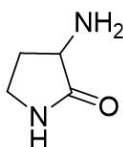
【0135】

実施例の特徴付けに利用されるNMR；<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、ブルカー（Bruker）または日本電子（JEOL）（登録商標）フーリエ変換分光器を用い、周波数を以下のように操作して、<sup>1</sup>H NMR：400MHz（ブルカーまたはJEOL（登録商標））あるいは500MHz（ブルカーまたはJEOL（登録商標））；<sup>13</sup>C NMR：100MHz（ブルカーまたはJEOL（登録商標））得られた。スペクトルデータは、フォーマット：化学シフト（多重度、カップリング定数、および水素の数）にて、報告される。化学シフトは、テトラメチルシラン内部標体の低磁場にあるppm（単位、テトラメチルシラン=0ppm）にて特定され、および/または溶媒ピークに言及しており、<sup>1</sup>H NMRスペクトルにおいて、CD<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SOCD<sub>3</sub>では2.49ppm、CD<sub>2</sub>HODでは3.30ppm、CD<sub>3</sub>CNでは1.94ppm、およびCHCl<sub>3</sub>では7.24ppmで現れ、<sup>13</sup>C NMRスペクトルにおいて、CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>では39.7ppm、CD<sub>3</sub>ODでは49.0ppm、およびCDCl<sub>3</sub>では77.0ppmで現れる。すべての<sup>13</sup>C NMRスペクトルはプロトンデカップリングされた。

【0136】

中間体1：3-アミノピロリジン-2-オン

【化21】



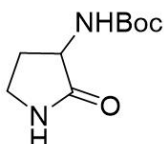
【0137】

ヘキサメチルジシラザン（11mL、523ミリモル）のCH<sub>3</sub>CN（100mL）中の室温での攪拌した溶液に、DL-2,4-ジアミノ酪酸・二塩酸塩（10g、52ミリモル）のAcn（100mL）中溶液を添加した。得られた反応混合物を加熱して40時間還流させた。次に、該粗反応混合物を氷冷したMeOH（400mL）中に注ぎ、室温で30分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。得られた固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（700mL）に溶かし、不溶性残渣を真空下で濾過して除去した。次に、該濾液を減圧下で濃縮し、3-アミノピロリジン-2-オン（4.1g、41ミリモル、収率78%）を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）：7.59（br s, 2H）、3.23-3.10（m, 1H）、3.09-3.03（m, 2H）、2.23-2.22（m, 1H）、1.70-1.57（m, 1H）

【0138】

中間体2：tert-ブチル（2-オキソピロリジン-3-イル）カルバメート

【化22】



【0139】

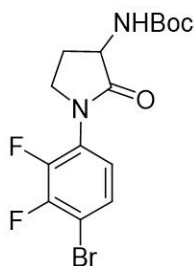


3 - アミノピロリジン - 2 - オン ( 4.0 g、40 ミリモル ) のメタノール - トリエチルアミン ( 130 mL、9 : 1 ) 中、アルゴン雰囲気下の室温での撹拌した溶液に、無水 B o c ( 9.6 mL、41 ミリモル ) を添加した。該反応混合物を室温で一夜撹拌し、つづいて加熱して 2 時間還流させた。ついで、該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。エーテル ( 50 mL ) を該粗残渣に加え、固体をブフナー漏斗を介して濾過し、中間体 2 ( 4.0 g、20 ミリモル、収率 50 % ) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> ) : 7.69 ( b r s、1 H )、6.99 ( d、J = 8.0 H z、1 H )、4.06 - 3.96 ( m、1 H )、3.19 - 3.10 ( m、2 H )、2.29 - 2.19 ( m、1 H )、1.89 - 1.76 ( m、1 H )、1.35 ( s、9 H )

【 0 1 4 0 】

中間体 3 : tert-ブチル ( 1 - ( 4 - ブロモ - 2,3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) カルバメート

【 化 2 3 】



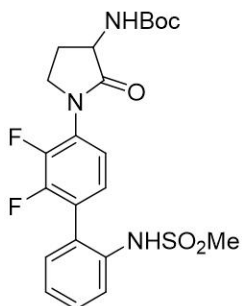
【 0 1 4 1 】

中間体 2 ( 1.0 g、5.0 ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン ( 10 mL ) 中の撹拌した溶液に、1,4 - ジブromo - 2,3 - ジフルオロベンゼン ( 1.6 g、6.0 ミリモル )、および C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 3.3 g、10 ミリモル ) を添加した。反応混合物を窒素で 5 分間にわたってパージし、キサントホス ( 0.29 g、0.50 ミリモル ) および P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ( 0.23 g、0.25 ミリモル ) を充填した。該反応混合物を窒素で 3 分間にわたって再びパージし、120 ° で 16 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル - E t O A c ) を用いて精製し、中間体 3 ( 1.1 g、2.8 ミリモル、収率 47 % ) を褐色の固体として得た。M S ( E S I ) m / z : 391.2 ( M + H )<sup>+</sup>; <sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> ) : 7.61 - 7.59 ( m、1 H )、7.35 - 7.28 ( m、2 H )、4.39 - 4.28 ( m、1 H )、3.82 - 3.64 ( m、2 H )、2.42 - 2.31 ( m、1 H )、2.10 - 1.97 ( m、1 H )、1.40 ( s、9 H )

【 0 1 4 2 】

中間体 4 : tert-ブチル ( 1 - ( 2,3 - ジフルオロ - 2' - ( メチルスルホンアミド ) - [ 1,1' - ビフェニル ] - 4 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) カルバメート

【 化 2 4 】



【 0 1 4 3 】

中間体 3 ( 1.1 g、2.1 ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン - 水 ( 11 mL、10 : 1 ) 中の室温での溶液に、( 2 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) ボロン酸 ( 0.45 g、

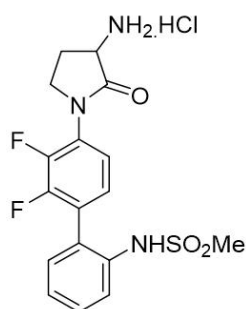
2.1ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(0.74g、4.2ミリモル)を添加した。該反応混合物を窒素で5分間にわたってパージし、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.17g、0.21ミリモル)を充填した。該反応混合物を窒素で3分間にわたって再びパージし、80℃で16時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル-EtOAc)に付して精製し、中間体4(0.44g、0.91ミリモル、収率43%)を褐色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 482.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.13(s, 1H)、7.53-7.44(m, 2H)、7.38-7.29(m, 4H)、7.24-7.17(m, 1H)、4.36-4.31(m, 1H)、3.86-3.69(m, 2H)、2.90(s, 3H)、2.41-2.37(m, 1H)、2.10-2.02(m, 1H)、1.41(s, 9H)

10

## 【0144】

中間体5: N-(4'-(3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-2',3'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メタンスルホンアミド・塩酸塩

## 【化25】



20

## 【0145】

中間体4(440mg、0.91ミリモル)の1,4-ジオキサン(1mL)中の氷冷した溶液に、1,4-ジオキサン中4N HCl(4.6mL、1ミリモル)を添加し、該反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。そのガム状固体をジエチルエーテル(20mL×2)でトリチュレートし、乾燥させて中間体5(350mg、0.84ミリモル、収率92%)を褐色の固体として得た。

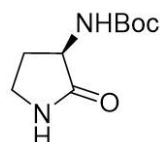
30

MS(ESI)m/z: 418.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.18(s, 1H)、8.71(brs, 3H)、7.55-7.47(m, 2H)、7.45-7.24(m, 4H)、4.33-4.25(m, 1H)、3.97-3.85(m, 2H)、2.89(s, 3H)、2.64-2.54(m, 1H)、2.30-2.17(m, 1H)

## 【0146】

中間体6: tert-ブチル (R)-(2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

## 【化26】



40

## 【0147】

無水1-プロパンホスホン酸(EtOAc中50%、210mL、340ミリモル)をBoc-D-2,4-ジアミノ酪酸(50g、230ミリモル)およびTEA(96mL、690ミリモル)の0℃でのDCM(1500mL)中溶液に添加した。該反応混合物を窒素下の室温で一夜攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮し、該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)に付して精製した。該生成物をEtOAc/石油エーテルで再結晶に付し、中間体6(32g、70ミリモル、収率70%)を白色の固体と

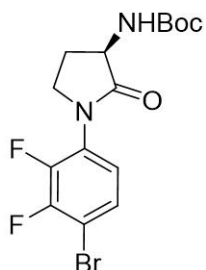
50

して得た。MS (ESI)  $m/z$ : 201.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 7.69 (s, 1H)、6.99 (brd,  $J$  = 9.0 Hz, 1H)、4.01 (q,  $J$  = 9.0 Hz, 1H)、3.17 - 3.09 (m, 2H)、2.28 - 2.19 (m, 1H)、1.90 - 1.75 (m, 1H)、1.39 (s, 9H)

【0148】

中間体7: tert-ブチル (R) - (1 - (2,3 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバメート

【化27】



10

【0149】

中間体6 (20 g、100ミリモル)、2,3 - ジフルオロ - 1,4 - ジブromoベンゼン (14 g、110ミリモル)、三塩基性リン酸カリウム (32 g、150ミリモル)、およびヨウ化銅 (7.6 g、40ミリモル) の1,4 - ジオキサン (250 mL) 中反応混合物を窒素で5分間にわたってパージした。N,N' - ジメチルエチレンジアミン (5.5 mL、50ミリモル) を加え、該反応混合物を圧力管中にて65 で12時間加熱した。該反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中35% EtOAc) に付して精製し、再結晶 (EtOAc / 石油エーテル) させ、中間体7 (18 g、39ミリモル、収率39%) を白色の固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 439.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) = 7.54 (ddd,  $J$  = 8.5、6.3、2.3 Hz, 1H)、7.09 (ddd,  $J$  = 8.5、6.3、2.3 Hz, 1H)、5.16 (brs, 1H)、4.41 - 4.30 (m, 1H)、3.87 (m, 1H)、3.79 - 3.69 (m, 1H)、2.85 - 2.73 (m, 1H)、2.17 - 2.05 (m, 1H)、1.48 (m, 9H)

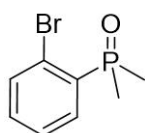
20

30

【0150】

中間体8: (2 - ブロモフェニル) ジメチルホスフィンオキシド

【化28】



【0151】

圧力管において、1 - ブロモ - 2 - ヨードベンゼン (2.3 mL、18ミリモル)、三塩基性リン酸カリウム (5.6 g、27ミリモル) およびキサントホス (0.61 g、1.1ミリモル) のDMF (40 mL) 中反応混合物をアルゴンで3分間にわたって脱気処理に付した。ジメチルホスフィンオキシド (1.7 g、21ミリモル)、およびPdOAc<sub>2</sub> (0.20 g、0.88ミリモル) を加えた。該混合物をアルゴンで脱気処理に付し、密封し、110 で16時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> / MeOH) に付して精製し、中間体8 (2.1 g、9.0ミリモル、収率51%) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 233.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 7.97 (ddd,  $J$  = 11.9、7.8、2.0 Hz, 1H)、7.76 (ddd,  $J$  = 7.8、3.9、1.2 Hz, 1H)、7.65 - 7.44 (m, 2H)、1.83 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H)

40

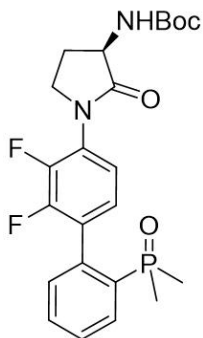
50

z, 6 H)

【0152】

中間体9: tert-ブチル (R) - (1 - (2' - (ジメチルホスホリル) - 2,3 - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバメート

【化29】



10

【0153】

中間体7 (15 g、38ミリモル)、中間体8 (11 g、46ミリモル)、ビスピン (24 g、96ミリモル)、および  $K_3PO_4$  (24 g、115ミリモル) の1,4 - ジオキサン (250 mL) 中反応混合物をアルゴンで5分間にわたってパージした。PdCl<sub>2</sub> (dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクト (3.1 g、3.8ミリモル) を添加し、該混合物をアルゴンで再びパージし、ついで圧力管にて105 で24時間撹拌した。該反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> 中5% MeOH) を介して精製し、中間体9 (9.0 g、19ミリモル、収率51%) を得た。MS (ESI) m/z: 465.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) = 7.92 (ddd, J = 12.8、7.6、1.3 Hz, 1H)、7.70 - 7.49 (m, 2H)、7.41 - 7.23 (m, 4H)、4.54 - 4.23 (m, 1H)、3.87 - 3.70 (m, 2H)、2.44 - 2.37 (m, 1H)、2.21 - 2.00 (m, 1H)、1.51 (brd, J = 13.1 Hz, 6H)、1.42 (s, 9H)

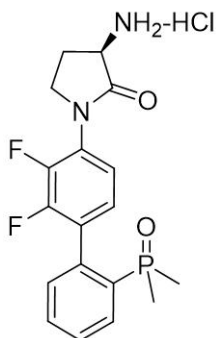
20

30

【0154】

中間体10: (R) - 3 - アミノ - 1 - (2' - (ジメチルホスホリル) - 2,3 - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン・塩酸塩

【化30】



40

【0155】

HCl (1,4 - ジオキサン中4 M、200 mL、800ミリモル) を、中間体9 (34 g、73ミリモル) の1,4 - ジオキサン (500 mL) 中の室温での撹拌した溶液に、添加した。該反応混合物を3時間撹拌し、減圧下で濃縮し、中間体10 (28 g、70ミリモル、収率95%) を得、それをさらに精製することなく、次の合成工程にて用いた。MS (ESI) m/z: 365.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d

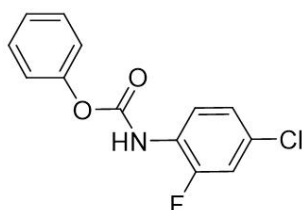
50

6) = 8.62 (brs, 3H)、7.95 - 7.81 (m, 1H)、7.68 - 7.57 (m, 2H)、7.39 - 7.32 (m, 2H)、7.31 - 7.24 (m, 1H)、4.33 - 4.19 (m, 1H)、3.94 - 3.84 (m, 2H)、2.61 - 2.53 (m, 1H)、2.25 - 2.15 (m, 1H)、1.53 (d, J = 13.1 Hz, 6H)

【0156】

中間体11：フェニル (4-クロロ-2-フルオロフェニル) カルバメート

【化31】



10

【0157】

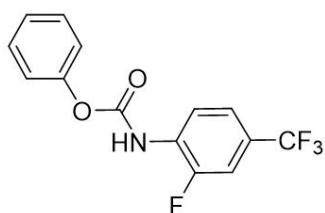
クロロギ酸フェニル (20 mL、160ミリモル) を、4-クロロ-2-フルオロアニリン (19 mL、170ミリモル) およびピリジン (35 mL、430ミリモル) のDCM (250 mL) 中の0 での溶液に、ゆっくりと添加した。該反応混合物を室温まで徐々に加温させ、12時間攪拌した。該反応混合物を水でクエンチさせた。該混合物をDCM (3 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、0.5 N HCl および10%炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。該固体を石油エーテル (100 mL) 中で15分間にわたって攪拌し、濾過し、乾燥させて中間体11 (36 g、40ミリモル、収率78%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) = 10.22 - 9.99 (m, 1H)、7.73 (brt, J = 8.7 Hz, 1H)、7.52 (dd, J = 10.7、2.1 Hz, 1H)、7.47 - 7.38 (m, 2H)、7.34 - 7.18 (m, 4H)

20

【0158】

中間体12：フェニル (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル) カルバメート

【化32】



30

【0159】

クロロギ酸フェニル (4.5 mL、36ミリモル) を、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) アニリン (8.0 g、45ミリモル) およびピリジン (9.0 mL、110ミリモル) の0 でのDCM (80 mL) 中溶液に、ゆっくりと添加した。該反応混合物を室温まで徐々に加温させ、3時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチさせ、該混合物をDCM (3 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、0.5 N HCl および10%炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。該固体を石油エーテル (100 mL) 中で15分間にわたって攪拌し、濾過して乾燥させ、中間体11 (9.0 g、30ミリモル、収率67%) を得た。MS (ESI) m/z : 317.2 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) = 10.43 (s, 1H)、8.04 (brt, J = 8.1 Hz, 1H)、7.75 (brd, J = 10.9 Hz, 1H)、7.60 (brd, J = 8.6 Hz, 1H)、7.52 - 7.38 (m, 2H)、7.36 - 7.21 (m, 3H)

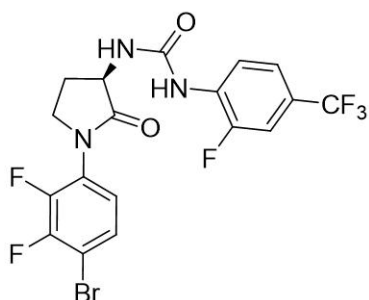
40

50

## 【 0 1 6 0 】

中間体 1 3 : ( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【 化 3 3 】



10

## 【 0 1 6 1 】

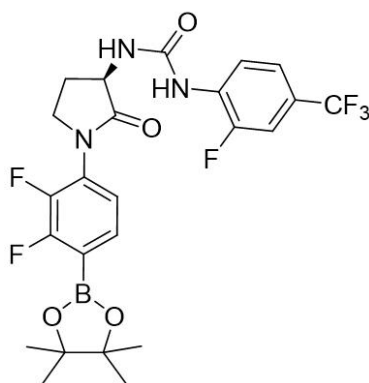
H C l ( ジオキサン中 4 M、3 2 m L、1 3 0 ミリモル ) を、中間体 7 ( 1 0 g、2 6 ミリモル ) の D C E ( 3 0 0 m L ) 中の 0 での溶液に、滴下して加えた。該反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。該粗中間体を 1, 4 - ジオキサン ( 3 0 0 m L ) に溶かし、0 に冷却した。D I E A ( 2 2 m L、1 3 0 ミリモル ) を 1 0 分間にわたって滴下して加え、中間体 1 2 ( 6. 9 g、2 3 ミリモル ) を添加し、該混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。該反応混合物をセライトを通して濾過し、その濾過プラグを E t O A c で洗浄した。濾液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 2 % M e O H : D C M ) に付して精製し、中間体 1 3 ( 1 2 g、2 4 ミリモル、収率 9 5 % ) を得た。M S ( E S I ) m / z : 4 9 6. 0 ( M + H ) <sup>+</sup>

20

## 【 0 1 6 2 】

中間体 1 4 : ( R ) - 1 - ( 1 - ( 2, 3 - ジフルオロ - 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【 化 3 4 】



30

## 【 0 1 6 3 】

中間体 1 3 ( 1 2 g、2 4 ミリモル ) およびビスピン ( 1 8 g、7 3 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 1 2 0 m L ) 中溶液をアルゴンで 5 分間にわたって脱気処理に付した。P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 4. 0 g、4. 8 ミリモル ) を添加し、該反応混合物を 1 1 0 までゆっくりと加熱し、1 6 時間攪拌した。該混合物をセライトを通して濾過し、そのプラグを E t O A c で洗浄した。濾液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して中間体 1 4 ( 1 3 g、2 4 ミリモル、収率 9 9 % ) を得た。M S ( E S I ) m / z : 5 4 4. 2 ( M + H ) <sup>+</sup>

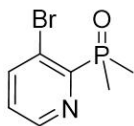
40

## 【 0 1 6 4 】

中間体 1 5 : ( 3 - ブロモピリジン - 2 - イル ) ジメチルホスフィンオキシド

50

## 【化 3 5】



## 【0165】

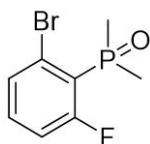
3 - ブロモ - 2 - ヨードピリジン ( 5.0 g、1.8 ミリモル ) の DMF ( 5 mL ) 中の攪拌した溶液に、ジメチルホスフィンオキシド ( 1.7 g、2.1 ミリモル )、および  $K_3PO_4$  ( 4.1 g、1.9 ミリモル ) を添加した。該反応混合物を窒素で 5 分間にわたってパージし、キサントホス ( 1.0 g、1.8 ミリモル ) および  $Pd(OAc)_2$  ( 0.20 g、0.88 ミリモル ) を充填した。該反応混合物を窒素で 3 分間にわたって再びパージし、100 で 9 時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をカラムクロマトグラフィー ( 5 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> ) に付して精製し、中間体 15 ( 2.7 g、1.2 ミリモル、収率 66 % ) を褐色の液体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 234.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.23 - 8.20 (m, 1H)、7.53 - 7.49 (m, 1H)、1.66 (d, J = 13.6 Hz, 6H)

10

## 【0166】

中間体 16 : ( 2 - ブロモ - 6 - フルオロフェニル ) ジメチルホスフィンオキシド

## 【化 3 6】



20

## 【0167】

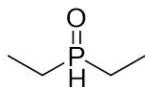
1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ヨードベンゼン ( 2.0 g、6.7 ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン ( 15 mL ) 中の攪拌した溶液に、ジメチルホスフィンオキシド ( 0.62 g、8.0 ミリモル )、および  $K_3PO_4$  ( 1.6 g、7.3 ミリモル ) を添加した。該反応混合物を窒素で 5 分間にわたってパージし、キサントホス ( 0.39 g、0.67 ミリモル ) および  $Pd_2(dba)_3$  ( 0.30 g、0.33 ミリモル ) を充填した。反応混合物を窒素で 3 分間にわたって再びパージし、100 で 9 時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料をカラムクロマトグラフィー ( 0 - 100 % EtOAc / ヘキサンに、つづいて 3 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> ) に付して精製し、中間体 16 ( 0.33 g、1.3 ミリモル、収率 20 % ) を黄色の固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 250.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.52 (td, J = 8.0、6.0 Hz, 1H)、7.43 - 7.28 (m, 1H)、1.87 (d, J = 16.6 Hz, 3H)、1.86 (d, J = 16.6 Hz, 3H)

30

## 【0168】

中間体 17 : ジエチルホスフィンオキシド

## 【化 3 7】



40

## 【0169】

臭化エチルマグネシウムの室温での THF 中 2 M の攪拌した溶液 ( 330 mL、650 ミリモル ) に、ジエチルホスホネート ( 30 g、220 ミリモル ) を添加し、該混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、 $K_2CO_3$  ( 90 g、650 ミリモル ) の水 ( 120 mL ) 中の冷却溶液を加え、該反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下

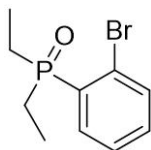
50

で濃縮し、トルエン（20 mL × 3）と共沸混合させた。該粗材料をDCM（100 mL）で希釈し、コットン床を通して濾過し、減圧下で濃縮して中間体17（12 g、110 ミリモル、収率52%）を黄色がかった液体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：107.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0170】

中間体18：（2-ブロモフェニル）ジエチルホスフィンオキシド

【化38】



10

【0171】

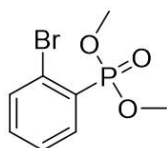
1-ブロモ-2-ヨードベンゼン（10 g、35.3ミリモル）のDMF（50 mL）中の攪拌した溶液に、ジエチルホスフィンオキシド（4.5 g、42ミリモル）、およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（15 g、71ミリモル）を添加した。該反応混合物を窒素で5分間にわたってパージし、キサントホス（1.0 g、1.8ミリモル）および酢酸パラジウム（II）（0.40 g、1.8ミリモル）を充填した。該反応混合物を窒素で3分間にわたって再びパージし、100 に加熱し、16時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー（MeOH/EtOAc）に付して精製し、中間体18（3.2 g、12ミリモル、収率35%）を黄色がかった液体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：263.2 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>） = 8.05 - 7.94（m, 1H）、7.79 - 7.68（m, 2H）、7.64 - 7.48（m, 1H）、2.26 - 2.03（m, 4H）、0.93（td, J = 17.4、7.7 Hz, 6H）

20

【0172】

中間体19：ジメチル（2-ブロモフェニル）ホスホネート

【化39】



30

【0173】

2-ブロモフェニル トリフルオロメタンスルホネート（2.0 g、6.6ミリモル）のトルエン（100 mL）中の攪拌した溶液に、ジメチル ホスホネート（1.1 g、9.8ミリモル）、およびDIEA（1.7 mL、9.8ミリモル）を添加した。該反応混合物を窒素で5分間にわたってパージし、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（0.14 g、0.33ミリモル）および酢酸パラジウム（II）（0.04 g、0.17ミリモル）を充填した。該反応混合物を窒素で3分間にわたって再びパージし、110 で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該生成物をフラッシュクロマトグラフィー（5 - 10% MeOH/クロロホルム）に付して精製し、中間体19（1.2 g、3.6ミリモル、収率55%）を無色の液体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：267.1 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CDCl<sub>3</sub>） = 8.02 - 8.00（m, 1H）7.70 - 7.69（m, 1H）7.43 - 7.41（m, 2H）3.83 - 3.73（m, 6H）

40

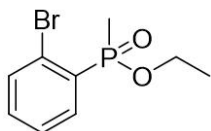
【0174】

中間体20：エチル（2-ブロモフェニル）（メチル）ホスフィネート

50



## 【化 4 0】



## 【0 1 7 5】

1 - ブロモ - 2 - ヨードベンゼン ( 1.0 g、3.5 ミリモル ) の DMF ( 5 mL ) 中の  
 攪拌した溶液に、ジエチル メチルホスホナイト ( 0.58 g、4.2 ミリモル )、および  $K_3PO_4$  ( 2.3 g、11 ミリモル ) を添加した。該反応混合物を窒素で 5 分間にわたって  
 パージし、キサントホス ( 0.21 g、0.35 ミリモル ) および酢酸パラジウム ( II )  
 ( 0.040 g、0.18 ミリモル ) を充填した。該反応混合物を窒素で 3 分間にわたって  
 再びパージし、110 で 16 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライトパッドを  
 通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー  
 ( 石油エーテル / EtOAc ) に付して精製し、中間体 20 ( 0.35 g、1.3 ミリモル  
 、収率 38 % ) を褐色の液体として得た。MS ( ESI )  $m/z$  : 263.1 [  $M+H$  ]  
 $^+ ; ^1H$  NMR ( 400 MHz、 $CDCl_3$  ) = 8.18 - 8.13 ( m , 1 H ) 7.67  
 - 7.65 ( m , 1 H ) 7.64 - 7.38 ( m , 2 H ) 4.07 - 4.03 ( m , 1 H ) 3.8  
 5 - 3.80 ( m , 1 H ) 1.86 ( d ,  $J$  = 15.0 Hz , 3 H )、1.32 ( t ,  $J$  = 7.  
 2 Hz , 3 H )

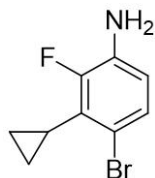
10

20

## 【0 1 7 6】

中間体 21 : 4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリン

## 【化 4 1】



## 【0 1 7 7】

3 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリン ( 0.85 g、5.6 ミリモル ) の、アルゴン  
 雰囲気下、室温での DMF ( 11 mL ) 中の氷冷した溶液に、NBS ( 1.0 g、5.6  
 ミリモル ) を添加した。該反応混合物を 3 時間にわたって室温まで徐々に加温させ、水性  
 $Na_2S_2O_3$  ( 10 mL ) でクエンチさせた。該二相混合物を EtOAc ( 30 mL x  
 2 ) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン ( 15 mL x 2 ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上  
 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 25 % EtOAc  
 / 石油エーテル ) を介して精製し、中間体 21 ( 1.2 g、5.0 ミリモル、収率 89 % )  
 を橙色の液体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz、 $CDCl_3$  ) = 7.11 ( d ,  
 $J$  = 8.5 Hz , 1 H )、6.51 ( t ,  $J$  = 8.8 Hz , 1 H )、3.67 ( br s , 2 H )  
 、1.80 ( tt ,  $J$  = 8.6、5.7 Hz , 1 H )、1.07 - 0.82 ( m , 4 H )

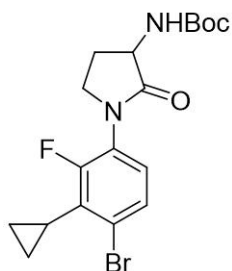
30

40

## 【0 1 7 8】

中間体 22 : tert-ブチル ( 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェ  
 ニル ) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル ) カルバメート

## 【化 4 2】



## 【 0 1 7 9】

中間体 21 (1.1 g、4.8 ミリモル) の、0 の窒素下での Acn (10 mL) 中の  
 攪拌した溶液に、 $K_3PO_4$  (1.0 g、4.8 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 2  
 , 4 - ジブロモブタノイルクロリド (0.60 mL、4.5 ミリモル) で処理し、2 時間攪拌  
 した。次に、 $K_2CO_3$  (2.0 g、14 ミリモル) を加え、該混合物を 16 時間攪拌した  
 。該固体をセライトパッドを通して濾過し、該パッドを Acn (15 mL x 2) で洗浄し  
 した。濾液を一部蒸発させ、アンモニア (水溶液、10 mL、460 ミリモル) を加え、該  
 混合物を 40 で 16 時間攪拌した。該混合物を EtOAc (20 mL x 3) で抽出し、  
 ブライン (20 mL) で洗浄した。有機物を合わせ、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、蒸発さ  
 せて該粗 3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェニル)  
 ピロリジン - 2 - オン (1.0 g、3.2 ミリモル、収率 67%) を得、それをさらに精製

10

20

## 【 0 1 8 0】

3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェニル) ピロリ  
 ジン - 2 - オンの、室温でのアルゴン雰囲気下にある、DCM (15 mL) 中の攪拌した  
 溶液に、TEA (0.98 mL、7.0 ミリモル) および  $(Boc)_2O$  (0.90 mL、3.  
 9 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次に、該反応混合物を  
 $NH_4Cl$  飽和水溶液 (20 mL) でクエンチさせ、EtOAc (20 mL x 3) で抽出  
 した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、減  
 圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / 石油エーテル) を介  
 して精製し、中間体 22 (1.0 g、2.4 ミリモル、収率 69%) を黄色がかったガム状  
 の固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 413.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (40  
 0 MHz,  $CDCl_3$ ) = 7.38 (dd,  $J$  = 8.5、1.5 Hz, 1H)、7.14 - 7.  
 09 (m, 1H)、5.18 (br s, 1H)、4.37 - 4.33 (m, 1H)、3.86 -  
 3.74 (m, 1H)、3.69 - 3.62 (m, 1H)、2.79 - 2.75 (m, 1H)、  
 2.15 - 2.01 (m, 1H)、1.80 (tt,  $J$  = 8.6、5.7 Hz, 1H)、1.48  
 (s, 9H)、1.14 - 1.01 (m, 2H)、0.91 - 0.84 (m, 2H)

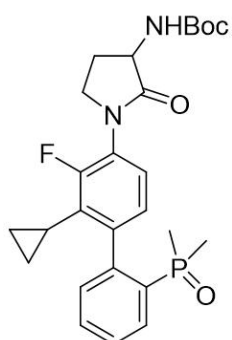
30

## 【 0 1 8 1】

中間体 23: tert-ブチル (1 - (2 - シクロプロピル - 2' - (ジメチルホスホリル) -  
 3 - フルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カ  
 ルバメート

40

## 【化 4 3】



50

## 【 0 1 8 2 】

中間体 2 2 ( 0 . 5 0 g、 1 . 2 ミリモル ) の室温での 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) 中溶液に、 ( 2 - ブロモフェニル ) ジメチルホスフィンオキシド ( 0 . 4 2 g、 1 . 8 ミリモル )、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ ( 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ) ( 0 . 9 2 g、 3 . 6 ミリモル )、 および  $K_2CO_3$  ( 0 . 4 2 g、 3 . 0 ミリモル ) を添加した。反応混合物を窒素で 5 分間にわたってパージし、次に  $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$  ( 0 . 0 9 0 g、 0 . 1 2 ミリモル ) を充填した。該反応混合物を窒素で 3 分間にわたって再びパージし、 1 0 0 ° で 1 6 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗中間体をフラッシュクロマトグラフィー ( MeOH /  $CHCl_3$  ) に付して精製し、中間体 2 3 ( 0 . 3 0 g、 0 . 6 2 ミリモル、収率 5 1 % ) を橙色の固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 487.1 [  $M+H$  ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、  $CDCl_3$  )  $\delta$  = 8.25 - 8.10 ( m , 1 H )、 7.62 - 7.48 ( m , 2 H )、 7.33 - 7.21 ( m , 2 H )、 7.07 - 6.95 ( m , 1 H )、 5.26 - 5.10 ( m , 1 H )、 4.48 - 4.27 ( m , 1 H )、 3.93 - 3.79 ( m , 1 H )、 3.79 - 3.67 ( m , 1 H )、 2.88 - 2.74 ( m , 1 H )、 2.20 - 2.01 ( m , 1 H )、 1.54 - 1.37 ( m , 16 H )、 1.04 - 0.85 ( m , 2 H )、 0.73 - 0.68 ( m , 2 H )

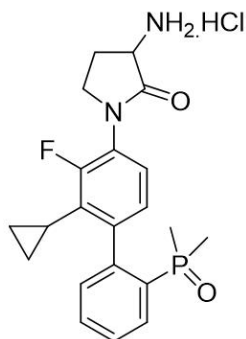
10

## 【 0 1 8 3 】

中間体 2 4 : 3 - アミノ - 1 - ( 2 - シクロプロピル - 2 ' - ( ジメチルホスホリル ) - 3 - フルオロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) ピロリジン - 2 - オン・塩酸塩

20

## 【 化 4 4 】



30

## 【 0 1 8 4 】

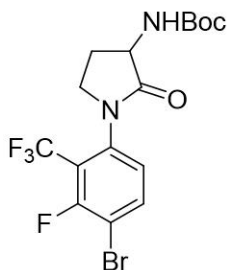
中間体 2 3 ( 0 . 3 3 g、 0 . 6 8 ミリモル ) の、室温でのアルゴン雰囲気下にある 1 , 4 - ジオキサン ( 1 m L ) 中の氷冷した溶液に、 1 , 4 - ジオキサン中 4 M  $HCl$  ( 3 . 0 m L、 1 2 ミリモル ) を添加し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、ガム状の固体を得た。該粗生成物を石油エーテル ( 1 0 m L  $\times$  2 ) でトリチュレートし、乾燥させて中間体 2 4 ( 0 . 2 6 m g、 0 . 6 7 ミリモル、収率 9 9 % ) を褐色のガム状の固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 387.1 [  $M+H$  ]<sup>+</sup>

## 【 0 1 8 5 】

中間体 2 5 : tert-ブチル ( 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) カルバメート

40

## 【 化 4 5 】



50

## 【0186】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (0.70 g、2.7 ミリモル) の、0 での窒素下にある、Acn (10 mL) 中の撹拌した溶液に、 $K_3PO_4$  (0.58 g、2.7 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 2,4 - ジブロモブタノイルクロリド (0.29 mL、2.2 ミリモル) で処理し、2 時間撹拌した。次に、 $K_2CO_3$  (1.1 g、8.1 ミリモル) を添加し、反応混合物を 16 時間撹拌した。該混合物をセライトパッドを通して濾過し、該パッドを Acn (15 mL x 2) で洗浄した。濾液を一部蒸発させ、アンモニア (水溶液) (10 mL、462 ミリモル) を添加した。該混合物を 40 で 16 時間撹拌し、ついで EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。有機物を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、蒸発させて該粗 3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン (0.88 g、2.6 ミリモル、収率 95%) を得、それをさらに何ら精製することなく次の工程にて用いた。

10

## 【0187】

該粗 3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 2 - オンの、室温でのアルゴン雰囲気下にある、DCM (15 mL) 中の撹拌した溶液に、TEA (3.7 mL、26 ミリモル) および (Boc)<sub>2</sub>O (3.4 mL、15 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 6 時間撹拌し、次に  $NH_4Cl$  飽和水溶液 (20 mL) でクエンチさせ、EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (30% EtOAc - 石油エーテル) を介して精製し、中間体 25 (4.8 g、11 ミリモル、収率 82%) を黄色がかったガム状の固体として得た。MS (ESI) m/z : 442.8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.02 (br d, J = 8.7 Hz, 1H)、5.23 - 5.05 (m, 1H)、4.43 - 4.23 (m, 1H)、3.80 - 3.53 (m, 2H)、2.89 - 2.68 (m, 1H)、2.21 - 2.03 (m, 1H)、1.47 (s, 9H)

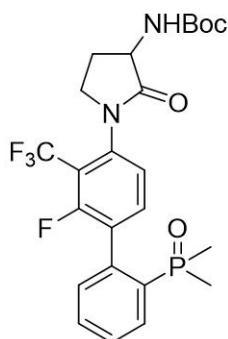
20

## 【0188】

中間体 26 : tert-ブチル (1 - (2' - (ジメチルホスホリル) - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバメート

30

## 【化 46】



40

## 【0189】

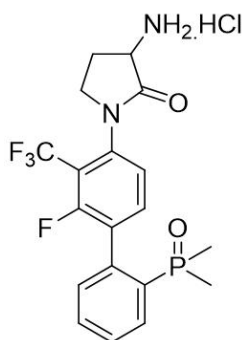
中間体 25 (0.60 g、1.4 ミリモル) の室温での 1,4 - ジオキサン (10 mL) 中溶液に、(2 - ブロモフェニル) ジメチルホスフィンオキシド (0.41 mg、1.8 ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ(1,3,2 - ジオキサボロラン) (0.52 g、2.0 ミリモル)、および  $K_2CO_3$  (0.56 mg、4.1 ミリモル) を添加した。該反応混合物を窒素で 5 分間にわたってパージし、ついで  $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$  (56 mg、0.070 ミリモル) を充填した。該反応混合物を窒素で 3 分間にわたって再びパージし、100 で 16 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セラ

50

イトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー（EtOAc / 石油エーテル）に付して精製し、中間体 26（0.30 g、0.58 ミリモル、収率 43%）を橙色の固体として得た。MS（ESI） $m/z$  : 515.1

【0190】

中間体 27 : 3 - アミノ - 1 - (2' - (ジメチルホスホリル) - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) ピロリジン - 2 - オン・塩酸塩  
【化 47】



10

【0191】

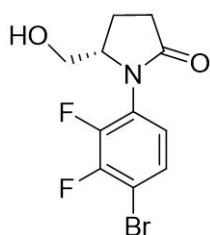
中間体 26（0.30 g、0.58 ミリモル）の、室温でのアルゴン雰囲気下にある、1,4 - ジオキサン（5 mL）中の氷冷した溶液に、1,4 - ジオキサン中 4 M HCl（5 mL）を添加し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。固体を石油エーテル（10 mL x 2）でトリチュレートし、乾燥させて中間体 27（0.20 g、0.48 ミリモル、収率 83%）を褐色のガム状の固体として得た。MS（ESI） $m/z$  : 415.1 [M + H]<sup>+</sup>

20

【0192】

中間体 28 : (S) - 1 - (4 - ブロモ - 2,3 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン

【化 48】



30

【0193】

(S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン（1.0 g、8.7 ミリモル）の室温での 1,4 - ジオキサン（15 mL）中溶液に、1,4 - ジブromo - 2,3 - ジフルオロベンゼン（2.4 g、8.7 ミリモル）、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（3.7 g、17 ミリモル）、および N,N' - ジメチルエチレンジアミン（0.15 g、1.7 ミリモル）を添加した。該反応混合物を窒素で 5 分間にわたってバージし、次にヨウ化銅（I）（0.17 g、0.87 ミリモル）を充填した。該反応混合物を窒素で 3 分間にわたって再びバージし、95 ° で 12 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗化合物をカラムクロマトグラフィー（3% MeOH / CHCl<sub>3</sub>）に付して精製し、中間体 28（0.80 g、2.6 ミリモル、収率 30%）を黄色がかった固体として得た。MS（ESI） $m/z$  : 305.9 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>） = 7.59（ddd, J = 8.8、7.0、2.3 Hz, 1H）、7.24（ddd, J = 9.0、7.0、2.0 Hz, 1H）、4.80（t, J = 5.0 Hz, 1H）、4.20 - 4.04（m, 1H）、3.37（dd, J = 5.0、4.0 Hz, 2H）、2.56 - 2.45（m, 1H）、2.43 - 2.35（m, 1H）、2.25 - 2.18（m, 1H）

40

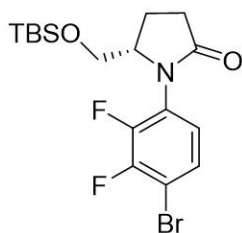
50

)、2.07 - 1.95 (m, 1H)

【0194】

中間体29：(S)-1-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン

【化49】



10

【0195】

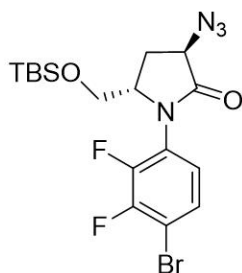
中間体28(0.80g、2.6ミリモル)の、室温でのアルゴン雰囲気下にある、DCM(10mL)中の撹拌した溶液に、TEA(0.55mL、3.9ミリモル)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.43g、2.9ミリモル)を添加した。該反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(20mL)でクエンチさせ、DCM(20mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/石油エーテル)を介して精製し、中間体29(0.85g、2.0ミリモル、収率77%)を白色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 420.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.35(m, 1H)、7.15 - 7.05(m, 1H)、4.24 - 4.17(m, 1H)、3.62 - 3.49(m, 2H)、2.69 - 2.63(m, 1H)、2.54 - 2.50(m, 1H)、2.41 - 2.26(m, 1H)、2.14 - 2.03(m, 1H)、0.84(s, 9H)、-0.02(s, 3H)、-0.05(s, 3H)

20

【0196】

中間体30：(3R,5S)-3-アジド-1-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン

【化50】



30

【0197】

中間体29(1.0g、2.4ミリモル)の-78℃でのTHF(20mL)中の撹拌した溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(1.8mL、3.6ミリモル)を添加し、撹拌を30分間続けた。次に、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド(1.0g、3.3ミリモル)のTHF(5mL)中溶液を該混合物にカニューレで挿入し、該混合物を4時間撹拌した。次に、該反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(2mL)でクエンチさせ、室温まで徐々に加温させた。該反応混合物をEtOAc(40mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(10mL×2)およびブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗残渣をカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/石油エーテル、40gカラム)に付して精製し、中間体30(0.85g、1.8ミリモル、収率77%)を橙色の固体として得た。MS(ESI)m/z: 461.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.65(ddd, J = 9.0, 7.0, 2.0

40

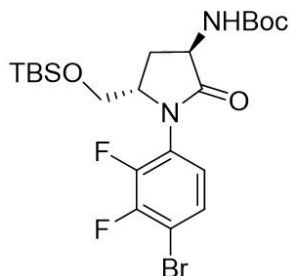
50

H z , 1 H )、7.36 - 7.28 ( m , 1 H )、4.72 - 4.64 ( m , 1 H )、4.33 - 4.24 ( m , 1 H )、3.63 - 3.52 ( m , 2 H )、2.48 - 2.28 ( m , 1 H )、2.14 ( d t , J = 13.3、8.7 H z , 1 H )、0.91 - 0.66 ( m , 9 H )、- 0.06 ( s , 3 H )、- 0.08 ( s , 3 H )

【0198】

中間体31：tert-ブチル ((3R,5S)-1-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

【化51】



10

【0199】

中間体30 (0.85 g、1.8ミリモル)のTHF (8 mL)中の撹拌した溶液に、トリフェニルホスフィン (0.73 g、2.8ミリモル)およびH<sub>2</sub>O (0.8 mL)を添加した。該反応混合物を室温で3時間撹拌し、65℃で6時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、さらに精製することなく次の工程にて用いた。粗(5S)-3-アミノ-1-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オンの、室温でのアルゴン雰囲気下にある、DCM (5 mL)中の撹拌した溶液に、Boc無水物 (0.84 mL、3.6ミリモル)およびTEA (0.75 mL、5.4ミリモル)を添加した。該反応混合物を室温で2時間撹拌した。次に、該反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液 (15 mL)でクエンチさせ、CHCl<sub>3</sub> (20 mL x 2)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc / 石油エーテル)を介して精製し、中間体31 (0.80 g、1.5ミリモル、収率83%)を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 535.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) = 7.41 - 7.32 (m, 1 H)、7.15 - 7.01 (m, 1 H)、5.02 - 5.22 (m, 1 H)、4.73 - 4.61 (m, 1 H)、4.52 - 4.43 (m, 1 H)、4.21 - 4.10 (m, 1 H)、3.61 - 3.52 (m, 1 H)、2.63 - 2.51 (m, 1 H)、2.35 - 2.31 (m, 1 H)、1.43 (s, 9 H)、0.84 (s, 9 H)、- 0.06 (s, 3 H)、- 0.08 (s, 3 H)

20

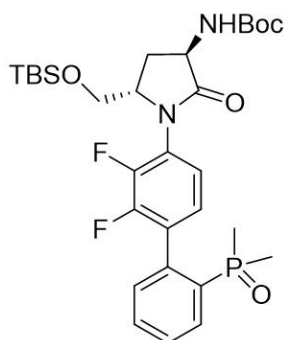
30

【0200】

中間体32：tert-ブチル ((3R,5S)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(2'-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

40

【化52】



50

## 【0201】

中間体31(0.80g、1.49ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)中の攪拌した溶液に、(2-ブロモフェニル)ジメチルホスフィンオキシド(0.52g、2.2ミリモル)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.1g、4.5ミリモル)、および $K_2CO_3$ (0.42mg、3.0ミリモル)を添加した。該反応混合物を5分間にわたってアルゴンでパージし、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ アダクト(0.13mg、0.15ミリモル)を充填した。反応混合物を窒素で3分間にわたって再びパージし、100℃で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー( $MeOH/CHCl_3$ )に付して精製し、中間体32(0.40g、0.66ミリモル、収率44%)を褐色の固体として得た。MS(E SI)  $m/z$ : 609.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$ ) = 8.01 - 7.97(m, 1H)、7.85 - 7.81(m, 1H)、7.80 - 7.64(m, 2H)、7.59 - 7.27(m, 3H)、4.66 - 4.56(m, 1H)、4.42 - 4.33(m, 1H)、3.76 - 3.55(m, 2H)、2.46 - 2.28(m, 2H)、1.54 - 1.39(m, 15H)、0.84(s, 9H)、0.06(s, 3H)、-0.08(s, 3H)

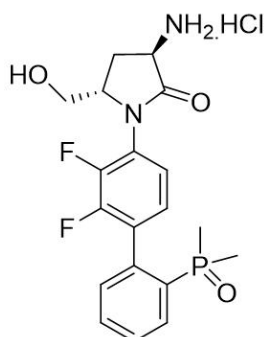
10

## 【0202】

中間体33: (3R,5S)-3-アミノ-1-(2'-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジフルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン・塩酸塩

20

## 【化53】



30

## 【0203】

中間体32(0.40g、0.66ミリモル)の、室温でのアルゴン雰囲気下にある、1,4-ジオキサン(1mL)中の氷冷した溶液に、1,4-ジオキサン中4M HCl(2.5mL、10ミリモル)を添加し、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、そのガム状の固体をEtOAc(10mL×2)でさらにトリチュレートし、乾燥させて中間体33(0.22g、0.56ミリモル、収率85%)を褐色の固体として得た。MS(E SI)  $m/z$ : 395.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$ ) = 7.97 - 7.88(m, 1H)、7.82 - 7.72(m, 1H)、7.69 - 7.47(m, 2H)、7.43 - 7.25(m, 2H)、4.35 - 4.29(m, 2H)、4.11 - 3.86(m, 4H)、3.55 - 3.34(m, 2H)、2.48 - 2.27(m, 2H)、1.52(brd,  $J = 13.1$  Hz, 6H)

40

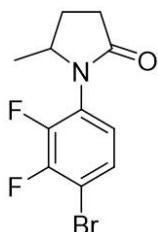
## 【0204】

中間体34: 1-(4-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-メチルピロリジン-2-オン

50



## 【化 5 4】



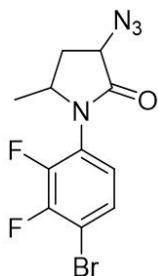
## 【 0 2 0 5】

ラセミ体の 5 - メチルピロリジン - 2 - オン ( 1.0 g、10 ミリモル ) の室温での 1, 4 - ジオキサン ( 10 mL ) 中溶液に、1, 4 - ジブromo - 2, 3 - ジフルオロベンゼン ( 3.3 g、12 ミリモル )、 $K_3PO_4$  ( 4.3 g、20 ミリモル ) および N,N' - ジメチルエチレンジアミン ( 0.18 g、2.0 ミリモル ) を添加した。該反応混合物を窒素で 5 分間にわたってパージし、次にヨウ化銅 ( I ) ( 0.19 g、1.0 ミリモル ) を充填した。該反応混合物を窒素で 3 分間にわたって再びパージし、80 で 6 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc ) に付して精製し、中間体 34 ( 0.90 g、3.1 ミリモル、収率 31% ) を褐色の液体として得た。MS (ESI) m/z : 291.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) = 7.38 - 7.01 (m, 1H)、6.99 - 6.96 (m, 1H)、4.24 - 4.20 (m, 1H)、2.62 - 2.51 (m, 2H)、2.50 - 2.38 (m, 1H)、1.81 - 1.76 (m, 1H)、1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

## 【 0 2 0 6】

中間体 35 : 3 - アジド - 1 - ( 4 - ブromo - 2, 3 - ジフルオロフェニル ) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン

## 【化 5 5】



## 【 0 2 0 7】

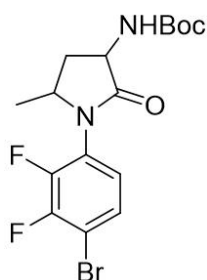
中間体 34 ( 0.20 g、0.69 ミリモル ) の - 78 での THF ( 3 mL ) 中の撹拌した溶液に、リチウムジイソプロピルアミド ( 0.69 mL、1.4 ミリモル ) を添加し、撹拌を 40 分間続けた。次に、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド ( 0.26 g、0.83 ミリモル ) の THF ( 2 mL ) 中溶液をカニューレで該混合物中に挿入し、該混合物を 4 時間撹拌した。次に該混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 ( 10 mL ) でクエンチさせ、室温まで徐々に加温させ、EtOAc ( 20 mL x 2 ) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン ( 15 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( 12% EtOAc / 石油エーテル ) に付して精製し、中間体 35 ( 0.10 g、0.21 ミリモル、収率 31% ) を橙色の固体として得た。MS (ESI) m/z : 331.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) = 7.40 - 7.36 (m, 1H)、7.04 - 6.98 (m, 1H)、4.36 - 4.31 (m, 1H)、4.26 - 4.21 (m, 1H)、2.32 - 2.26 (m, 1H)、2.14 - 2.043 (m, 1H)、1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

## 【 0 2 0 8】

中間体 36 : tert-ブチル ( 1 - ( 4 - ブromo - 2, 3 - ジフルオロフェニル ) - 5 - メチ

ル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバメート

【化 5 6】



10

【0209】

3 - アジド - 1 - (4 - ブロモ - 2,3 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン (1.5 g、4.5 ミリモル) の THF (21 mL) 中の撹拌した溶液に、トリフェニルホスフィン (2.4 g、9.1 ミリモル) および水 (3 mL) を添加した。該反応混合物を室温で 30 分間撹拌し、65 で 5 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、該粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

【0210】

該粗 3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモ - 2,3 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オンの、室温でのアルゴン雰囲気下にある、DCM (20 mL) 中の撹拌した溶液に、TEA (0.82 mL、5.9 ミリモル) および Boc 無水物 (1.4 mL、5.9 ミリモル) を添加した。該反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。次に、該反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (25 mL) でクエンチさせ、CHCl<sub>3</sub> (30 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / 石油エーテル) を介して精製し、中間体 36 (1.3 g、3.2 ミリモル、収率 82%) を褐色の固体として得た。MS (ESI) m/z: 405.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.39 - 7.26 (m, 1H)、7.0 - 6.99 (m, 1H)、5.29 - 5.07 (m, 1H)、4.58 - 4.31 (m, 1H)、4.30 - 4.13 (m, 1H)、2.51 - 2.04 (m, 1H)、1.81 - 1.76 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、1.30 - 1.15 (m, 3H); (ジアステレオマー混合物)

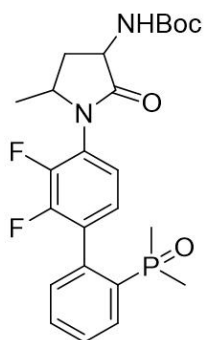
20

30

【0211】

中間体 37: tert-ブチル (1 - (2' - (ジメチルホスホリル) - 2,3 - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバメート

【化 5 7】



40

【0212】

中間体 36 (1.0 g、2.5 ミリモル) の 1,4 - ジオキサン (15 mL) 中の撹拌した溶液に、(2 - ブロモフェニル) ジメチルホスフィンオキシド (0.58 g、2.5 ミリモル)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.9 g、7.4 ミリモル) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 g、7.4 ミリモル) を添加した。該反応混合物を窒素で 5 分間にわたってパージし、Pd

50

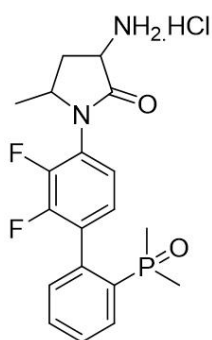
$\text{C1}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  アダクツ (0.20 g、0.25 ミリモル) を充填した。該反応混合物を窒素で3分間にわたって再びパージし、110 で15時間加熱した。該混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{MeOH}/\text{CDCl}_3$ ) に付して精製し、中間体37 (0.70 g、1.5 ミリモル、収率59%) を褐色の固体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 479.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) = 7.78 - 7.73 (m, 1H)、7.62 - 7.51 (m, 3H)、7.37 - 7.28 (m, 1H)、7.23 - 7.18 (m, 1H)、5.31 - 5.11 (m, 1H)、4.59 - 4.24 (m, 2H)、2.58 - 2.32 (m, 1H)、1.77 - 1.74 (m, 3H)、1.65 - 1.49 (m, 13H)、1.30 - 1.23 (m, 3H); (ジアステレオマー混合物)

10

【0213】

中間体38: 3 - アミノ - 1 - (2' - (ジメチルホスホリル) - 2,3 - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - オン・塩酸塩

【化58】



20

【0214】

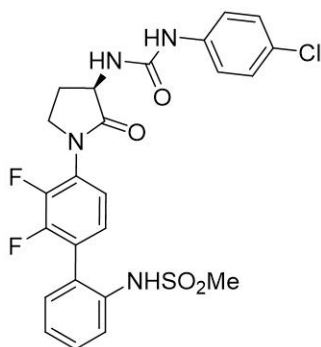
中間体37 (0.70 g、1.5 ミリモル) の、アルゴン雰囲気下にある、1,4 - ジオキサン (5 mL) 中の氷冷した溶液に、1,4 - ジオキサン中 4 M  $\text{HCl}$  (7.3 mL、29 ミリモル) を添加し、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて中間体38 (0.50 g、1.2 ミリモル、収率82%) を褐色の液体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 379.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) = 7.78 - 7.73 (m, 1H)、7.62 - 7.51 (m, 3H)、7.37 - 7.28 (m, 1H)、7.23 - 7.18 (m, 1H)、5.38 - 4.98 (m, 3H)、4.59 - 4.42 (m, 2H)、2.58 - 2.29 (m, 1H)、1.71 - 1.63 (m, 3H)、1.55 - 1.49 (m, 4H)、1.30 - 1.23 (m, 3H)

30

【0215】

実施例1: (R) - N - (4' - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) ウレイド) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2',3' - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) メタンサルホンアミド

【化59】



40

【0216】

50

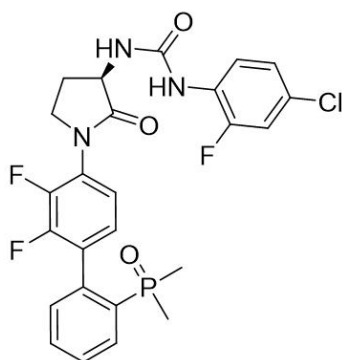
中間体 5 ( 50 mg、0.12 ミリモル ) の、室温での窒素雰囲気下にある、DCE ( 2 mL ) 中の撹拌した溶液に、DIPEA ( 0.084 mL、0.48 ミリモル )、および 1 - クロロ - 4 - イソシアナトベンゼン ( 22.0 mg、0.144 ミリモル ) を連続して添加した。得られた反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチさせ、EtOAc で抽出した。有機層を氷冷水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗化合物を逆相クロマトグラフィーに、つづいてキラル HPLC に付して精製し、実施例 1 ( 16 mg、0.028 ミリモル、24% ) を得た。RT = 1.732 分、94.2%、( 方法 C ) ; MS ( ESI ) m/z : 535.1 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.17 ( s, 1H )、8.87 ( s, 1H )、7.96 ( s, 1H )、7.58 - 7.29 ( m, 10H )、4.64 - 4.48 ( m, 1H )、3.96 - 3.82 ( m, 1H )、3.81 - 3.66 ( m, 1H )、2.74 ( s, 3H )、2.59 - 2.55 ( m, 1H )、2.20 - 2.07 ( m, 1H )

10

## 【 0 2 1 7 】

実施例 25 : ( R ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 - ( 2' - (ジメチルホスホリル) - 2,3 - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) 尿素

## 【 化 6 0 】



20

## 【 0 2 1 8 】

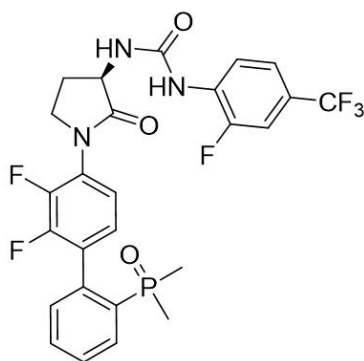
DIPEA ( 61 mL、350 ミリモル ) を、中間体 10 ( 28 g、70 ミリモル ) の DCE ( 560 mL ) 中溶液に、0 でゆっくりと添加した。2 分間撹拌した後、中間体 11 ( 17 g、63 ミリモル ) を加え、該反応混合物をゆっくりと 50 に加熱し、12 時間撹拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、該粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 5% MeOH / DCM ) を介して精製した。該生成物を分取 HPLC に付して精製し、水で洗浄し、乾燥させて実施例 25 ( 29 g、54 ミリモル、収率 78% ) を白色の固体として得た。

30

## 【 0 2 1 9 】

実施例 57 : ( R ) - 1 - ( 1 - ( 2' - (ジメチルホスホリル) - 2,3 - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル ) 尿素

## 【 化 6 1 】



40

50

## 【 0 2 2 0 】

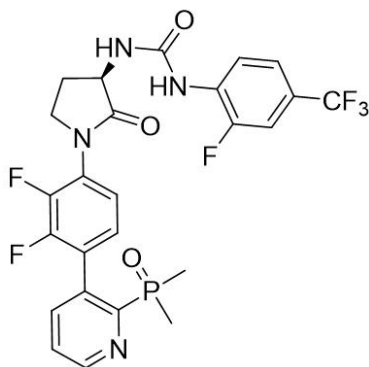
D I E A ( 5.5 m L、6.2 ミリモル ) を、中間体 1 0 ( 2.5 g、6.2 ミリモル ) の D C E ( 7 0 m L ) 中溶液に、0 でゆっくりと添加した。2 分間攪拌した後、中間体 1 2 ( 1.7 g、5.6 ミリモル ) を加え、該反応混合物を 5 0 までゆっくりと加熱し、8 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、該粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 6.5 % M e O H / D C M ) を介して精製した。該生成物を分取 H P L C に付して精製し、水で洗浄し、乾燥させて実施例 5 7 ( 2.2 g、3.9 ミリモル、収率 6 2 % ) を白色の固体として得た。

## 【 0 2 2 1 】

実施例 7 3 : ( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - ( ジメチルホスホリル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2,3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

10

## 【 化 6 2 】



20

## 【 0 2 2 2 】

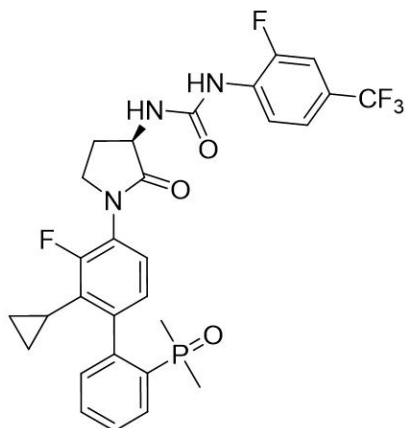
中間体 1 4 ( 1 3 g、2 4 ミリモル ) および中間体 1 5 ( 5.6 g、2 4 ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン ( 2 6 0 m L ) および水 ( 2 6 m L ) 中溶液に、リン酸カリウム ( 1 0 g、4 8 ミリモル ) および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) · C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2.0 g、2.4 ミリモル ) を添加した。該反応混合物を 3 0 分間攪拌し、1 1 0 までゆっくりと昇温させ、1 2 時間攪拌した。該混合物をセライトを通して濾過し、プラグを E t O A c で洗浄した。濾液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗化合物をカラムクロマトグラフィー ( 2 % M e O H / D C M ) を介して精製し、実施例 7 3 ( 9.1 g、1 6 ミリモル、収率 6 6 % ) を得た。

30

## 【 0 2 2 3 】

実施例 8 9 : ( R ) - 1 - ( 1 - ( 2 - シクロプロピル - 2 ' - ( ジメチルホスホリル ) - 3 - フルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【 化 6 3 】



40

50

## 【 0 2 2 4 】

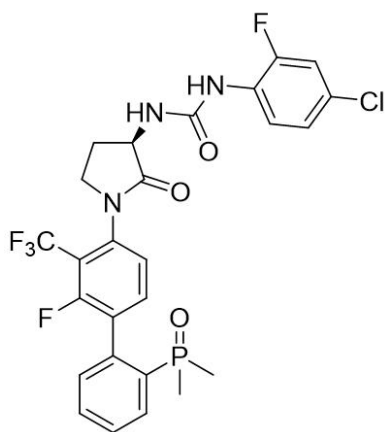
中間体 2 4 ( 0 . 1 3 g、0 . 3 4 ミリモル ) の、室温でのアルゴン雰囲気下にある、D M F ( 2 m L ) 中の氷冷した懸濁液に、D I E A ( 0 . 1 8 m L、1 . 0 ミリモル ) および中間体 1 2 ( 0 . 1 2 g、0 . 4 1 ミリモル ) を添加した。次に、得られた溶液を 5 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該粗生成物を逆相クロマトグラフィーに、つづいてキラル H P L C に付して精製し、実施例 8 9 ( 0 . 0 7 g、0 . 1 2 ミリモル、収率 3 3 % ) を得た。

## 【 0 2 2 5 】

実施例 9 1 : ( R ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 - ( 2 ' - ( ジメチルホスホリル ) - 2 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) 尿素

10

## 【 化 6 4 】



20

## 【 0 2 2 6 】

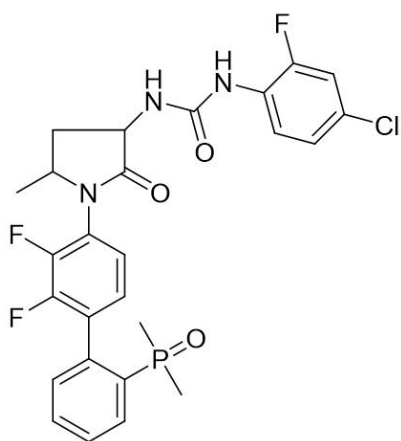
中間体 2 7 ( 0 . 0 8 0 g、0 . 1 8 ミリモル ) の、室温でのアルゴン雰囲気下にある、D C E ( 2 m L ) 中の氷冷した懸濁液に、D I E A ( 0 . 0 6 m L、0 . 3 6 ミリモル ) および中間体 1 1 ( 0 . 0 6 0 g、0 . 2 1 ミリモル ) を添加した。次に、得られた溶液を 5 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該粗生成物を逆相クロマトグラフィーに、つづいてキラル H P L C に付して精製し、実施例 9 1 ( 0 . 0 6 0 g、0 . 1 1 ミリモル、収率 6 0 % ) を白色の固体として得た。

30

## 【 0 2 2 7 】

実施例 1 0 9 : 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 - ( 2 ' - ( ジメチルホスホリル ) - 2 , 3 - ジフルオロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) - 5 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル ) 尿素

## 【 化 6 5 】



40

## 【 0 2 2 8 】

50

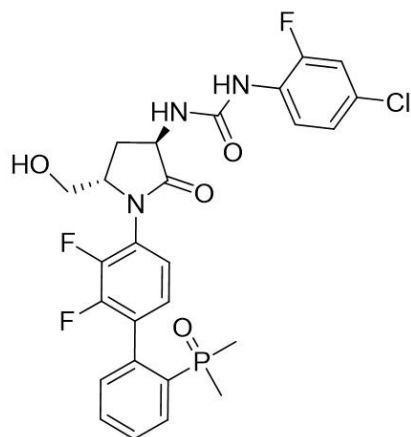
中間体 38 (0.20 g、0.48 ミリモル) の、室温でのアルゴン雰囲気下にある、DCE (10 mL) 中の氷冷した懸濁液に、DIEA (0.34 mL、1.9 ミリモル) および中間体 11 (73 mg、0.25 ミリモル) を添加した。次に、得られた溶液を 50 で 3 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該粗生成物を逆相クロマトグラフィーに、つづいてキラル HPLC に付して精製し、実施例 109 (0.02 g、0.04 ミリモル、収率 8.3 %) を白色の固体として得た。

【0229】

実施例 112 : 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ((3R,5S) - 1 - (2' - (ジメチルホスホリル) - 2,3 - ジフルオロ - [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) 尿素

10

【化 66】



20

【0230】

中間体 22 (0.11 g、0.28 ミリモル) の、室温でのアルゴン雰囲気下にある、DMF (2 mL) 中の氷冷した懸濁液に、DIEA (0.15 mL、0.84 ミリモル) および中間体 11 (0.11 g、0.42 ミリモル) を添加した。次に、得られた溶液を 50 で 3 時間加熱した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、該粗生成物を逆相クロマトグラフィーに、つづいてキラル HPLC に付して精製し、実施例 112 (0.05 g、0.08 ミリモル、収率 29 %) を得た。

30

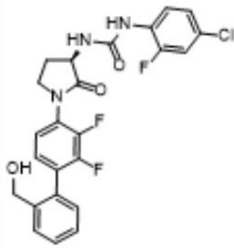
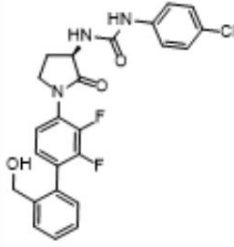
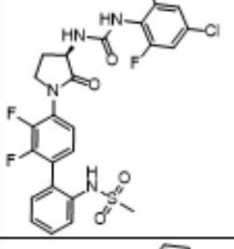
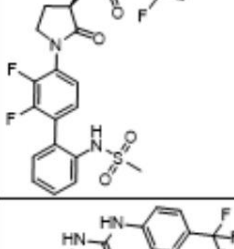
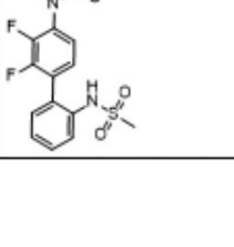
【0231】

表 1 にて列挙される次の実施例は、実施例 1、25、57、73、89、91、109、および 112 において上記されるのと同じ操作を用いて製造された。

40

50

【表 8】

| Ex | 構造  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup>                 | HPLC<br>方法<br>RT (分)<br>& 純度 | <sup>1</sup> H NMR  |
|----|---|--|------------------------------|---|
| 2  |    | 490.1                                      | 方法 D,<br>RT=1.75 分,<br>99.3% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.64 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.08 (m, 4H), 5.16 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H). |
| 3  |    | 472.1                                      | 方法 D,<br>RT=1.89 分,<br>98.9% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.86 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 5H), 7.34 - 7.14 (m, 4H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.55 (dt, J=10.1, 8.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H). |
| 4  |   | 588.2<br>(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> | 方法 D,<br>RT=1.66 分,<br>95.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 1H).  |
| 5  |  | 553.1                                      | 方法 C,<br>RT=1.79 分,<br>96.8% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.18 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.29 (m, 6H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H).   |
| 6  |  | 569.1                                      | 方法 C,<br>RT=1.86 分,<br>97.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 4H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 1H).             |

10

20

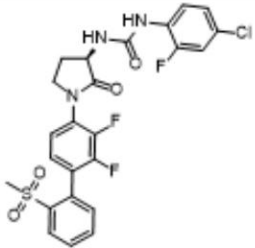
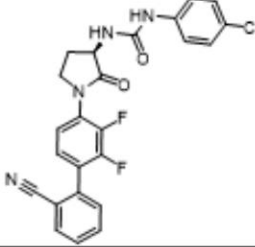
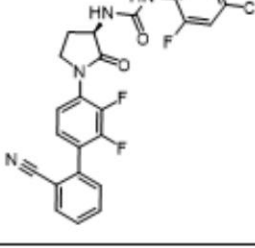
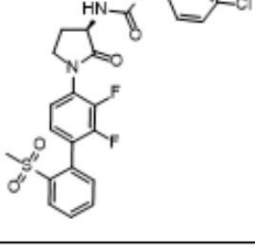
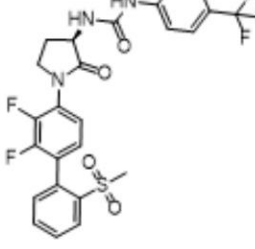
30

40

50



【表 9】

|    |   |       |                              |  |
|----|---|-------|------------------------------|--|
| 7  |    | 538.2 | 方法 D,<br>RT=1.75 分,<br>95.9% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.65 (s, 1H), 8.23 - 8.05 (m, 2H),<br>7.91 - 7.68 (m, 2H), 7.51(d, J=7.3 Hz,<br>1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.25<br>(m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 4.63 -<br>4.48(m, 1H), 3.94- 3.87 (m, 1H), 3.83<br>- 3.69 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.63 -<br>2.54 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H).  |
| 8  |    | 467.2 | 方法 D,<br>RT=1.85 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.88 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.1 Hz,<br>1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.79 - 7.63<br>(m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.49 -<br>7.37 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H),<br>6.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.51<br>(m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.87 -<br>3.73 (m, 1H), 2.58 (br. s., 1H), 2.18 -<br>2.11 (m, 1H).                               |
| 9  |   | 485.1 | 方法 D,<br>RT=1.91 分,<br>96.8% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.65 (s, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H),<br>8.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m,<br>1H), 7.78 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.49<br>(m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (d,<br>J=7.6Hz, 2H), 4.64 - 4.52 (m, 1H),<br>3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m,<br>1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.18- 2.00<br>(m, 1H).                               |
| 10 |  | 520.1 | 方法 D,<br>RT=1.69 分,<br>99.1% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.88 (s, 1H), 8.15 (dd, J=7.7, 1.3<br>Hz, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 2H), 7.52 (dd,<br>J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m,<br>3H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 6.74 (d,<br>J=7.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H),<br>3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m,<br>1H), 3.06 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m,<br>1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H).                        |
| 11 |  | 554.2 | 方法 D,<br>RT=1.81 分,<br>97.1% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.18 (s, 1H), 8.15 (dd, J=7.8, 1.5<br>Hz, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 7.70 -<br>7.55 (m, 4H), 7.52 (dd, J=7.5, 1.3 Hz,<br>1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.36 -<br>7.25 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.3 Hz, 1H),<br>4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m,<br>1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.06 (s, 3H),<br>2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.16-2.11 (m,<br>1H). |

10

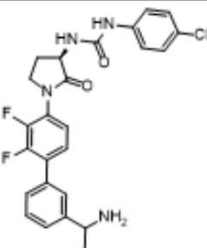
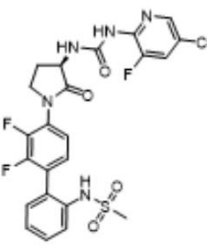
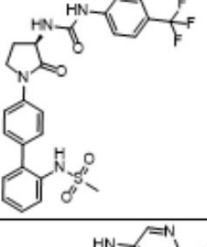
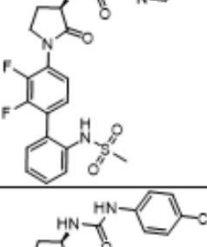
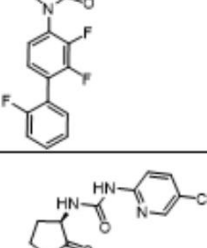
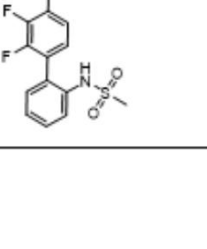
20

30

40

50

【表 10】

|    |   |       |                              |   |
|----|---|-------|------------------------------|---|
| 12 |    | 485.2 | 方法 D,<br>RT=1.50 分,<br>96.9% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.94 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 7H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.60 - 3.20 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.6 Hz, 3H).                              |
| 13 |    | 554.1 | 方法 D,<br>RT=1.67 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.40 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.77 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 7.20 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H).                             |
| 14 |    | 533.2 | 方法 C,<br>RT=2.07 分,<br>99.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.19 (s, 1H), 8.96 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 4H), 6.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H).   |
| 15 |  | 537.2 | 方法 D,<br>RT=1.54 分,<br>99.7% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.71 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H).   |
| 16 |  | 460.1 | 方法 D,<br>RT=2.00 分,<br>92.1% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.88 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 1H).   |
| 17 |  | 536.1 | 方法 D,<br>RT=1.66 分,<br>99.7% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.43 (s, 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.23 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.20 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H). |

10

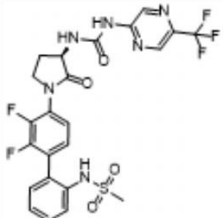
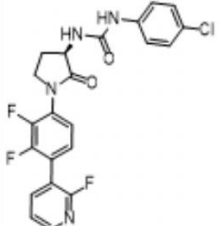
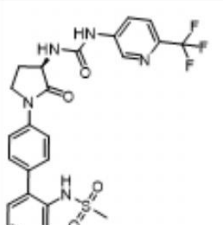
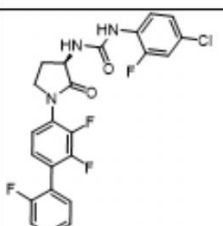
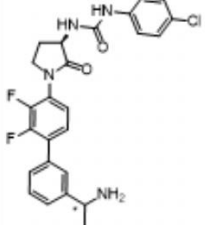
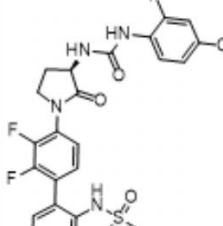
20

30

40

50

【表 1 1】

|    |   |       |                               |   |
|----|---|-------|-------------------------------|---|
| 18 |    | 571.2 | 方法 D,<br>RT=1.68 分,<br>100%   | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =10.13 (s, 1H), 9.12 (br. s., 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (d, $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H).                                |
| 19 |    | 461.1 | 方法 D,<br>RT=1.73 分,<br>96.8%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.88 (s, 1H), 8.38 (d, $J$ =4.6 Hz, 1H), 8.16 (t, $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, $J$ =6.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.30 (d, $J$ =9.0 Hz, 2H), 6.74 (d, $J$ =7.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 1H).     |
| 20 |    | 534.2 | 方法 D,<br>RT=1.63 分,<br>98.8 % | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =9.43 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, $J$ =2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J$ =8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.71 (m, 3H), 7.52 (d, $J$ =8.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 4H), 6.99 (d, $J$ =7.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H) 2.15 - 2.02 (m, 1H). |
| 21 |   | 478.1 | 方法 D,<br>RT=2.05 分,<br>100%   | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.65 (d, $J$ =2.2 Hz, 1H), 8.16 (t, $J$ =8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H).  |
| 22 |  | 485.2 | 方法 D,<br>RT=1.55 分,<br>100%   | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 7H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.84 (d, $J$ =7.3 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.14 (q, $J$ =6.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.34 (d, $J$ =6.6 Hz, 3H).                                      |
| 23 |  | 554.2 | 方法 D,<br>RT=1.46 分,<br>94.8%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.83 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.16 (t, $J$ =8.9 Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 4H), 6.65 (br. s., 1H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (t, $J$ =8.7 Hz, 1H), 2.95 (br. s., 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 1H).     |

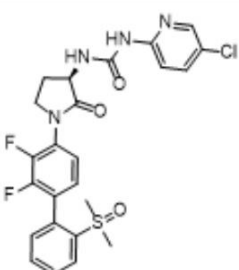
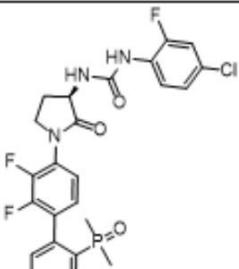
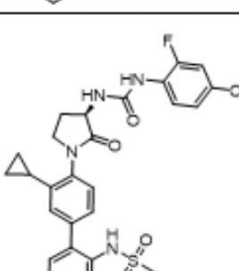
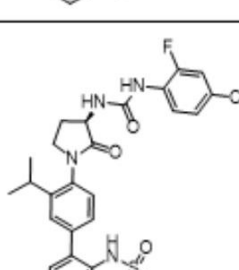
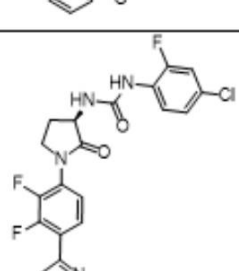
10

20

30

40

【表 1 2】

|    |   |       |                               |  |
|----|---|-------|-------------------------------|--|
| 24 |    | 521.1 | 方法 D,<br>RT=1.62 分,<br>99.7%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>9.47 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.7 Hz, 1H),<br>8.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.89<br>(m, 1H), 7.88 - 7.72 (m, 3H), 7.65 (d,<br>J=9.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H),<br>7.43 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.0<br>Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 3.97 -<br>3.87 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H),<br>3.06 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.20<br>- 2.10 (m, 1H).                 |
| 25 |    | 536.2 | 方法 D,<br>RT=1.476 分,<br>98.6% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.64 (br. s., 1H), 8.16 (t, J=9.0 Hz,<br>1H), 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.69 - 7.57<br>(m, 2H), 7.43 (dd, J=11.0, 2.5 Hz,<br>1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.23<br>(m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 4.56 (dt,<br>J=9.9, 8.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m,<br>1H), 3.78 (br. t., J=8.8 Hz, 1H), 2.63 -<br>2.54 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H),<br>1.52 (br. d., J=13.1 Hz, 6H). |
| 26 |   | 557.2 | 方法 D,<br>RT=1.89 分,<br>99.7%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.95 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=2.2 Hz,<br>1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.52 -<br>7.24 (m, 7H), 7.23 - 7.13 (m, 2H),<br>7.12 (s, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 3.82<br>(td, J=9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.59<br>(m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.63 - 2.56 (m,<br>1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.95<br>(m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 2H), 0.80 -<br>0.58 (m, 2H).                   |
| 27 |  | 559.2 | 方法 D,<br>RT=1.868 分,<br>99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.01 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.0 Hz,<br>1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.55 (d,<br>J=2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 6H),<br>7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m,<br>2H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.82 - 3.71<br>(m, 1H), 3.56 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.06 -<br>3.02 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.65 - 2.56<br>(m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.31 -<br>1.13 (m, 6H).                    |
| 28 |  | 464.1 | 方法 D,<br>RT=1.732 分,<br>98.6% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.15 (t,<br>J=8.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.4Hz, 1H),<br>7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.49 - 7.28 (m,<br>2H), 7.24 - 7.06 (m, 2H), 6.73 - 6.61<br>(m, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 1H), 3.94 (s,<br>3H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.67<br>(m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.16 -<br>2.01 (m, 1H).  |

10

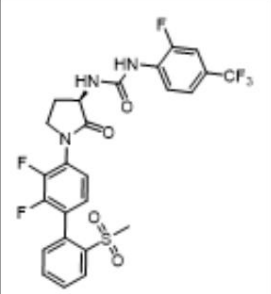
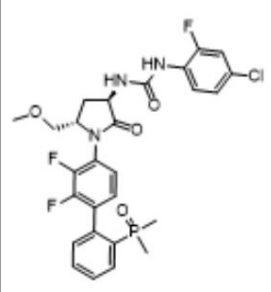
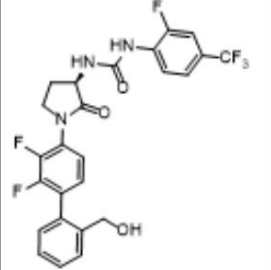
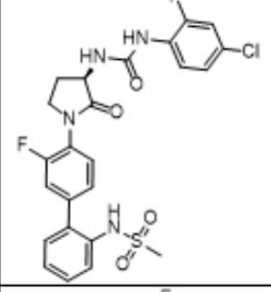
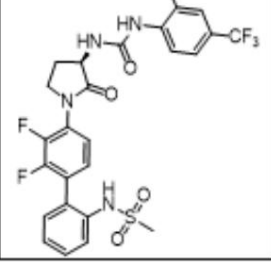
20

30

40

50

【表 1 3】

|    |   |       |                               |   |
|----|---|-------|-------------------------------|---|
| 29 |    | 572.2 | 方法 C,<br>RT=1.887 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.93 (s, 1H), 8.41 (t, J=8.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 7.66 (dd, J=11.5, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 1H).        |
| 30 |    | 580.1 | 方法 C,<br>RT=1.632 分,<br>98.7% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.65 (s, 1H), 8.14 (t, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.61 - 1.40 (m, 6H). |
| 31 |   | 524.2 | 方法 D,<br>RT=1.719 分,<br>99.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 5.16 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.35 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=19.4, 6.7 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H).   |
| 32 |  | 535.2 | 方法 C,<br>RT=1.550 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.11 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 7H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.60 (dd, J=12.0, 8.1 Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H).   |
| 33 |  | 587.2 | 方法 C,<br>RT=1.726 分,<br>98.1% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.12 (br. s., 1H), 8.93 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.41 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (t, J=7.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.78 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H).  |

10

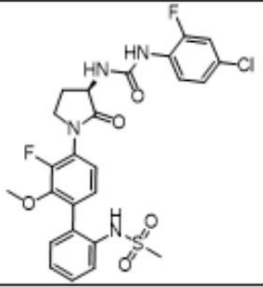
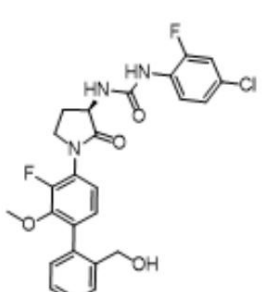
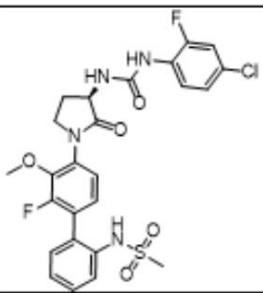
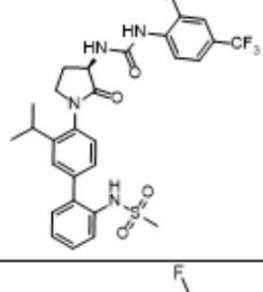
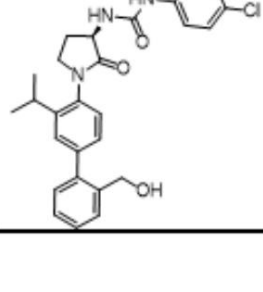
20

30

40

50

【表 1 4】

|    |   |       |                               |  |
|----|---|-------|-------------------------------|--|
| 34 |    | 565.2 | 方法 C,<br>RT=1.606 分,<br>96.7% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.78 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 7.11 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H).   |
| 35 |    | 502.1 | 方法 D,<br>RT=1.634 分,<br>93.3% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 4H), 7.06 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.75 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.59 (dd, J=12.2, 7.3 Hz, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H). |
| 36 |   | 565.1 | 方法 D,<br>RT=1.669 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.15 (m, 5H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (dd, J=9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.69 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (dd, J=11.7, 7.3 Hz, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H).   |
| 37 |  | 593.2 | 方法 C,<br>RT=1.902 分,<br>97.5% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.97 (br. s., 1H), 8.49 - 8.30 (m, 2H), 7.65 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 7H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 6H).  |
| 38 |  | 496.2 | 方法 C,<br>RT=1.863 分,<br>92.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.11 (m, 4H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 6H).  |

10

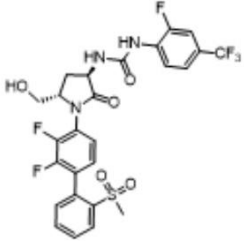
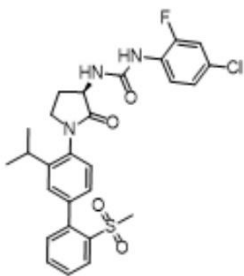
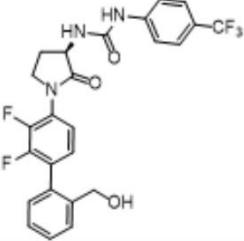
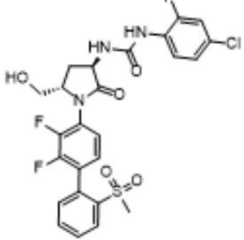
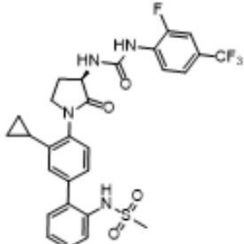
20

30

40

50

【表 1 5】

|    |   |       |                               |   |
|----|---|-------|-------------------------------|---|
| 39 |    | 602.1 | 方法 C,<br>RT=1.731 分,<br>92.6% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.92 (br. s., 1H), 8.41 (t, J=8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (br. d., J=12.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (br. d., J=6.8 Hz, 1H), 5.13 (br. d., J=1.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.57 - 2.24 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H).           |
| 40 |    | 544.2 | 方法 D,<br>RT=1.851 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.59 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.31 - 1.06 (m, 6H). |
| 41 |   | 506.1 | 方法 D,<br>RT=1.825 分,<br>97.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.15 (s, 1H), 7.78 - 7.50 (m, 5H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.35 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H).   |
| 42 |  | 568.1 | 方法 C,<br>RT=1.598 分,<br>98.9% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.61 (br. s., 1H), 8.22 - 8.07 (m, 2H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 1H).  |
| 43 |  | 591.2 | 方法 C,<br>RT=2.008 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.08 - 8.82 (m, 2H), 8.42 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 3.83 (td, J=9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 2H), 0.79 - 0.62 (m, 2H).        |

10

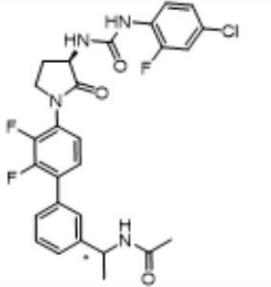
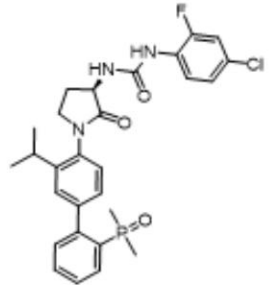
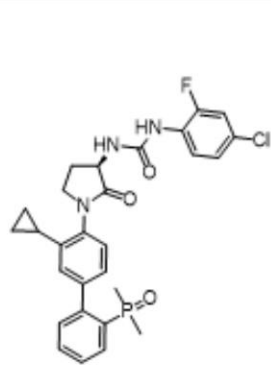
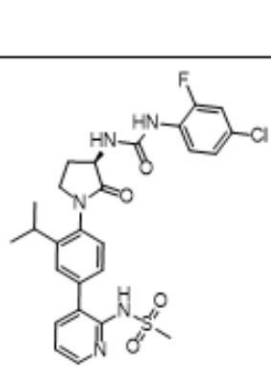
20

30

40

50

【表 16】

|    |   |       |                              |  |
|----|---|-------|------------------------------|--|
| 44 |    | 545.2 | 方法 C,<br>RT=1.776 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.89 (td, J=9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J=13.6, 5.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.38 (d, J=7.1 Hz, 3H).  |
| 45 |    | 542.2 | 方法 C,<br>RT=1.778 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (s, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=12.8, 7.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 3.80 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 1.99 (m, 1H), 1.33 (d, J=13.4 Hz, 6H), 1.23 - 1.10 (m, 6H).   |
| 46 |   | 577.2 | 方法 C,<br>RT=1.716 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=12.3, 8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 3.83 (td, J=9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.34 (d, J=13.2 Hz, 3H), 1.33 (d, J=13.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.82 - 0.65 (m, 2H). |
| 47 |  | 560.2 | 方法 C,<br>RT=1.760 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.80 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 - 8.05 (m, 2H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.10 (m, 3H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 3.77 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 1H), 1.39 - 1.15 (m, 6H).   |

10

20

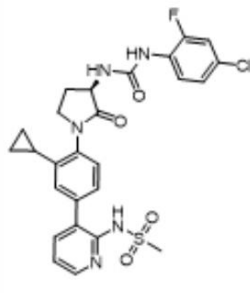
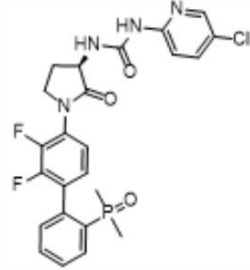
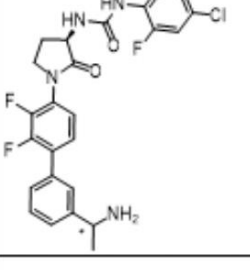
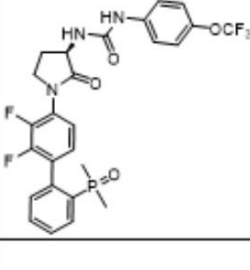
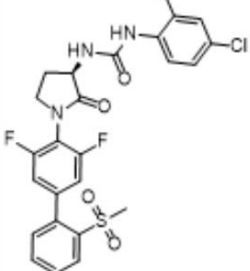
30

40

50



【表 17】

|    |   |       |                              |  |
|----|---|-------|------------------------------|--|
| 48 |    | 558.2 | 方法 C,<br>RT=1.861 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 10.5 (br. s., 1H), 8.64 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.31 - 8.04 (m, 2H), 7.71 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (br. s., 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.81 (td, J=9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.03 - 0.83 (m, 2H), 0.78 - 0.55 (m, 2H). |
| 49 |    | 519.1 | 方法 C,<br>RT=1.469 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 9.45 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 2.59-2.86 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 6H).   |
| 50 |   | 503.2 | 方法 D,<br>RT=1.498 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.64 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 6H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.17 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.34 (br. s., 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.6 Hz, 3H).   |
| 51 |  | 568.2 | 方法 C,<br>RT=1.709 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 8.99 (s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.14 (m, 3H), 6.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 6H).  |
| 52 |  | 538.1 | 方法 D,<br>RT=1.774 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 8.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.04 (m, 2H), 7.87 - 7.63 (m, 2H), 7.49 (dd, J=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=11.1, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H).  |

10

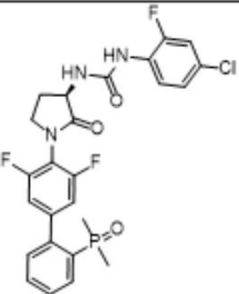
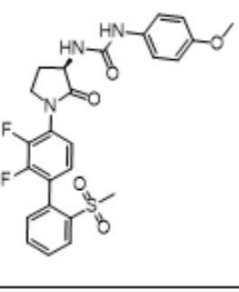
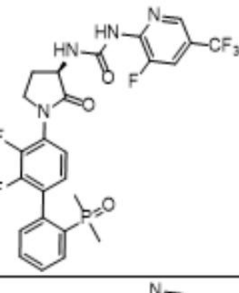
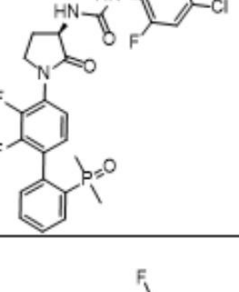
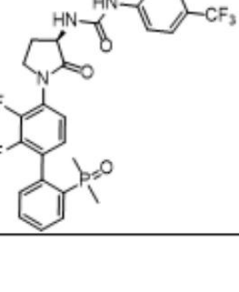
20

30

40

50

【表 18】

|    |   |       |                               |   |
|----|---|-------|-------------------------------|---|
| 53 |    | 536.1 | 方法 C,<br>RT=1.594 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>8.65 - 8.57 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m,<br>1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.69 - 7.56<br>(m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 7.24 -<br>7.17 (m, 2H), 4.64 - 4.53 (m, 1H),<br>3.84 - 3.67 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m,<br>1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.52 (d,<br>$J$ =13.2 Hz, 6H).   |
| 54 |    | 516.2 | 方法 C,<br>RT=1.485 分,<br>98.5% | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>8.49 (s, 1H), 8.14 (dd, $J$ =7.8, 1.5 Hz,<br>1H), 7.91 - 7.71 (m, 2H), 7.51 (dd,<br>$J$ =7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, $J$ =7.8 Hz,<br>1H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 6.92 - 6.74<br>(m, 2H), 6.56 (d, $J$ =7.3 Hz, 1H), 4.56<br>- 4.50 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 1H),<br>3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.06<br>(s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.20 -<br>2.01 (m, 1H). |
| 55 |   | 571.2 | 方法 C,<br>RT=1.589 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>9.86 (s, 1H), 9.13 (d, $J$ =6.8 Hz, 1H),<br>8.49 (s, 1H), 8.22 (dd, $J$ =10.4, 1.8 Hz,<br>1H), 8.00 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.56<br>(m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (t,<br>$J$ =7.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H),<br>4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m,<br>1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.17<br>(m, 1H), 1.52 (d, $J$ =13.2 Hz, 6H).                      |
| 56 |  | 537.2 | 方法 C,<br>RT=1.475 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>9.44 (s, 1H), 8.68 (d, $J$ =6.8 Hz, 1H),<br>8.19 (s, 1H), 8.05 (dd, $J$ =10.0, 2.2 Hz,<br>1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.67-7.40<br>(m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 7.29 -<br>7.21 (m, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H),<br>3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m,<br>1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 2.13<br>(m, 1H), 1.52 (d, $J$ =13.2 Hz, 6H).                              |
| 57 |  | 570.2 | 方法 C,<br>RT=1.728 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>8.93 (d, $J$ =2.0 Hz, 1H), 8.41 (t, $J$ =8.6<br>Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.72 -<br>7.55 (m, 3H), 7.51 (d, $J$ =8.3 Hz, 1H),<br>7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m,<br>1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.85<br>(m, 1H), 3.79-3.45 (m, 1H), 2.65 -<br>2.57 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H),<br>1.52 (d, $J$ =13.2 Hz, 6H).                                      |

10

20

30

40

50

【表 19】

|    |  |       |                               |   |
|----|--|-------|-------------------------------|---|
| 58 |  | 537.2 | 方法 C,<br>RT=1.671 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>8.75 (br. s., 1H), 8.19 (d, $J$ =8.1 Hz,<br>1H), 8.14 (t, $J$ =8.9 Hz, 1H), 7.78 -<br>7.67 (m, 2H), 7.46 - 7.23 (m, 5H),<br>7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m,<br>1H), 4.27 (br. s., 1H), 3.96 - 3.85 (m,<br>1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 2.93 - 2.89<br>(m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.15 -<br>2.04 (m, 1H).   |
| 59 |  | 537.2 | 方法 C,<br>RT=1.672 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>8.76 (br. s., 1H), 8.26 - 8.06 (m, 2H),<br>7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.51 - 7.29 (m,<br>5H), 7.20 (ddd, $J$ =9.0, 2.4, 1.3 Hz,<br>1H), 4.56 (dd, $J$ =17.9, 8.3 Hz, 1H),<br>4.28 (br. s., 1H), 3.92 - 3.90 (m, 1H),<br>3.79 (t, $J$ =8.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.89 (m,<br>3H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.01<br>(m, 1H).   |
| 60 |  | 576.3 | 方法 C,<br>RT=2.041 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>8.91 (d, $J$ =2.9 Hz, 1H), 8.43 (t, $J$ =8.6<br>Hz, 1H), 7.98 (dd, $J$ =12.7, 7.8 Hz,<br>1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.47<br>(m, 3H), 7.37 (dd, $J$ =7.0, 3.5 Hz, 1H),<br>7.35 - 7.23 (m, 3H), 4.63 - 4.51 (m,<br>1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.58 (t,<br>$J$ =8.7 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H),<br>2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m,<br>1H), 1.34 (d, $J$ =13.2 Hz, 6H), 1.18 (d,<br>$J$ =6.8 Hz, 3H), 1.20 (d, $J$ =6.8 Hz,<br>3H).                                       |
| 61 |  | 543.2 | 方法 C,<br>RT=1.774 分,<br>99.7% | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =<br>9.44 (s, 1H), 8.67 (d, $J$ =5.9 Hz, 1H),<br>8.19 (d, $J$ =2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd,<br>$J$ =10.1, 2.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m,<br>1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.48<br>(m, 2H), 7.37 (dd, $J$ =6.4, 4.2 Hz, 1H),<br>7.31 (d, $J$ =1.0 Hz, 2H), 4.60 - 4.55 (m,<br>1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.64 - 3.59<br>(m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.63 -<br>2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H),<br>1.34 (d, $J$ =13.2 Hz, 6H), 1.19 (d,<br>$J$ =6.8 Hz, 3H), 1.20 (d, $J$ =6.8 Hz,<br>3H). |

10

20

30

40

50

【表 20】

|    |  |       |                               |  |
|----|--|-------|-------------------------------|--|
| 62 |  | 524.2 | 方法 C,<br>RT=1.607 分,<br>99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.74 (br. s., 1H), 8.90 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.67 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 3.83 (td, J=9.5, 6.7 Hz, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.34 (d, J=13.2 Hz, 6H), 1.02 - 0.82 (m, 2H), 0.80 - 0.65 (m, 2H). |
| 63 |  | 520.2 | 方法 C,<br>RT=1.517 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.83 (br. s., 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.28 - 2.00 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 6H).  |
| 64 |  | 553.3 | 方法 C,<br>RT=1.742 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.53 (d, J=13.2 Hz, 6H).   |
| 65 |  | 514.3 | 方法 C,<br>RT=1.496 分,<br>97.9% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.48 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 5H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.23 - 1.99 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 6H).   |
| 66 |  | 571.2 | 方法 C,<br>RT=1.815 分,<br>96.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.41 (t, J=8.2 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.67 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.06 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.80 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H).   |

10

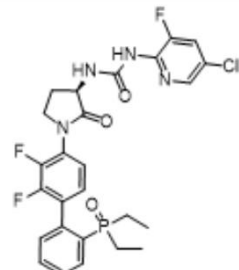
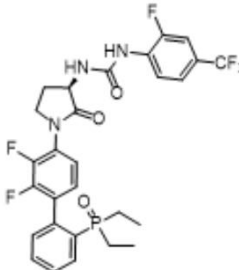
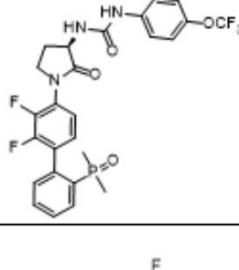
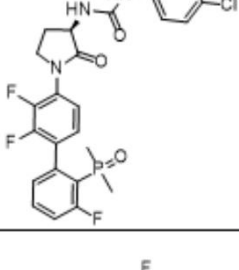
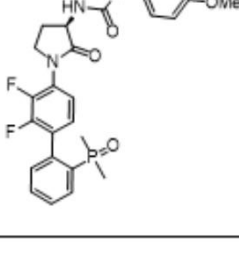
20

30

40

50

【表 2 1】

|    |   |       |                               |  |
|----|---|-------|-------------------------------|--|
| 67 |    | 565.2 | 方法 C,<br>RT=1.804 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.45 (s, 1H), 8.69 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=11.5, 7.3 Hz, 1H), 7.64 (quin, J=7.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.26 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 4H), 0.93 - 0.88 (m, 6H).                                      |
| 68 |    | 598.2 | 方法 C,<br>RT=2.038 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.91 (br. s., 1H), 8.41 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 4H), 0.93 - 0.88 (m, 6H).   |
| 69 |   | 586.2 | 方法 C,<br>RT=1.903 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.70 (s, 1H), 8.22 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=12.5, 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 6H).  |
| 70 |  | 554.2 | 方法 C,<br>RT=1.663 分,<br>99.2% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 4H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 2.59 (dd, J=12.7, 7.6 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.59 (m, 6H).   |
| 71 |  | 532.3 | 方法 D,<br>RT=1.383 分,<br>98.9% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.24 (s, 1H), 7.92 (dd, J=12.2, 8.1 Hz, 1H), 7.84 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.97 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=12.2, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 6H). |

10

20

30

40

50

【表 2 2】

|    |  |  |                               |  |
|----|--|--|-------------------------------|--|
| 72 |  | 588.2                                    | 方法 C,<br>RT=1.794 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =8.95 (dd, $J$ =8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.41 (t, $J$ =8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 6H).  |
| 73 |  | 588.2<br>( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ | 方法 D,<br>RT=1.647 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =8.94 (d, $J$ =2.9 Hz, 1H), 8.84 (d, $J$ =4.2 Hz, 1H), 8.42 (t, $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, $J$ =8.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 3H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.62 (d, $J$ =13.2 Hz, 6H).  |
| 74 |  | 554.2<br>( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ | 方法 D,<br>RT=1.498 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =8.84 (br d, $J$ =4.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (t, $J$ =8.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J$ =3.5, 7.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.42 (dd, $J$ =2.4, 11.0 Hz, 1H), 7.37 (br d, $J$ =8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (br d, $J$ =7.6 Hz, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.62 (d, $J$ =13.4 Hz, 6H). |
| 75 |  | 564.2                                    | 方法 C,<br>RT=1.723 分,<br>99.9% | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =8.62 (d, $J$ =2.4 Hz, 1H), 8.16 (t, $J$ =8.9 Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J$ =11.6, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J$ =11.0, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J$ =7.5, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 0.93 - 0.88 (m, 6H).    |
| 76 |  | 570.2                                    | 方法 C,<br>RT=1.867 分,<br>98.9% | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =8.91 (d, $J$ =2.9 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.91 (ddd, $J$ =13.0, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 3H), 7.52 (d, $J$ =9.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, $J$ =7.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.49 (d, $J$ =13.5 Hz, 6H).  |

10

20

30

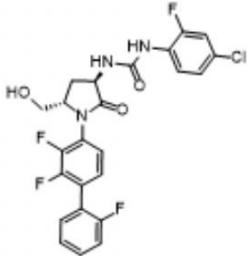
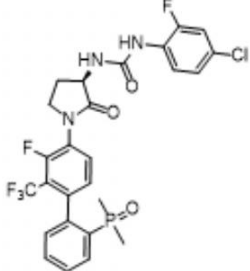
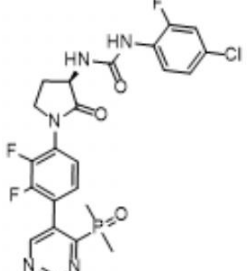
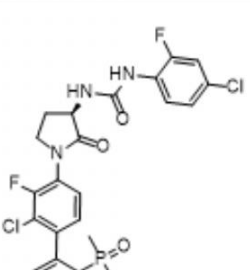
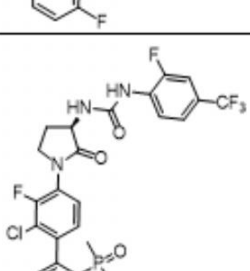
40

50

40

50

【表 2 4】

|    |   |  |                               |  |
|----|---|--|-------------------------------|--|
| 82 |    | 508.1                                      | 方法 C,<br>RT=1.834 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.29 (m, 5H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.10 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.81 - 4.62 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H).   |
| 83 |    | 586.2                                      | 方法 C,<br>RT=2.031 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.75 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, J=11.3, 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 4H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.54 (d, J=13.6 Hz, 3H), 1.52 (d, J=13.6 Hz, 3H). |
| 84 |   | 555.2<br>(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> | 方法 C,<br>RT=1.369 分,<br>92.6% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.47 (s, 1H), 8.97 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (d, J=13.7 Hz, 6H).  |
| 85 |  | 570.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.722 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.68 - 8.58 (m, 1H), 8.15 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 6H).  |
| 86 |  | 604.1                                      | 方法 C,<br>RT=1.834 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (br. d., J=9.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 6H).              |

10

20

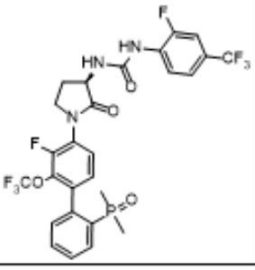
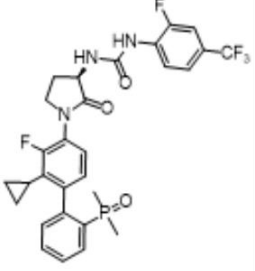
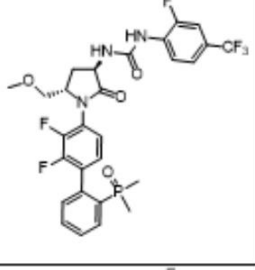
30

40

50



【表 2 5】

|    |   |       |                               |   |
|----|---|-------|-------------------------------|---|
| 87 |    | 602.2 | 方法 C,<br>RT=1.795 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.65 (dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.3, 12.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 3H), 7.43 (dd, J=2.4, 11.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 6H).   |
| 88 |    | 636.2 | 方法 C,<br>RT=1.919 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.94 (dd, J=2.9, 8.6 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 4H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 6H).   |
| 89 |   | 592.2 | 方法 C,<br>RT=1.872 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.41 (t, J=8.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 4H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.45 (d, J=13.4 Hz, 3H), 1.42 (d, J=13.4 Hz, 3H), 0.79 - 0.72 (m, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 3H). |
| 90 |  | 614.2 | 方法 C,<br>RT=1.768 分,<br>99.7% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.40 (t, J=8.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.48 (dd, J=10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.62 - 1.36 (m, 6H).  |
| 91 |  | 586.2 | 方法 C,<br>RT=1.778 分,<br>99.8% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.71 - 8.59 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.62 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.67 - 1.33 (m, 6H).  |

10

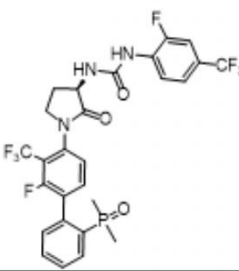
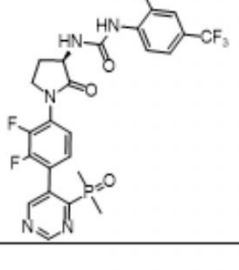
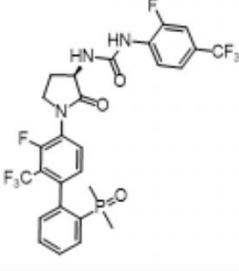
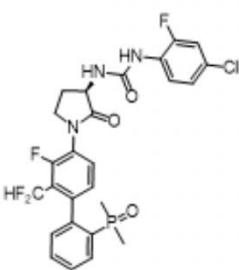
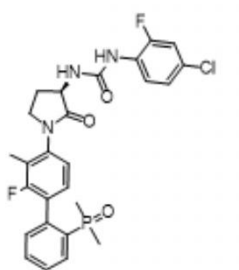
20

30

40

50

【表 2 6】

|    |   |  |                               |   |
|----|---|--|-------------------------------|---|
| 92 |    | 620.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.911 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 3H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 4.75 - 4.43 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 6H).  |
| 93 |    | 589.2<br>(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> | 方法 C,<br>RT=1.532 分,<br>94.1% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.47 (s, 1H), 9.03 - 8.85 (m, 2H), 8.42 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.67 (br. d., J=11.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 3H), 4.60 (td, J=10.2, 8.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (br. t., J=8.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (d, J=13.7 Hz, 6H).  |
| 94 |   | 620.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.932 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.95 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.41 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.76 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=1.8, 11.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 6H). |
| 95 |  | 568.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.608 分,<br>99%   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.65 (br. s., 1H), 8.16 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 3H), 7.43 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 4H), 6.59 (t, J=52.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.50 (d, J=13.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J=13.2 Hz, 3H).   |
| 96 |  | 532.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.813 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.64 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, J=11.1, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.45 (br. d., J=13.4 Hz, 3H), 1.36 (br. d., J=13.4 Hz, 3H).                              |

10

20

30

40

50

40

50

【表 2 8】

|     |  |  |                               |   |
|-----|--|--|-------------------------------|---|
| 102 |  | 598.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.965 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.96 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.46 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 4.65 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.88 (br. d., J=9.3 Hz, 1H), 3.45 (br. d., J=9.3 Hz, 1H), 1.53 (d, J=13.2 Hz, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).                                     |
| 103 |  | 581.2<br>(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> | 方法 C,<br>RT=1.965 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.68 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.22 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.86 (br. d., J=9.3 Hz, 1H), 3.45 (br. d., J=9.3 Hz, 1H), 1.54 (d, J=13.2 Hz, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).      |
| 104 |  | 600.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.871 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.41 (t, J=8.68 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 3H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.44 (d, J=14.67 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H). |
| 105 |  | 600.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.871 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.41 (t, J=8.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 3H), 7.51 (dd, J=8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.45 (d, J=14.43 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H).              |
| 106 |  | 580.1                                      | 方法 C,<br>RT=1.763 分,<br>94.7% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.65 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.96 - 7.88 (m, 1 H), 7.67 - 7.64 (m, 2 H), 7.51 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 4.47 - 4.64 (m, 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H), 2.01 - 2.15 (m, 1 H), 1.53 (d, J=13.2 Hz, 6 H).      |

10

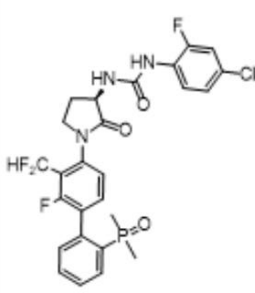
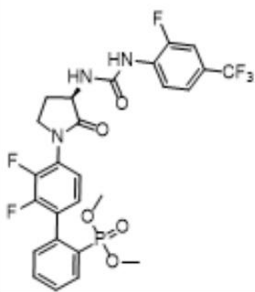
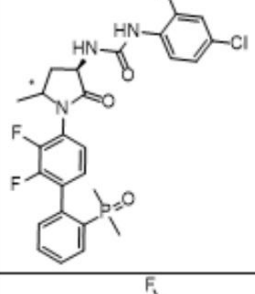
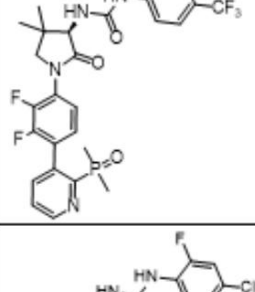
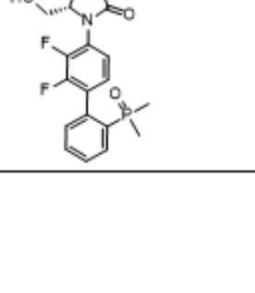
20

30

40

50

【表 2 9】

|     |   |       |                              |  |
|-----|---|-------|------------------------------|--|
| 107 |    | 568.1 | 方法 C,<br>RT=1.662 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.74 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.11 (t, J=8.93 Hz, 1 H), 7.89 - 8.01 (m, 1 H), 7.57 - 7.71 (m, 3 H), 7.40 - 7.40 (m, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.25 - 7.14 (m, 2 H), 7.04 (t, J=52.4 Hz, 1H) 4.41 - 4.55 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 1 H), 2.56 - 2.52 (m, 1 H), 2.18 - 2.31 (m, 1 H), 1.30 - 1.63 (m, 6 H). |
| 108 |    | 602.1 | 方法 C,<br>RT=1.892 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.93 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.41 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 8.0 - 7.87 (m, 1 H), 7.77 - 7.71 (m, 1 H), 7.69 - 7.59 (m, 2 H), 7.55 - 7.49 (m, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.41 - 7.27 (m, 2 H), 7.23 - 7.13 (m, 1 H), 4.65 - 4.54 (m, 1 H), 3.97 - 3.86 (m, 1 H), 3.82 - 3.71 (m, 1 H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1 H), 2.18 - 2.02 (m, 1 H).    |
| 109 |   | 550.2 | 方法 C,<br>RT=1.650 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.99 - 7.84 (m, 1 H), 7.72 - 7.55 (m, 2 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.25 (m, 2 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 7.14 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 4.70 - 4.58 (m, 1 H), 4.36 - 4.23 (m, 1 H), 2.36 - 2.25 (m, 2 H), 1.46 (d, J=12.4 Hz, 6H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3 H).  |
| 110 |  | 599.2 | 方法 C,<br>RT=1.851 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.96 (d, J=3.18 Hz, 1 H), 8.84 (m, 1 H), 8.46 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 7.87 (m, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.52 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.39 (m, 3 H), 4.65 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 3.45 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 1.63 (d, J=13.2 Hz, 6H), 1.23 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H).  |
| 111 |  | 566.2 | 方法 C,<br>RT=1.404 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (s, 1H), 8.17 (t, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 4H), 4.93 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.44 (br. t., J=4.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 6H).   |

10

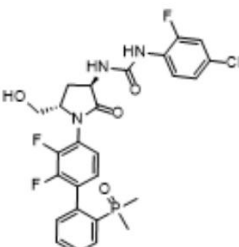
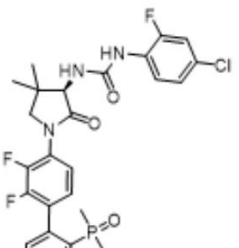
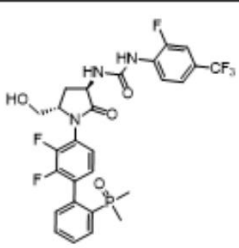
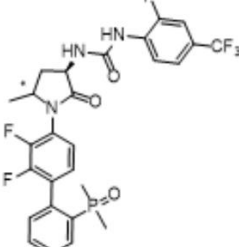
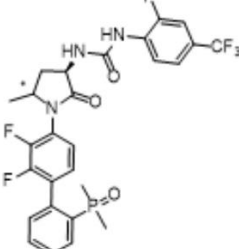
20

30

40

50

【表 3 0】

|     |   |       |                              |  |
|-----|---|-------|------------------------------|--|
| 112 |    | 566.2 | 方法 C,<br>RT=1.425 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.61 (s, 1H), 8.14 (t, J=8.9 Hz, 1H),<br>7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m,<br>2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24<br>(m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (d,<br>J=7.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H),<br>4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m,<br>1H), 3.47 (br. d., J=3.9 Hz, 2H), 2.53<br>(br. s., 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.60 -<br>1.41 (m, 6H).   |
| 113 |    | 565.2 | 方法 C,<br>RT=1.719 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.84 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 8.68 (d,<br>J=2.5 Hz, 1 H), 8.22 (t, J=8.9 Hz, 1<br>H), 7.87 (ddd, J=7.8, 4.4, 1.5 Hz, 1<br>H), 7.67 (ddd, J=7.8, 4.9, 2.5 Hz, 1<br>H), 7.44 (dd, J=11.3, 2.5 Hz, 1 H),<br>7.26 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 (ddd, J=8.9,<br>2.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 1<br>H), 4.62 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.86 (d,<br>J=9.1 Hz, 1 H), 3.44 (d, J=9.1 Hz, 1<br>H), 1.63 (d, J=13.7 Hz, 6 H), 1.19 -<br>1.28 (m, 3 H), 1.05 (s, 3 H). |
| 114 |   | 600.2 | 方法 D,<br>RT=1.577 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.06 - 8.51 (br. s., 1H), 8.45 - 8.36<br>(m, 1 H), 8.00 - 7.87 (m, 1 H), 7.71 -<br>7.57 (m, 3 H), 7.51 (dd, J=9.17, 1.10<br>Hz, 1 H), 7.44 - 7.11 (m, 4 H), 4.78 -<br>4.61 (m, 1 H), 4.26 - 4.21 (m, 1 H),<br>3.50 - 3.40 (m, 3 H), 2.61 - 2.53 (m, 1<br>H), 2.33 - 2.22 (m, 1 H), 1.44 - 1.55<br>(m, 6 H).   |
| 115 |  | 584.2 | 方法 D,<br>RT=1.805 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.97 - 8.85 (m, 1 H), 8.46 - 8.34<br>(m, 1 H), 7.99 - 7.89 (m, 1 H), 7.70 -<br>7.57 (m, 3 H), 7.52 (br. d., J=8.6 Hz,<br>1 H), 7.46 - 7.17 (m, 4 H), 4.71 - 4.57<br>(m, 1 H), 4.34 - 4.15 (m, 1 H), 2.37 -<br>2.30 (m, 1 H), 1.75 - 1.62 (m, 1 H),<br>1.59 - 1.39 (m, 6 H), 1.19 (d, J=6.4<br>Hz, 3 H).   |
| 116 |  | 584.2 | 方法 D,<br>RT=1.802 分,<br>100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.92 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.40 (t,<br>J=8.3 Hz, 1 H), 7.97 - 7.89 (m, 1 H),<br>7.71 - 7.58 (m, 3 H), 7.51 (d, J=8.8<br>Hz, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.36 - 7.25<br>(m, 3 H), 4.66 (td, J=9.2, 7.3 Hz, 1<br>H), 4.35 - 4.24 (m, 1 H), 2.38 - 2.24<br>(m, 2 H), 1.63 - 1.41 (m, 6 H), 1.20<br>(d, J=6.4 Hz, 3 H).  |

10

20

30

40

50

【表 3 1】

|     |  |       |                               |   |
|-----|--|-------|-------------------------------|---|
| 117 |  | 558.2 | 方法 C,<br>RT=1.711 分,<br>99.4% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.65 (br. s., 1 H), 8.18 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.69 - 7.53 (m, 2 H), 7.43 (dd, J=12.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.37 - 7.26 (m, 2 H), 7.25 - 7.10 (m, 3 H), 4.57 (dt, J=10.3, 8.1 Hz, 1 H), 3.95 - 3.65 (m, 2 H), 2.66 - 2.55 (m, 1 H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1 H), 1.51 - 1.30 (m, 6 H), 0.98 - 0.83 (m, 2 H), 0.67 - 0.43 (m, 2 H). |
| 118 |  | 491   | 方法 C,<br>RT=1.921 分,<br>99.3% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.63 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J=5.0, 2.1 Hz, 1 H), 8.15 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=7.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.36 (m, 2 H), 7.35 - 7.28 (m, 1 H), 7.25 - 7.05 (m, 3 H), 4.62 - 4.48 (m, 1 H), 3.95 - 3.84 (m, 1 H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 1 H), 2.63 - 2.52 (m, 1 H), 2.14 - 2.03 (m, 1H).   |
| 119 |  | 545.1 | 方法 C,<br>RT=1.737 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 4.55 (td, J=10.5, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H).   |
| 120 |  | 585.0 | 方法 E,<br>RT=2.500 分,<br>99.9% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.93 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.40 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.46 - 2.23 (m, 2H), 1.62 (d, J=13.2 Hz, 6H), 1.19 (d, J=5.2 Hz, 3H).  |
| 121 |  | 551.2 | 方法 C,<br>RT=1.596 分,<br>90.1% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.85 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (dd, J=6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (dd, J=11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.65 - 1.62 (m, 1H), 1.63 (d, J=13.4 Hz, 3H), 1.62 (d, J=13.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.1 Hz, 3H).   |

10

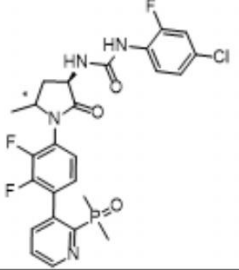
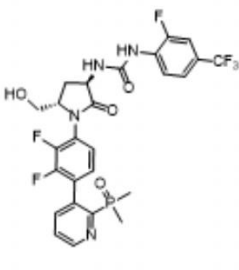
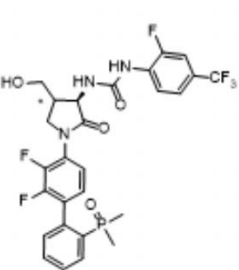
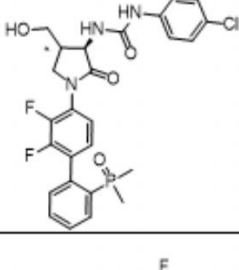
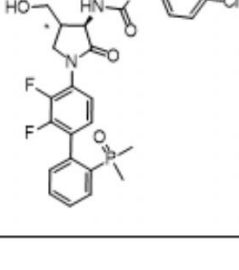
20

30

40

50

【表 3 2】

|     |   |                                   |                               |  |
|-----|---|-----------------------------------|-------------------------------|--|
| 122 |    | 551.2                             | 方法 C,<br>RT=1.592 分,<br>92.5% | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.85 (d, $J$ =4.2 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.15 (t, $J$ =8.9 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.42 (dd, $J$ =11.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.36 - 7.31 (m, 2 H), 7.22 - 7.14 (m, 2 H), 4.70 - 4.59 (m, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 1 H), 2.37 - 2.27 (m, 2 H), 1.62 (d, $J$ =13.5 Hz, 6 H), 1.12 (d, $J$ =6.1 Hz, 3H).   |
| 123 |    | 618.2<br>( $M+\text{NH}_4$ ) $^+$ | 方法 C,<br>RT=1.502 分, 100%     | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.91 (d, $J$ =2.7 Hz, 1H), 8.85 (d, $J$ =4.6 Hz, 1H), 8.41 (t, $J$ =8.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, $J$ =7.5, 4.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (br. d., $J$ =8.6 Hz, 1H), 7.34 (t, $J$ =6.4 Hz, 2H), 7.25 (d, $J$ =7.3 Hz, 1H), 5.12 (t, $J$ =4.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.19 (br. d., $J$ =8.3 Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.63 (d, $J$ =13.4 Hz, 3H), 1.62 (d, $J$ =13.4 Hz, 3H). |
| 124 |   | 600.2                             | 方法 C,<br>RT=1.577 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =9.19 (br. s., 1H), 8.45 (t, $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (d, $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.87 (t, $J$ =8.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.71 (br. d., $J$ =8.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.4 - 3.2 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 1.52 (br. d., $J$ =13.2 Hz, 6H).  |
| 125 |  | 583.2<br>( $M+\text{NH}_4$ ) $^+$ | 方法 D,<br>RT=1.442 分,<br>100%  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.13 (t, $J$ =8.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 4.37 (dd, $J$ =10.0, 8.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (dd, $J$ =11.0, 6.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.53 (br. d., $J$ =13.2 Hz, 6H).   |
| 126 |  | 583.2<br>( $M+\text{NH}_4$ ) $^+$ | 方法 D,<br>RT=1.482 分,<br>94.5% | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )<br>$\delta$ =8.90 (s, 1H), 8.19 (t, $J$ =8.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (dd, $J$ =11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, $J$ =7.8 Hz, 1H), 4.85 (t, $J$ =8.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.71 (br. d., $J$ =9.5 Hz, 1H), 3.60 (br. dd., $J$ =9.5, 3.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 1.52 (br. d., $J$ =13.2 Hz, 6H).  |

10

20

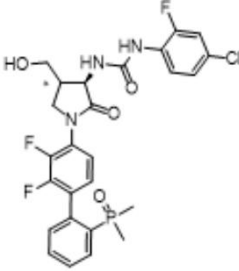
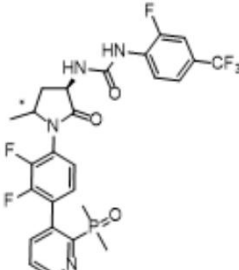
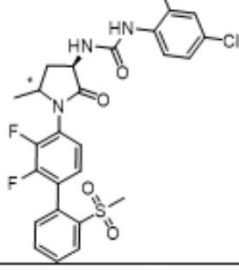
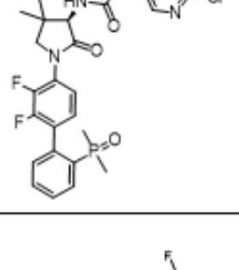
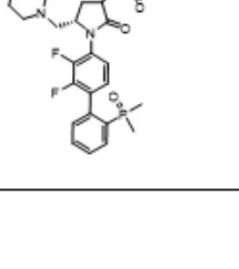
30

40

50



【表 3 3】

|     |   |  |                               |   |
|-----|---|--|-------------------------------|---|
| 127 |    | 583.2<br>(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> | 方法 D,<br>RT=1.490 分,<br>96.5% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.91 (s, 1H), 8.20 (t, J=9.1 Hz, 1H),<br>7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m,<br>2H), 7.43 (dd, J=11.0, 2.5 Hz, 1H),<br>7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m,<br>1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (d,<br>J=8.0 Hz, 1H), 4.86 (t, J=8.2 Hz, 1H),<br>4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.72 (br. d., J=9.3<br>Hz, 1H), 3.60 (br. dd., J=9.3, 3.2 Hz,<br>2H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 1.53 (br. d.,<br>J=13.2 Hz, 6H). |
| 128 |    | 585.0                                      | 方法 E,<br>RT=2.517 分,<br>99.7% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.93 (br. s., 1H), 8.84 (d, J=3.9 Hz,<br>1H), 8.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.93 -<br>7.88 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H),<br>7.51 (br. d., J=8.3 Hz, 1H), 7.44 -<br>7.21 (m, 3H), 4.70 - 4.52 (m, 1H),<br>4.22 (br. d., J=9.5 Hz, 1H), 2.85 -<br>2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H),<br>1.63 (d, J=13.4 Hz, 3H), 1.61 (d,<br>J=13.4 Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.4 Hz,<br>3H).                                  |
| 129 |   | 552.1                                      | 方法 D,<br>RT=1.831 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.71 - 8.55 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m,<br>2H), 7.91 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.50<br>(m, 1H), 7.42 (dd, J=11.2, 2.0 Hz,<br>1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.11<br>(m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 1H), 4.39 -<br>4.13 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.38 -<br>2.23 (m, 2H), 1.12 (d, J=6.1 Hz, 3H).  |
| 130 |  | 548.2                                      | 方法 C,<br>RT=1.578 分,<br>99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=9.73 - 9.50 (m, 1H), 8.95 (d, J=1.2<br>Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.97<br>- 7.85 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H),<br>7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m,<br>1H), 4.67 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.89 -<br>3.82 (m, 1H), 3.47 (br. d., J=9.5 Hz,<br>1H), 1.53 (d, J=13.2 Hz, 6H), 1.23 (s,<br>3H), 1.07 (s, 3H).   |
| 131 |  | 669.4                                      | 方法 D,<br>RT=1.764 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.40 (t,<br>J=8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=12.6, 7.5<br>Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.50 (br.<br>d., J=8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.17 (m,<br>4H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.47 - 4.28<br>(m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.29 -<br>3.07 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H),<br>2.46 - 2.17 (m, 6H), 1.51 (br. d.,<br>J=13.2 Hz, 6H).   |

10

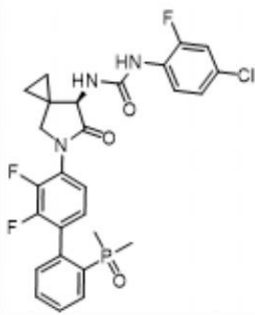
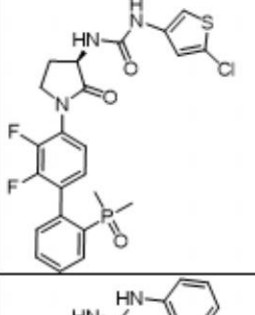
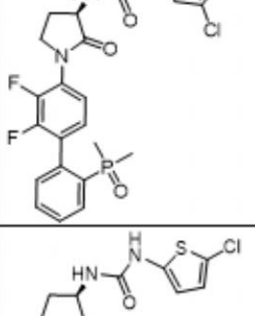
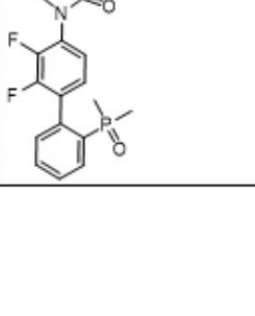
20

30

40

50

【表 3 4】

|     |   |  |                               |   |
|-----|---|--|-------------------------------|---|
| 132 |    | 579.2<br>(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> | 方法 D,<br>RT=1.736 分,<br>100%  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.14 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.44 (dd, J=11.1, 2.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 1.52 (br. d., J=13.2 Hz, 6H), 0.90 - 0.71 (m, 4H). |
| 133 |    | 524.1                                      | 方法 E,<br>RT=1.518 分,<br>98.9% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ=8.99 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.52 - 7.72 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.73 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.83 - 3.95 (m, 1H), 3.71 - 3.81 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 1.52 (br. d., J=13.2 Hz, 6H).   |
| 134 |   | 518.1                                      | 方法 D,<br>RT=1.511 分,<br>99.1% |   |
| 135 |  | 524.1                                      | 方法 D,<br>RT=1.496 分,<br>95.0% |   |

## 【 0 2 3 2 】

本発明の開示が、上記した説明としての実施例に限定されないこと、およびその本質的な特性から逸脱することなく他の特定の形態にて具現化され得ることは当業者にとって明らかであろう。従って、実施例は、あらゆる点で、限定的ではなく、説明的なものとして考え、言及は上記した実施例よりもむしろ添付した特許請求の範囲に対してなされるのが望ましく、かくして特許請求の範囲と均等の意義および範囲内に入る、あらゆる変更はその中に含まれるものとする。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|         |                  |         |         |       |
|---------|------------------|---------|---------|-------|
| A 6 1 P | 9/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/04    |       |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |
| C 0 7 D | 403/12 (2006.01) | C 0 7 D | 403/12  |       |
| A 6 1 K | 31/497(2006.01)  | A 6 1 K | 31/497  |       |
| C 0 7 D | 401/10 (2006.01) | C 0 7 D | 401/10  |       |
| C 0 7 D | 403/10 (2006.01) | C 0 7 D | 403/10  |       |
| A 6 1 K | 31/4155(2006.01) | A 6 1 K | 31/4155 |       |
| A 6 1 K | 31/662(2006.01)  | A 6 1 K | 31/662  |       |
| A 6 1 K | 31/425(2006.01)  | A 6 1 K | 31/425  |       |
| A 6 1 K | 31/422(2006.01)  | A 6 1 K | 31/422  |       |
| C 0 7 D | 413/10 (2006.01) | C 0 7 D | 413/10  |       |
| C 0 7 D | 417/10 (2006.01) | C 0 7 D | 417/10  |       |
| C 0 7 F | 9/572(2006.01)   | C 0 7 F | 9/572   |       |

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ブラビン・スダカール・シルデ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ビシュウエシュワライアー・バリガル

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 バラジ・セシャドリ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 アミット・クマール・チャットパディヤイ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ニコラス・アール・ワーツ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エレン・ケイ・キック

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2018-536687(JP, A)

国際公開第2015/079692(WO, A1)

特表2014-533282(JP, A)

国際公開第2006/063113(WO, A2)

特表2018-521005(JP, A)

特表2007-502843(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C 0 7 F

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )