

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7612663号
(P7612663)

(45)発行日 令和7年1月14日(2025.1.14)

(24)登録日 令和6年12月27日(2024.12.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 19/056(2006.01)

C 0 7 H

19/056

C S P

A 6 1 K 31/7056(2006.01)

A 6 1 K

31/7056

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P

1/00

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P

1/16

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P

1/18

請求項の数 13 (全186頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-507792(P2022-507792)

(86)(22)出願日 令和2年8月6日(2020.8.6)

(65)公表番号 特表2022-543859(P2022-543859
A)

(43)公表日 令和4年10月14日(2022.10.14)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/072197

(87)国際公開番号 WO2021/028323

(87)国際公開日 令和3年2月18日(2021.2.18)

審査請求日 令和5年8月3日(2023.8.3)

(31)優先権主張番号 PCT/EP2019/071399

(32)優先日 令和1年8月9日(2019.8.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 517248845

イドルシア・ファーマシューティカルズ
・リミテッドIDORSIA PHARMACEUT
ICALS LTDスイス国 4123 アルシュビル ヘー
ゲンハイマーマツヴェーグ 91HEGENHEIMER MATTHEWEG
91, 4123 ALLSCHWIL,
SWITZERLAND

(74)代理人 100090398

弁理士 大淵 美千栄

(74)代理人 100090387

弁理士 布施 行夫

(72)発明者 マーティン ポリ

最終頁に続く

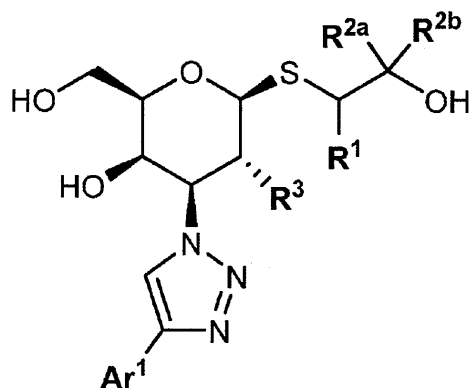
(54)【発明の名称】 (2-アセタミジル) チオーベーターD-ガラクトピラノシド誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化1】



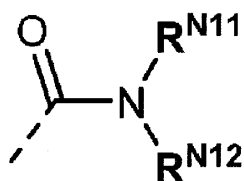
式 (I)

(式中、

R¹は、

— 構造：

【化2】



のアミド基を表し；

— R^{N11}は、

— C₁₋₆-アルキル；

— CH₂-CH₂-O-C₁₋₃-アルキル；

— CH₂-C₁₋₃-フルオロアルキル；

— C₀₋₂-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキルであって、当該C₃₋₆-シクロアルキルが、未置換であるか又は1若しくは2個のフルオロ若しくはメチルにより置換された、-C₀₋₂-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキル；

— C₀₋₂-アルキレン-C₄₋₆-シクロアルキルであって、当該C₄₋₆-シクロアルキルが1個の酸素環原子を有する、-C₀₋₂-アルキレン-C₄₋₆-シクロアルキル；

— CH₂-CH₂-NR^{N21}R^{N22} (R^{N21}及びR^{N22}は、それらが結合する窒素原子とともに、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル及びモルフォリン-4-イルから選択される4～6員のヘテロシクリルを形成する。)；又は、

— C₁₋₂-アルキレン-R¹¹ (R¹¹は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表し、当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は1個のメチルにより置換される。)；

— フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールであって、当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールが、独立に、未置換であるか又は1個のメチルにより置換される、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール；又は、

【化3】



を表し；

かつ、R^{N12}は、水素又はC₁₋₂-アルキルを表すか；

— 又は、R^{N11}及びR^{N12}は、それらが結合する窒素原子とともに、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル及びピペリジン-1-イルから選択される4～6員のヘテロシクリルを形成し、当該4～6員のヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロであり；

— 又は、R^{N11}及びR^{N12}は、それらが結合する窒素原子とともに、モルフォリン-4-イルを形成するか；

— 又は、R^{N11}及びR^{N12}は、それらが結合する窒素原子とともに、ピロリジン-1-イル又はピペリジン-1-イルからなる部分芳香族二環式環を形成し、当該ピロリジン又はピペリジンはフェニル環と縮合し；

Ar¹は、

— フェニルであって、1、2、3、4又は5個の置換基により置換され、上記置換基が、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから独立に選択される、フェニル；

を表し；

－ R^{2a} は水素を表し；かつ、 R^{2b} は、

－ $-C_{2-4}-$ アルキル；

－ $-C_{0-1}-$ アルキレン－ Ar^{2b} (Ar^{2b} は、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリアルを表し、当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリアルは、独立に、未置換であるか、1 又は 2 個のメチルにより置換される。)；

を表すか；

－ 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} はいずれも、水素、メチル、エチル又は n －プロピルを表すか；

－ 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合する炭素原子とともに、

－ $-C_{3-6}-$ シクロアルキレン (当該 $-C_{3-6}-$ シクロアルキレンは、独立に、未置換であるか、1 又は 2 個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロである。)；

－ テトラヒドロ－2H－ピラン－4，4－ジイルであって、未置換であるか、2 又は 4 個のメチルにより置換された、テトラヒドロ－2H－ピラン－4，4－ジイル；又は、

－ ピペリジン－4，4－ジイル、ピロリジン－3，3－ジイル又はアゼチジン－3，3－ジイル (当該ピペリジン、ピロリジン又はアゼチジンの窒素は、独立に、未置換であるか、又は、 $-C_{1-3}-$ アルキル、 $-C_{0-2}-$ アルキレン－ $C_{3-6}-$ シクロアルキル又は $-L-R^{N2}$ (

－ $-L-$ は、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $*-CO-NH-$ 、 $*-CO-O-$ 又は $*-SO_2-NH-$ を表し、

－ R^{N2} は、 $-C_{1-3}-$ アルキル又は $-C_{0-2}-$ アルキレン－ $C_{3-6}-$ シクロアルキルを表す。)；

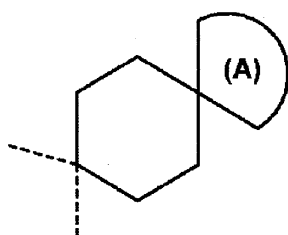
により置換される。)；

(上記の基において、アスタリスクは分子の残りの部分に結合する結合を示す。)；

から選択される 3～6 員の環を形成するか；又は、

－ R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合する炭素原子とともに、構造 (S^{2AB}) のスピロ二環式環系

【化 4】



(S^{2AB})

(環 (A) は、3～6 員の非芳香族炭素環を表し、当該 3～6 員の非芳香族炭素環は任意で 1 個の環酸素原子を含み、当該 3～6 員の非芳香族炭素環は、未置換であるか、又は、2 個のフルオロにより置換される。)；

を形成し；

R^3 は、ヒドロキシ又は $C_{1-3}-$ アルコキシを表す。)。

【請求項 2】

式 (I_s) の化合物でもある、請求項 1 に定義する式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩；

10

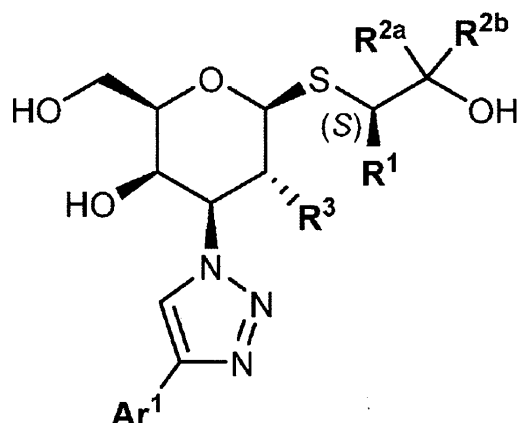
20

30

40

50

【化 5】



式 (Is)

(式中、基 R^1 が結合する炭素原子は式 (Is) に記載の絶対配置にある。)

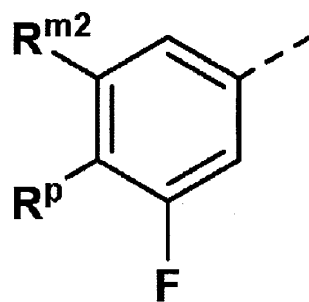
【請求項 3】

Ar^1 が、フェニルであって、1、2 又は 3 個の置換基により置換され、上記置換基が、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから独立に選択される、フェニルを表し；
 当該置換基の少なくとも 1 つは、当該フェニルのメタ又はパラ位において結合し、
 — パラ位の置換基が存在する場合には、当該パラ位の置換基は、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから選択され；
 — メタ位の置換基が存在する場合には、当該メタ位の置換基は、ハロゲンである；
 請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Ar^1 が構造：

【化 6】



(Ar-I)

(式中、

— R^{m2} はハロゲンを表し；
 — R^p は、水素、ハロゲン、メチル、シアノ又はメトキシを表す。)；
 のフェニル基を表す；請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^1 が、構造

10

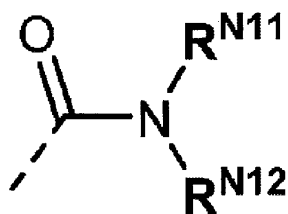
20

30

40

50

【化 7】



のアミド基を表し；

- R^{N11} が、
- — C_{1-6} — アルキル；
- — $CH_2 - C_{1-3}$ — フルオロアルキル；
- シクロプロピル、シクロブチル、— CH_2 — シクロプロピル、— CH_2 — シクロペンチル、— $CH_2 - 1$ — フルオロシクロペンチル又は — $CH_2 - CH_2$ — シクロプロピル；
- — $CH_2 - 3$, 3 — ジフルオロシクロブチル；
- — CH_2 — テトラヒドロ — 2 H — ピラン — 4 — イル又は — $CH_2 - CH_2$ — テトラヒドロ — 2 H — ピラン — 4 — イル；
- テトラヒドロ — 2 H — ピラン — 4 — イル又はオキセタン — 3 — イル；
- ベンジル；
- フェニル又はピリジニル；又は、

【化 8】



を表し；かつ、

 R^{N12} が、水素又は C_{1-2} — アルキルを表すか；

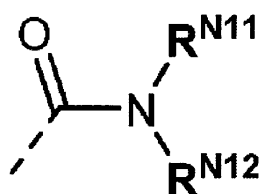
- 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、未置換であるか、又は、2 個のフルオロにより 3 位において置換された、アゼチジン — 1 — イル；未置換であるか、又は、2 個のフルオロにより 3 位において置換された、ピロリジン — 1 — イル；及び、未置換であるか、又は、2 個のフルオロにより 3 若しくは 4 位において置換された、ピペリジン — 1 — イル；から選択される、4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成するか；
- 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、モルフォリン — 4 — イルを形成するか；
- 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、インドリン — 1 — イル環を形成する；

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

 R^1 が、構造

【化 9】



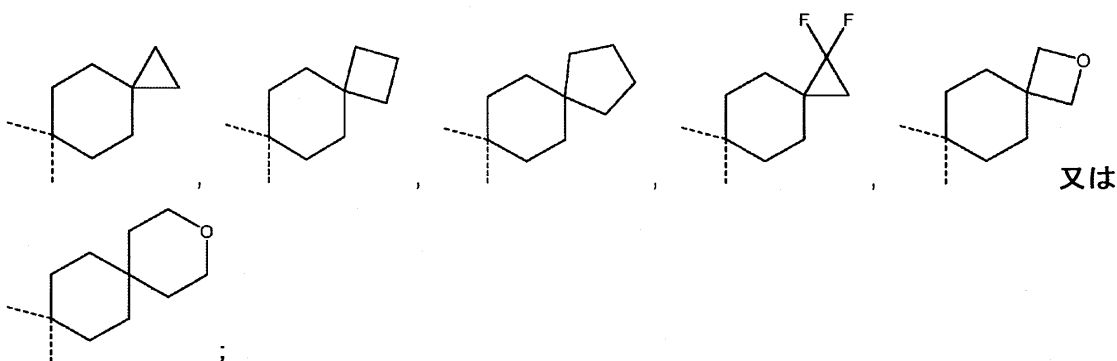
のアミド基を表し；

- R^{N11} が、
 - — C_{1-6} — アルキル；
 - — $-CH_2-CH_2-O-C_{1-3}$ — アルキル；
 - — $-CH_2-C_{1-3}$ — フルオロアルキル；又は、
 - シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2$ — シクロプロピル、 $-CH_2$ — シクロペンチル、 $-CH_2-1$ — フルオロシクロペンチル又は $-CH_2-CH_2$ — シクロプロピル；
- を表し；かつ、
 R^{N12} が C_{1-2} — アルキルを表す；
 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

- R^{2a} が水素を表し；かつ、 R^{2b} が、
 - — C_{2-4} — アルキル；
 - ベンジル；
 - 未置換であるか、1 又は 2 個のメチルにより置換されたフェニル；又は、
 - 未置換であるか又は 1 個のメチルにより置換された 5 員のヘテロアリアル；
- を表すか；
- 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} がいずれも、メチル、エチル又は n — プロピルを表すか；
 - 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合する炭素原子とともに、
 - — C_{4-6} — シクロアルキレン（当該 C_{4-6} — シクロアルキレンは、独立に、未置換であるか、1 又は 2 個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロである。）；
 - テトラヒドロ—2H—ピラン—4，4—ジイル；又は、
 - ピペリジン—4，4—ジイル（当該ピペリジンの窒素は、未置換であるか、又は、 $-C_{1-3}$ — アルキル、 $-CO-C_{1-3}$ — アルキル、 $-CO-O-C_{1-3}$ — アルキル、 $-CO-NH$ — シクロプロピル、 $-SO_2-C_{1-3}$ — アルキル、 $-SO_2$ — シクロプロピル若しくは $-SO_2-NH-C_{1-3}$ — アルキルにより置換される。）；
 - アゼチジン—3，3—ジイル（当該アゼチジンの窒素は $-CO-O-C_{1-3}$ — アルキルにより置換される。）；
- から選択される 3 ～ 6 員の環を形成するか；又は、
 — R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合する炭素原子とともに構造：

【化 10】



のスピロ—二環式環系を形成する；

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^3 がメトキシを表す；請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

当該化合物が：

(S) — 2 — (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) — 3, 5 — ジヒドロキシ — 6 — (ヒ

ドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - イソブチル - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, N, 3 - トリメチルブタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N, N - ジエチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ((R) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ((S) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン;

(S) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 1 - オン;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - イソブチル - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

(S) - N - ベンジル - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒ

10

20

30

40

50

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-

50

4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(インドリン-1-イル)エタン-1-オン;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)アセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン;

(S)-N-(シクロペンチルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アセタミド;

(S)-N-(2-シクロプロピルエチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エ

10

20

30

40

50

チル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド;

10

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド;

20

(S)-N-シクロブチル-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセタミド;

30

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, N-ジメチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド;

40

(S)-N-シクロブチル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-

50

(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

10

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(1-フルオロシクロペンチル)メチル)-N-メチルアセタミド;

20

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(3, 3-ジメチルブチル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;

30

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチルアセタミド;

40

(S)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エタン-1-オン;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル

50

) アセタミド ;

(S) - N - シクロブチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - N - メチル - N - ネオペンチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) エタン - 1 - オン ;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン ;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセタミド ;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチル - N - ネオペンチルアセタミド ;

(S) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - N - メチルアセタミド ;

(S) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) エタン - 1 - オン ;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシ

10

20

30

40

50

クロブチル) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N, 3 - ジエチル - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - エチル - N - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(S) - N - ベンジル - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチル - N - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) ブタンアミド;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチル - N - ネオペンチルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N, 3 - ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチル - N - (2 - モルフォリノエチル) ブタンアミド;

10

20

30

40

50

10

20

30

40

(2S, 3S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N - メチル - 4 - フェニルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-(メチルスルフォニル) ピペリジン-4-イル) - N-メチルアセタミド;

(S) - 2 - (1-(シクロプロピルスルフォニル) - 4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-N-メチルアセタミド;

10

メチル 4-((S) - 1 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (エチル(メチル) アミノ) - 2-オキソエチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート;

(2S, 3R) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド;

20

(2S, 3S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド;

(2S, 3R) - 1 - 1 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパン-1-オン;

30

(2S, 3S) - 1 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパン-1-オン;

(2S, 3R) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド;

40

(2S, 3S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド;

(S) - N - シクロプロピル-4-(1-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (エチル(メチル) アミノ) - 2-オキソエチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド;

50

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチル - N - (オキセタン-3-イル) アセタミド;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (((S) - 2 - (エチル(メチル)アミノ) - 1 - (3-ヒドロキシ-1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル) - 2-オキソエチル) チオ) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート;

N-シクロプロピル-4-((S) - 2 - (エチル(メチル)アミノ) - 1 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2-オキソエチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - フェニルアセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチル - N - フェニルアセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチル - N - (ピリジン-2-イル) アセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチル - N - (ピリジン-3-イル) アセタミド;

(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - メチル - N - (ピリジン-2-イル) アセタミド;

(S) - N - シクロブチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセタミド;

10

20

30

40

50

(S) - N - シクロブチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

(S) - N - シクロプロピル - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) アセタミド;

10

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) アセタミド;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アセタミド;

20

(S) - N - ベンジル - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) アセタミド;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) アセタミド;

30

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4 - (4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

(S) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

40

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4 - (4 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4 - (4 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒ

50

ドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-ブロモチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

10

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

20

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

30

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(4-ブromo-3,5-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

40

(S)-N-エチル-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-シクロプロピル-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジ

50

ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;

10

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N,N-ジメチルアセタミド;

20

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセタミド;

30

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-イソプロピル-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3,3-ジメチルブチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

40

(S)-N-(2-シクロプロピルエチル)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロ

50

フェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチル - N - (オキセタン - 3 - イル) アセタミド;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセタミド;

10

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 1 - モルフォリノエタン - 1 - オン;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) エタン - 1 - オン;

20

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチルアセタミド;

(S) - N - (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチルアセタミド;

30

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセタミド;

40

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (ペンタン - 3 - イル) アセタミド;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - イソプロピルアセ

50

タミド；

(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - (3, 3-ジメチルブチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド；

(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド；

10

(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アセタミド；

(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド；

20

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (6-ヒドロキシスピロ [2.5] オクタン-6-イル) エタン-1-オン；

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (1-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) エタン-1-オン；

30

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (7-ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン-7-イル) エタン-1-オン；

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (7-ヒドロキシ-2-オキサスピロ [3.5] ノナン-7-イル) エタン-1-オン；

40

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (8-ヒドロキシスピロ [4.5] デカン-8-イル) エタン-1-オン；

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (9-ヒドロキシ-3-オキ

50

サスピロ〔5.5〕ウンデカン-9-イル)エタン-1-オン；

(S)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((R)-4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン；

(S)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((S)-4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン；

(2S)-2-(1,1-ジフルオロ-6-ヒドロキスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン；又は、

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-エトキシ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン；

である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩；及び薬学的に許容される担体を有する医薬組成物。

【請求項11】

医薬として使用するための、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

活性成分として、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、器官の線維症；肝疾患及び障害；心血管疾患及び障害；細胞増殖性疾患及び癌；炎症性及び自己免疫疾患及び障害；消化器疾患及び障害；膵臓疾患及び障害；異常血管新生関連疾患及び障害；脳関連疾患及び障害；神経因性疼痛及び末梢性ニューロパチー；眼疾患及び障害；急性腎障害及び慢性腎臓病；間質性肺疾患及び障害；又は移植拒絶の予防用又は治療用の、薬剤。

【請求項13】

器官の線維症；肝疾患及び障害；心血管疾患及び障害；細胞増殖性疾患及び癌；炎症性及び自己免疫疾患及び障害；消化器疾患及び障害；膵臓疾患及び障害；異常血管新生関連疾患及び障害；脳関連疾患及び障害；神経因性疼痛及び末梢性ニューロパチー；眼疾患及び障害；急性腎障害及び慢性腎臓病；間質性肺疾患及び障害；又は移植拒絶の予防又は治療のための医薬の製造における、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物の又はその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガレクチン-3 (g a l e c t i n - 3) 阻害剤である式(I)の化合物及び天然リガンド (n a t u r a l l i g a n d s) へのガレクチン-3の結合が関与する疾患及び障害の予防又は治療におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、当該化合物の製造方法、1又は2種以上の式(I)の化合物を有する医薬組成物及びガレクチン-3阻害剤としてのそれらの医学的使用を含む関連した側面に関する。式(I)の化合物は

、特に、単剤として又は1若しくは2種以上の治療剤と組み合わせて使用してもよい。

【背景技術】

【0002】

ガレクチンは、それらの特徴的な～130アミノ酸(aa)の糖質(carbohydrate)認識ドメイン(CRD)内に見いだされる保存されたβ-ガラクトシド結合部位に基づくタンパク質ファミリーと定義される(Barondes SHら、Cell 1994; 76、597-598)。ヒト、マウス及びラットのゲノムシークエンスにより、一哺乳類ゲノム中に、少なくとも16の保存されたガレクチン及びガレクチン様タンパク質が存在することが明らかになっている(Leffler H.ら、Glycoconj. J. 2002、19、433-440)。これまでに、3種のガレクチンサブクラスが同定された。すなわち、1個の糖質認識ドメイン(CRD)を有するプロト型(protoypical)ガレクチン; CRD上に融合したプロリンー及びグリシンーに富む短鎖(short stretches)の異常なタンデムリピート(tandem repeats)からなるキメラ型(chimera)ガレクチン; 及び、リンカーによりタンデム型に結合した2個の別個のCRDを有するタンデムリピート型(tandem-repeat-type)ガレクチンである(Zhong X.、Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)。ガレクチンは2価であるいは多価で結合できるため、細胞表面の複合糖質(glycoconjugates)を例えば架橋して、細胞情報伝達事象を引き起こすことができる。このメカニズムにより、ガレクチンは広範な生物学的プロセスを調節する(Sundblad V.ら、Histol Histopathol 2011; 26:247-265)。

【0003】

ガレクチンファミリーの中で唯一のキメラ型であるガレクチン-3(Gal-3)は、32-35kDaの分子量を有し、ヒトでは250個のアミノ酸残基、高度に保存されたCRD及び非定型N末端ドメイン(ND)からなる。ガレクチン-3は高濃度(100μM)まで単量体であるが、はるかに低い濃度でリガンドと凝集でき、これは、オリゴマー化メカニズムを介してそのN末端非CRD領域により促進されるが、完全には解明されていない(Johannes、L.ら、Journal of Cell Science 2018; 131、jcs208884)。

【0004】

Gal-3は体内において広範に分布しているが、その発現レベルは臓器によって異なる。その細胞外又は細胞内局在性に応じて、免疫調節、宿主-病原体相互作用、血管新生、細胞遊走、創傷治癒及びアポトーシス等の多岐にわたる生物学的機能を示すことができる(Sundblad V.ら、Histol Histopathol 2011; 26:247-265)。Gal-3は、多くのヒト腫瘍並びに骨髄細胞、炎症細胞(マクロファージ、マスト細胞、好中球、T細胞、好酸球等)、線維芽細胞及び心筋細胞等の細胞種において多く発現しており(Zhong X.ら、Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019; 46:197-203)、これは、Gal-3が炎症及び線維化プロセスの制御に関与することを示している(Henderson NC.ら、Immunological Reviews 2009; 230:160-171; Sano H.ら、J Immunol. 2000; 165(4):2156-64)。さらに、Gal-3タンパクの発現レベルは新生物及び炎症等の特定の病態において上方制御されている(Chiarioti L.ら、Glycoconjugate Journal 2004 19、441-449; Farhad M.ら、OncoImmunology 2018、7:6、e1434467)。

【0005】

喘息(Gao P.ら、Respir Res. 2013、14:136; Rao SPら、Front Med (ローザンヌ) 2017; 4:68)、関節リウマチ、多発性硬化症、糖尿病、尋常性乾癬(Lacina L.ら、Folia Biol (プラハ) 2006; 52(1-2):10-5)、アトピー性皮膚炎(Saegusa J.ら、Am

J Pathol. 2009、174 (3) : 922-31)、子宮内膜症 (Noel J Cら、Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011 19 (3) : 253-7) 又はウイルス性脳炎 (Liu FTら、Ann N Y Acad Sci. 2012; 1253: 80-91; Henderson NCら、Immunol Rev. 2009; 230 (1) : 160-71; Li Pら、Cell 2016; 167: 973-984) 等の炎症性／自己免疫疾患の進行にGal-3が機能的に関与していることを支持する多くの証拠がある。最近、Gal-3は、慢性炎症及び器官の線維化の進行において (例えば、肝臓 (Henderson NCら、PNAS 2006; 103: 5060-5065; Hsu DKら、Int J Cancer. 1999、81 (4) : 519-26)、腎臓 (Henderson NCら、Am. J. Pathol. 2008; 172: 288-298; Dang Z. ら、Transplantation. 2012、93 (5) : 477-84)、肺 (Mackinnon ACら、Am. J. Respir. Crit. Care Med 2012、185: 537-546; Nishi Y. ら、Allergol Int. 2007、56 (1) : 57-65)、心臓、(Thandavarayan RAら、Biochem Pharmacol. 2008、75 (9) : 1797-806; Sharma U. ら、Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008; 294 (3) : H1226-32) 並びに神経系 (Burguillos MAら、Cell Rep. 2015、10 (9) : 1626-1638))、及び、角膜血管新生において (Chen WS. ら、Investigative Ophthalmology & Visual Science 2017、Vol. 58、9-20) 重要な役割を担っているとして注目されている。さらに、ケロイド組織の皮膚肥厚 (Arciniegas E. ら、The American Journal of dermatopathology 2019; 41 (3) : 193-204) 及び全身性強皮症 (SSc)、特にそのような病態において観察される皮膚線維症及び増殖性脈管障害にGal-3が関与することが見出された (Taniguchi T. ら、J Rheumatol. 2012、39 (3) : 539-44)。慢性腎臓病 (CKD) 関連腎不全を患う患者において、特にそれらの患者のうち糖尿病を有する患者においてGal-3が上方制御されていることが見出された。興味深いことに、この患者集団から得られたデータは、糸球体におけるGal-3上方制御と観察された尿蛋白排泄の間に相関があることを示した (Kikuchi Y. ら、Nephrol Dial Transplant. 2004、19 (3) : 602-7)。加えて、2018年の最近のプロスペクティブ・スタディにより、Gal-3のプラズマレベルが高いと、特に高血圧罹患集団においてCKDの発病リスクが上昇することが示された (Rebholz CM. ら、Kidney Int. 2018 Jan; 93 (1) : 252-259)。Gal-3は、アテローム性動脈硬化 (Nachtigal M. ら、Am J Pathol. 1998; 152 (5) : 1199-208)、冠動脈疾患 (Falcone C. ら、Int J Immunopathol Pharmacol 2011、24 (4) : 905-13)、心不全及び血栓症 (Nachtigal M. ら、Am J Pathol. 1998; 152 (5) : 1199-208; Gehlken C. ら、Heart Fail Clin. 2018、14 (1) : 75-92; DeRoo EP. ら、Blood. 2015、125 (11) : 1813-21) 等の心血管疾患において大幅に上昇している (Zhong X. ら Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019、46 (3) : 197-203)。Gal-3の血中濃度は、肥満及び糖尿病患者において上昇し、(心不全、腎症／網膜症、抹消動脈疾患、脳血管イベント又は心筋梗塞等の) 微小及び大血管合併症に対するリスクの上昇と関連する (Qi-hui-Jinら、Chin Med J (Engl). 2013、126 (11) : 2109-15)。Gal-3は、発癌、癌の進行及び転移を促進し (Vuong L. ら、Cancer Res 2019 (79) (7) 1480-1492)、微小腫瘍環境内で作用することにより腫瘍促進因子 (pro-tumor factor) として機能し、免疫監視を抑制する

10

20

30

40

50

ことが示された (Ruvolo P.P. ら、Biochim Biophys Acta. 2016 Mar、1863 (3) : 427-437; Farhad M. ら、Oncoimmunology 2018 Feb 20; 7 (6) : e1434467)。高レベルのGal-3を発現する癌の中には、甲状腺、中枢神経系、舌、乳房、胃癌、頭頸部扁平上皮細胞、膵臓、膀胱、腎臓、肝臓、副甲状腺、唾液腺に関与するものに加えて、リンパ腫、癌腫、非小細胞肺癌、メラノーマ及び神経芽腫も見つかっている (Sciacchitano S. ら、Int J Mol Sci 2018 Jan 26、19 (2) : 379)。

【0006】

また、Gal-3の阻害が、COVID-19 (Caniglia J.L. ら、Peer J 2020、8 : e9392) 及びインフルエンザH5N1 (Chen Y.J. ら、Am. J. Pathol. 2018、188 (4)、1031-1042) の治療に有益であると提唱されており、これは抗炎症効果によるものと考えられる。

【0007】

最近、Gal-3阻害剤が、併用免疫療法 (Galectin Therapeutics。プレスリリース、2017年2月7日) 及び特発性肺線維症 (Galecto Biotech。プレスリリース、2017年3月10日) 及びNASH肝硬変 (2017年12月5日) において使用された場合、ポジティブな効果を有することが示された。W020180209276、W02018209255及びW020190890080は、ガレクチンタンパク質に結合親和性を有する、全身性インスリン抵抗性障害治療用の化合物を開示する。従って、Gal-3阻害剤は、単独で又は他の治療と組み合わせて、器官の線維症、心血管疾患及び障害、急性腎障害及び慢性腎臓病、肝疾患及び障害、間質性肺疾患及び障害、眼疾患及び障害、細胞増殖性疾患及び癌、炎症性及び自己免疫疾患及び障害、消化器疾患及び障害、膵臓疾患及び障害、異常血管新生関連疾患及び障害、脳関連疾患及び障害、神経因性疼痛及び末梢性ニューロパシー、及び／又は、移植拒絶等の疾患又は障害の予防又は治療に有用であろう。

【0008】

抗線維化剤として探索されているGal-3の合成阻害剤が種々の公報及び特許出願に記述されている (例えば、W02005113568、W02005113569、W02014067986、W02016120403、US20140099319、W02019067702、W02019075045、W02014078655、W02020078807及びW02020078808を参照。)。

【0009】

Verteramo ら (J. Am. Chem. Soc. 2019、141、5、2012) は、ジアステレオマーの関係にある2種の β -D-ガラクトピラノシドリガンドを用いたガレクチン-3Cに対するリガンド結合の比較分析を開示するが、これらのリガンドは、少なくとも本発明の必須の置換基であるR¹が存在しない点で本発明化合物とは異なる。同じリガンドがCaldararu らにより使用され (Phys. Chem. Chem. Phys. 2019、21、18149)、結晶学的B因子から信頼できるエントロピーを得ることが可能か否かが試験された。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、ガレクチン-3阻害剤である式(I)の新規な化合物を提供する。従って、本発明の化合物は、天然糖質リガンドへのGal-3の結合の調節が必要とされる疾患及び障害の予防又は治療に有用であろう。

【0011】

1) 第1の態様において、本発明は式(I)の化合物に関する：

【0012】

10

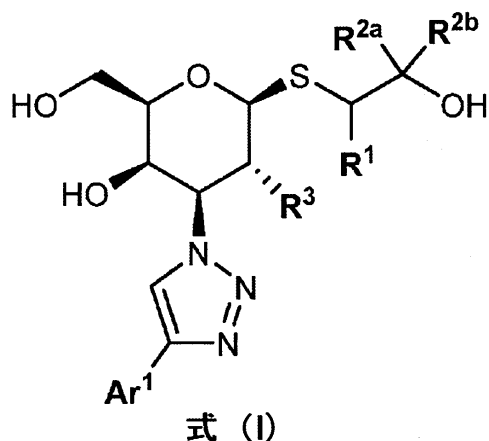
20

30

40

50

【化 1】



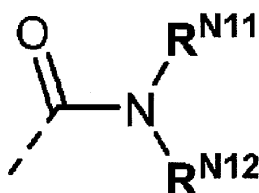
(式中、

 R^1 は、

— 構造：

【 0 0 1 3 】

【化 2】



の amid 基を表し；

— R^{N11} は、— — C_{1-6} — アルキル；— — — $CH_2-CH_2-O-C_{1-3}$ — アルキル；— — — CH_2-C_{1-3} — フルオロアルキル（特に、 $-CH_2-CF_3$ 又は $-CH_2-C(CH_3)_2F$ ）；— — — C_{0-2} — アルキレン — C_{3-6} — シクロアルキルであって、当該 C_{3-6} — シクロアルキルが、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個のフルオロ若しくはメチルにより置換された、 $-C_{0-2}$ — アルキレン — C_{3-6} — シクロアルキル；— — — C_{0-2} — アルキレン — C_{4-6} — シクロアルキルであって、当該 C_{4-6} — シクロアルキルが 1 個の酸素環原子を有する、 $-C_{0-2}$ — アルキレン — C_{4-6} — シクロアルキル；— — — $CH_2-CH_2-NR^{N21}R^{N22}$ (R^{N21} 及び R^{N22} は、それらが結合する窒素原子とともに、アゼチジン—1—イル、ピロリジン—1—イル、ピペリジン—1—イル及びモルフォリン—4—イルから選択される 4～6 員のヘテロシクリル（特にモルフォリン—4—イル）を形成する。）；又は、— — — C_{1-2} — アルキレン — R^{11} (R^{11} は、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール（特に、チオフェニル、ピリジニル、イミダゾリル）を表し、当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は 1 個のメチルにより置換される。）；

— — — フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール（特にピリジニル）であって、当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールが、独立に、未置換であるか又は 1 個のメチルにより置換される、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール（特にピリジニル）；又は、

10

20

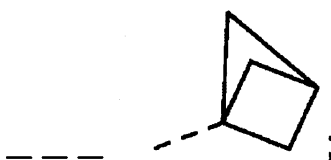
30

40

50

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



を表し；

かつ、 R^{N12} は、水素又は C_{1-2} -アルキルを表すか；

— 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} は、それらが結合する窒素原子とともに、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル及びピペリジン-1-イルから選択される4～6員のヘテロシクリルを形成し、当該4～6員のヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロであり；

— 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} は、それらが結合する窒素原子とともに、モルフォリン-4-イルを形成するか；

— 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} は、それらが結合する窒素原子とともに、ピロリジン-1-イル又はピペリジン-1-イルからなる部分芳香族二環式環を形成し、当該ピロリジン又はピペリジンはフェニル環と縮合し；（特に、当該二環式環はインドリン-1-イルである。）；

 Ar^1 は、

— アリール（特にフェニル）であって、1、2、3、4又は5個の置換基により置換され（特に、1、2又は3個の置換基により置換され）、上記置換基が、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから独立に選択される、アリール（特にフェニル）；

〔特に、当該置換基の少なくとも1つは当該フェニルのメタ又はパラ位において結合し；パラ位の置換基が存在する場合には、当該パラ位の置換基は、好ましくは、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから選択され；メタ位の置換基が存在する場合には、当該メタ位の置換基は、好ましくはハロゲンである。〕；又は、

— 5又は6員のヘテロアリール（特に、チアゾリル又はピリジニル）であって、当該5又は6員のヘテロアリールが、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基が、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから独立に選択される、5又は6員のヘテロアリール（特に、チアゾリル又はピリジニル）；

を表し；

— R^{2a} は水素を表し；かつ、 R^{2b} は、— $-C_{2-4}$ -アルキル（特にエチル）；

— $-C_{0-1}$ -アルキレン- Ar^{2b} （ Ar^{2b} は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール（特に1H-ピラゾール-3-イル）を表し、当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか、1又は2個のメチルにより置換される。）；

を表すか；

— 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} はいずれも、水素、メチル、エチル又はn-プロピルを表すか；— 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合する炭素原子とともに、

— C_{3-6} -シクロアルキレン（当該 C_{3-6} -シクロアルキレンは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロである。）；

— テトラヒドロ-2H-ピラン-4，4-ジイルであって、未置換であるか、2又は4個のメチルにより置換された、テトラヒドロ-2H-ピラン-4，4-ジイル；又は、

— ピペリジン-4，4-ジイル、ピロリジン-3，3-ジイル又はアゼチジン-3，3-ジイル（当該ピペリジン、ピロリジン又はアゼチジンの窒素は、独立に、未置換であるか、又は、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{0-2}$ -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキル

10

20

30

40

50

又は $-L-R^{N2}$ (

—— $-L-$ は、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $*-CO-NH-$ 、 $*-CO-O-$ 又は $*-SO_2-NH-$ を表し、

—— R^{N2} は、 $-C_{1-3}$ -アルキル又は $-C_{0-2}$ -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキルを表す。) ;

により置換される。) ;

(特に、当該ピペリジンは、未置換であるか、又は、メチル、 $-CO-$ メチル、 $-CO-O-$ メチル、 $-CO-NH-$ シクロプロピル、 $-SO_2-$ メチル、 $-SO_2-$ シクロプロピル又は $-SO_2-NH-$ メチルにより置換され ; 当該アゼチジンは $-CO-O-$ メチルにより置換される。) ;

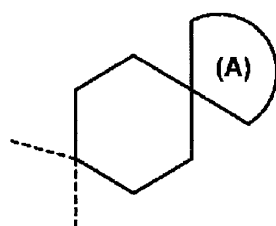
(上記の基において、アステリスクは分子の残りの部分に結合する結合 (bond) を示す。) ;

から選択される 3 ~ 6 員の環を形成するか ; 又は、

— R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合する炭素原子とともに、構造 (S^{2AB}) のスピロ二環式環系

【0015】

【化4】



(S^{2AB})

(環 (A) は、3 ~ 6 員の非芳香族炭素環を表し、当該 3 ~ 6 員の非芳香族炭素環は任意で 1 個の環酸素原子を含み、当該 3 ~ 6 員の非芳香族炭素環は、未置換であるか、又は、2 個のフルオロにより置換される。) ;

を形成し ;

R^3 は、ヒドロキシ又は C_{1-3} -アルコキシ (特にメトキシ) を表す。) 。

【0016】

式 (I) の化合物は 5 つのキラル又は不斉中心を有し、それらは、テトラヒドロピラン部分に位置し、式 (I) に記載する絶対配置にある。加えて、式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上のさらなる不斉炭素原子等の、少なくとも 1 つの、場合によってはさらに多くのさらなるキラル又は不斉中心を含む。従って、式 (I) の化合物は、立体異性体の混合物として、又は、好ましくは純粋な立体異性体として存在してよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してよい。

【0017】

特定の化合物 (又は包括的構造) が、例えば (R) - 又は (S) - エナンチオマー等の特定の絶対配置にあるものとして記載される場合、そのような記載は、富化された、特に本質的に純粋な、エナンチオマー形態の各化合物 (又は包括的構造) を意味するものと解される。同様に、ある化合物の特定の不斉中心が (R) - 又は (S) - 配置にある、又は、特定の相対配置にあるものと記載される場合、そのような記載は、上記不斉中心の各配置に関し、富化された、特に本質的に純粋な形態の上記化合物を意味するものと解される。

【0018】

「富化 (enriched)」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体 / 他のそれぞれの立体異性体の全体に関し、少なくとも 70 : 30、特に少なくとも 90 : 10 の比率で (すなわち、少なくとも 70 重量%、特に少なくとも 90 重量%の純度で) で存在すること

を意味するものと解される。

【0019】

「本質的に純粋な」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体／他のそれぞれの立体異性体の全体に関し、少なくとも95重量パーセント、特に、少なくとも99重量パーセントの純度で存在すること意味するものと解される。

【0020】

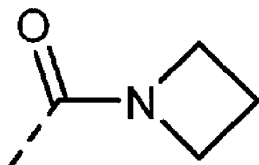
本発明はまた、同位体標識された、特に ^2H （重水素）標識された態様1）～25）に従う式（I）の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式（I）の化合物と同一である。同位体標識された、特に ^2H （重水素）標識された式（I）、（II）及び（III）の化合物及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体 ^2H （重水素）に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、*in vivo*での半減期が長くなり、あるいは、必要用量を減らすことができ、又は、チトクロームP450酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式（I）の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上の重水素原子によってのみ標識されている。副態様においては、式（I）の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式（I）の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してよい。

【0021】

本出願において、点線として描かれる結合は、記載された基の結合点を示す。例えば、下記の基

【0022】

【化5】



は、アゼチジン-1-カルボニル基である。

【0023】

化合物、塩、医薬組成物、疾患等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩等をも意味することが意図されている。

【0024】

態様1）～25）に従う式（I）の化合物に対するいかなる言及も、状況に応じて、そのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）をも指すものと解される。

【0025】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ最小の望ましくない毒性作用を示す塩を意味する。そのような塩としては、対象化合物中の塩基性基及び／又は酸性基の存在に応じた、無機又は有機の酸及び／又は塩基付加塩が挙げられる。参考としては、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」、P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.)、Wiley-VCH、2008；及び「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」、Johan Wouters and Luc Quere (Eds.)、RSC Publishing、2012を参照されたい。

【0026】

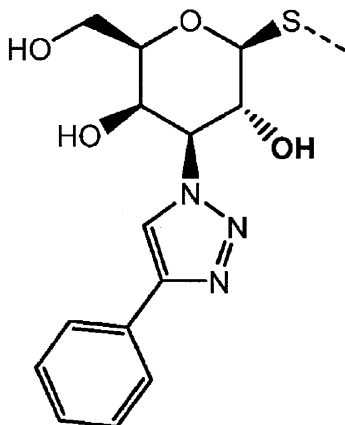
ここに記載される定義は、態様 1) ～ 19) のいずれか 1 つに定義される式 (I) の化合物に対して一律に適用されるものであり、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り本明細書及び請求項を通じて必要な変更を加えて適用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義におけるそれぞれの用語を、独立して（及びそれらと共に）定義し置き換えるものであってよい。

【0027】

本特許出願において、化合物は IUPAC 命名法を用いて命名されるが、炭水化物命名法を用いて命名することもできる。従って、基：

【0028】

【化 6】



は、(2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - チル、又は、あるいは 1, 3 - ジデオキシ - 3 - [4 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシド - 1 - チルと命名することができ、分子の残りの部分に対する結合点である、硫黄原子を担持する炭素原子の絶対配置は、(2S) -、又は、ベーター配置にある。例えば、化合物、(S) - 2 - (1 - (シクロプロピルスルフォニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - N - メチルアセタミドは：1, 3 - ジデオキシ - 1 - ((2 - (1 - (シクロプロピルスルフォニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - N - エチル - N - メチルアセタミド) - (S) - チオ) - 3 - [4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシドとも呼ばれるものと理解される。

【0029】

置換基が任意であると記載されている場合は常に、そのような置換基は存在しなくてもよく（すなわち、各残基はそのような任意の置換基に関して未置換であり）、その場合、（例えば、芳香族環における、遊離価を有する環炭素原子及び／又は環窒素原子等の、そのような任意の置換基が結合し得る）遊離価を有するすべての部位は状況に応じて水素により置換されているものと理解される。同様に、「任意に」という用語が（環）ヘテロ原子に関して使用される場合、この用語は、各任意のヘテロ原子等が存在しないか（すなわち、ある基が、ヘテロ原子を有さず／炭素環である／等）、又は、各任意のヘテロ原子等が明示的に定義されるように存在することを意味する。各態様又は請求項中に明示的に別段の定義がない限り、本明細書中に定義した基は未置換である。

【0030】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素又は臭素、好ましくは、フッ素又は塩素を意

10

20

30

40

50

味する。

【0031】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～6個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{x-y} -アルキル」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したアルキル基を意味する。例えば、 C_{1-6} -アルキル基は1～6個の炭素原子を有する。アルキル基の代表的な例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert.-ブチル、ペンチル、3-メチルブチル; 2, 2-ジメチルプロピル及び3, 3-ジメチルブチルである。疑義を避けるために、ある基が例えばプロピル又はブチルと記載されている場合には、それは、それぞれ n -プロピル又は n -ブチルであることを意味する。 R^{N11} が「 C_{1-6} -アルキル」を表す場合には、この用語は、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ペンタ-3-イル、2, 2-ジメチルプロピル又は3, 3-ジメチルブチルを意味する。

【0032】

「 C_{x-y} -アルキレン-」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、2箇所で結合した(bivalently bound)、先に定義したアルキル基を意味する。「 C_{0-y} -アルキレン-」という用語は、直接結合又は先に定義した- (C_{1-y}) アルキレン-を意味する。好ましくは、 C_{1-y} -アルキレン基の結合点は、1, 1-ジイル又は1, 2-ジイル又は1, 3-ジイル配置である。好ましくは、 C_{2-y} -アルキレン基の結合点は、1, 2-ジイル又は1, 3-ジイル配置である。 C_{0-y} -アルキレン基が別の置換基と組み合わせて使用される場合には、この用語は、当該置換基が C_{1-y} -アルキレン基を介して分子の残りの部分に結合するか、又は、それが分子の残りの部分に直接結合する(すなわち、 C_{0} -アルキレン基は、当該置換基を分子の残りの部分に結合させる直接結合を表す。)ことを意味する。明示的に別段の記載がなければ、アルキレン基- C_2H_4 -は- CH_2-CH_2 -を意味する。

【0033】

「アルケニル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、2から5個の炭素原子及び1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分岐した炭化水素鎖を意味する。「 C_{x-y} -アルケニル」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する先に定義したアルケニル基を意味する。例えば、 C_{2-5} -アルケニル基は2から5個の炭素原子を有する。

【0034】

「フルオロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1～3個の炭素原子を有する、先に定義したアルキル基を意味する。「 C_{x-y} -フルオロアルキル」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したフルオロアルキル基を意味する。例えば、 C_{1-3} -フルオロアルキル基は、1～3個の炭素原子を有し、1～7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルキル基の代表的な例としては、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチル等の C_1 -フルオロアルキル基である。

【0035】

「フルオロアルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフッ素で置き換えられた、1～3個の炭素原子を有する、先に定義したアルコキシ基を意味する。「 C_{x-y} -フルオロアルコキシ」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したフルオロアルコキシ基を意味する。例えば、 C_{1-3} -フルオロアルコキシ基は、1～3個の炭素原子を有し、1～7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルコキシ基の代表的な例としては、トリフルオロメトキシ、

ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

【0036】

「シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、3から8個の炭素原子を有する、飽和した単環式、又は、縮合、架橋若しくはスピロ-二環式炭化水素環を特に意味する。「 C_{x-y} -シクロアルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したシクロアルキル基を意味する。例えば、 C_{3-6} -シクロアルキル基は、3～6個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。

10

【0037】

「環酸素原子を有する C_{x-y} -シクロアルキル」という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したシクロアルキル基であって、当該 C_{x-y} -シクロアルキルの1個の環炭素原子が酸素原子により置き換えられた、シクロアルキル基を意味する。そのような基は未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。例は、特に、オキセタニル、テトラヒドロフランル及びテトラヒドロピラニルである。具体的な「 C_{4-6} -シクロアルキルであって、当該 C_{3-6} -シクロアルキルが1個の環酸素原子を有する、 C_{4-6} -シクロアルキル」は、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである。

【0038】

「 C_{x-y} -シクロアルキレン-」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、2個所で結合した、先に定義したシクロアルキル基を意味する。好ましくは、2個所で結合したシクロアルキル基の結合点は、1, 1-ジイル配置である。例は、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 1-ジイル；及びシクロヘキサン-1, 1-ジイルであり、好ましくはシクロヘキサン-1, 1-ジイルである。「 R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合する炭素原子とともに C_{3-6} -シクロアルキレンを形成し、当該 C_{3-6} -シクロアルキレンが、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換される」場合、この用語は、特に、未置換であるか、又は、明示的に定義されるように置換される上記の基を意味し；具体的な例は、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1, 1-ジイル、4, 4-ジメチルシクロヘキサン-1, 1-ジイル又は4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1, 1-ジイルであり；特に4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1, 1-ジイルである。

20

30

【0039】

「アルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、アルキル基が先に定義した通りである、アルキル-O-基を意味する。「 C_{x-y} -アルコキシ」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したアルコキシ基を意味する。好ましくはエトキシ及び特にメトキシである。 R^3 が「 C_{1-3} -アルコキシ」を表す場合、この用語は、好ましくはメトキシ又はエトキシ、特にメトキシを意味する。

40

【0040】

「ヘテロシクリル」という用語は、明示的により広い又はより狭い定義がされない限り、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子（特に、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、2個の酸素原子、1個の窒素原子及び1個の酸素原子）を有する、飽和又は不飽和非芳香族単環式炭化水素環を意味する。「 C_{x-y} -ヘテロシクリル」という用語は、 $x \sim y$ 個の環原子を有するそのようなヘテロサイクルを意味する。ヘテロシクリル基は、未置換であるか、又は明示的に定義されるように置換される。

【0041】

「アリール」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も

50

、フェニル又はナフチル、好ましくはフェニルを意味し、当該アリール基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。

【0042】

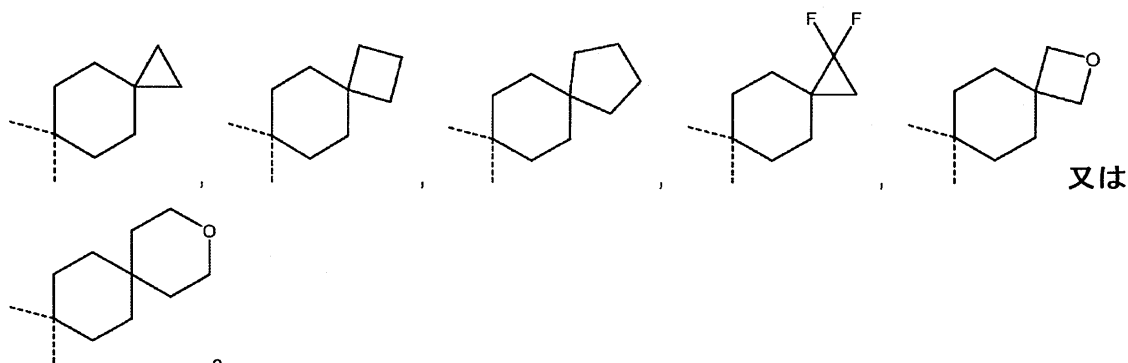
「ヘテロアリール」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、より広い又はより狭い定義が明示的に示されていない場合には、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される、1から最大で4個のヘテロ原子を有する、5～10員の単環式又は二環式芳香環を意味する。そのようなヘテロアリール基の代表的な例は、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等の5員のヘテロアリール基；ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の6員のヘテロアリール基；及び、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピラジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル及びイミダゾチアゾリル等の8～10員の二環式ヘテロアリール基である。上記のヘテロアリール基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。「5又は6員のヘテロアリール」を表す置換基 R^{11} に関し、この用語は、特に、チオフェニル、ピリジニル、イミダゾリル；とりわけ、チオフェン-2-イル、ピリジン-2-イル、1H-イミダゾール-4-イルを意味する。 R^{N11} が「5又は6員のヘテロアリール」を表す場合には、この用語は、上記の基、特にピリジニル；とりわけ、ピリジン-2-イル又はピリジン-3-イルを意味し；当該5又は6員のヘテロアリール基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。 Ar^{11} が「5又は6員のヘテロアリール」を表す場合には、この用語は、上記の基、特にピリジニル又はチアゾリル；とりわけ、チアゾール-2-イル又はピリジン-3-イルを意味し；当該5又は6員のヘテロアリール基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。

【0043】

R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合する炭素原子とともに「構造 (S^{2AB}) のスピロ二環式環系」を形成する場合には、そのような構造 (S^{2AB}) は、特に下記の構造を意味する：

【0044】

【化7】



「シアノ」という用語は基-CNを意味する。

【0045】

「オキソ」という用語は、例えばカルボニル基-(CO)-又はスルフォニル基-(SO₂)-中等の、好ましくは、鎖又は環炭素若しくは硫黄原子に結合する基=Oを意味する。

【0046】

「 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、ピロリジン-1-イル又はピペリジン-1-イルからなる部分芳香族二環式環を形成し、当該ピロリジン又はピペリジンがフェニル環と縮合する」二環式環の例は、インドリン-1-イル、イソインドリン-2-イル、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル及び3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルであり、特にインドリン-1-イルである。

【0047】

「 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル及びピペリジン-1-イルから選択される4~6員のヘテロシクリルを形成し、当該4~6員のヘテロシクリルが、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロである」場合のヘテロシクリルの例は、特に、未置換であるか、又は、1個のメチルにより2若しくは3位において置換された、又は、2個のフルオロにより3位において置換された、アゼチジン-1-イル；未置換であるか、又は、2個のフルオロにより3位において置換された、ピロリジン-1-イル；未置換であるか、又は、2個のフルオロにより3若しくは4位において置換された、ピペリジン-1-イルである。

【0048】

数値の範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれるものとする。これは、例えば、温度範囲が40℃から80℃の間であると記述される場合、末端の点である40℃と80℃はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が1から4の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の1、2、3又は4であることを意味する。

【0049】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X-X$ の10%から $X+X$ の10%の間、好ましくは $X-X$ の5%から $X+X$ の5%の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、温度 $Y-10^{\circ}\text{C}$ から $Y+10^{\circ}\text{C}$ の間、好ましくは $Y-5^{\circ}\text{C}$ から $Y+5^{\circ}\text{C}$ の間を表す。さらに、本明細書において使用される「室温」という用語は約25℃の温度を意味する。

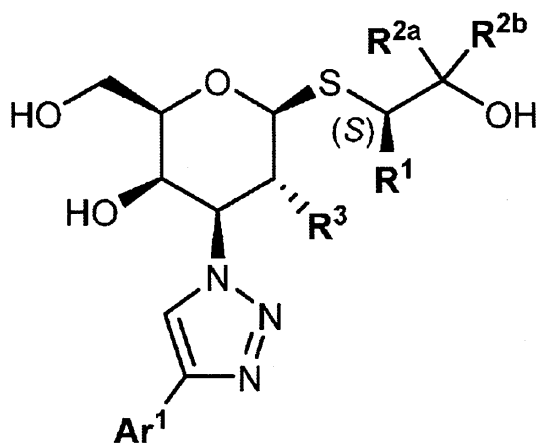
【0050】

本発明のさらなる態様を以下に記述する：

2) 第2の態様は、式(I_s)の化合物でもある、態様1)に従う式(I)の化合物に関する：

【0051】

【化8】

式(I_s)

(式中、基 R^1 が結合する炭素原子は式(I_s)に記載の絶対配置にあり〔すなわち、

絶対 (S) - 配置にある。] ;

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 及び Ar^1 は態様 1 で定義する通りである。) 。

【0052】

3) 別の態様は、 Ar^1 が、フェニルであって、1、2 又は 3 個の置換基により置換され、上記置換基が、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから独立に選択される、フェニルを表し；

当該置換基の少なくとも 1 つは、当該フェニルのメタ又はパラ位において結合し、

— パラ位の置換基が存在する場合には、当該パラ位の置換基は、好ましくは、ハロゲン、メチル、シアノ及びメトキシから選択され；

— メタ位の置換基が存在する場合には、当該メタ位の置換基は、好ましくはハロゲンである；

態様 1) 又は 2) に従う化合物に関する。

【0053】

4) 別の態様は、 Ar^1 が、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニルを表し；

— 当該置換基の 1 つは、当該フェニルのメタ位において結合し、当該置換基はハロゲンであり；残りの置換基が存在する場合には、その残りの置換基はハロゲン（特にフルオロ）であり；又は、

— 当該置換基の 1 つは、当該フェニルのパラ位において結合し、当該置換基は、メチル、シアノ及びメトキシから独立に選択され；

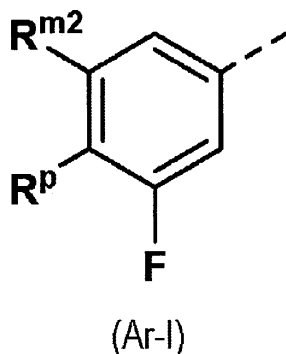
残りの置換基が存在する場合には、その残りの置換基はハロゲン（特にフルオロ）である；態様 1) 又は 2) に従う化合物に関する。

【0054】

5) 別の態様は、 Ar^1 が構造：

【0055】

【化 9】



(式中、

— R^{m2} は、水素又はフルオロを表し；かつ、

R^p は、独立に、ハロゲン（特に、フルオロ又はクロロ）、メチル、シアノ又はメトキシを表すか（特に、 R^p は、フルオロ、クロロ又はメチルを表す。）；又は、

— R^{m2} は、水素又はフルオロを表し；かつ、

R^p は水素を表す。）；

のフェニル基を表す、態様 1) 又は 2) に従う化合物に関する。

【0056】

6) 別の態様は、 Ar^1 が構造：

【0057】

10

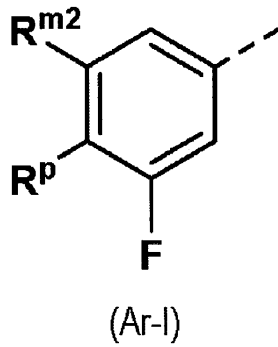
20

30

40

50

【化10】



10

(式中、

- R^{m2} はハロゲン（特にフルオロ）を表し；
 - R^p は、水素、ハロゲン（特に、フルオロ又はクロロ）、メチル、シアノ又はメトキシを表す（特に、 R^p は、フルオロ、クロロ又はメチルを表す。）。）；
- のフェニル基を表す、態様1)又は2)に従う化合物に関する。

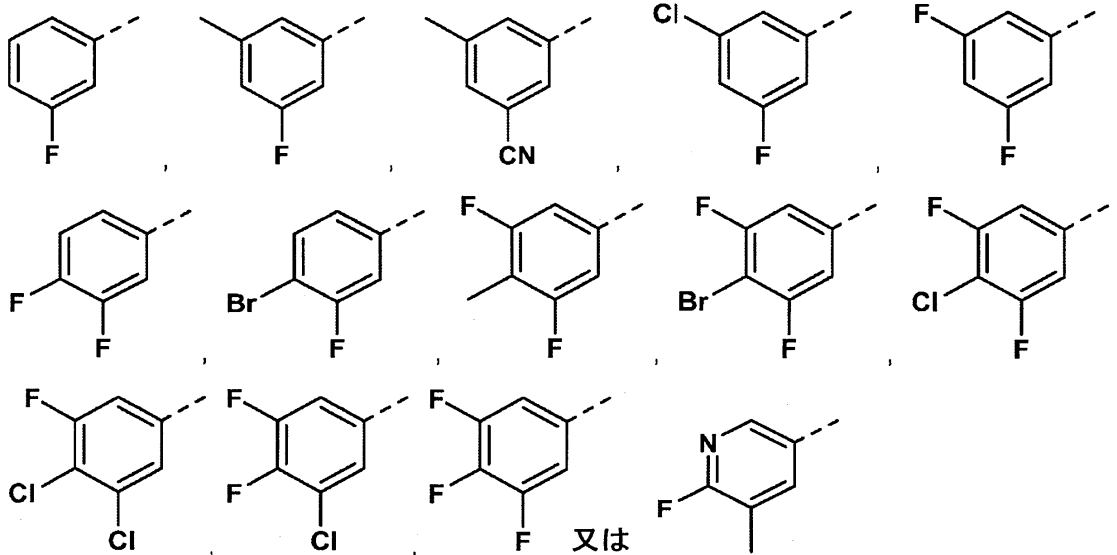
【0058】

7) 別の態様は、 Ar^1 が：

【0059】

【化11】

20



30

を表す；態様1)又は2)に従う化合物に関する。

【0060】

態様7)の副態様において、 Ar^1 は3, 4, 5-トリフルオロフェニルを表す。

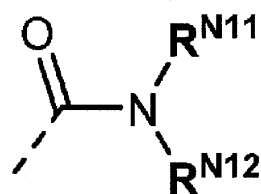
【0061】

40

8) 別の態様は、 R^1 が、構造

【0062】

【化12】



50

のアミド基を表し；

- R^{N11} が、
- — C_{1-6} —アルキル（特に、メチル、エチル、イソブチル、2,2-ジメチルプロパ-1-イル又は3,3-ジメチルブタ-1-イル）；
- — $CH_2-CH_2-O-C_{1-3}$ —アルキル；
- — CH_2-C_{1-3} —フルオロアルキル（特に、 CH_2-CF_3 又は $CH_2-C(CH_3)_2F$ ）；
- シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2 —シクロプロピル、 CH_2 —シクロペンチル、 CH_2 —1-フルオロシクロペンチル又は CH_2-CH_2 —シクロプロピル；
- 3,3-ジフルオロシクロブチル、 $CH_2-3,3$ —ジフルオロシクロブチル又は4,4-ジメチルシクロヘキシル；
- CH_2 —テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル又は CH_2-CH_2 —テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル；
- テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル又はオキセタン-3-イル；
- CH_2-CH_2 —モルフォリン-4-イル；又は、
- CH_2 —チオフェニル、 CH_2 —ピリジニル、ベンジル又は CH_2-1 —メチル-1H-イミダゾール-4-イル；
- フェニル又はピリジニル；又は、
- 【0063】
- 【化13】

10

20



を表し；かつ、

- R^{N12} が、水素又は C_{1-2} —アルキル（特にメチル）を表すか；
 - 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、未置換であるか、又は、1個のメチルにより2若しくは3位において置換された、又は、2個のフルオロにより3位において置換された、アゼチジン-1-イル；未置換であるか、又は、2個のフルオロにより3位において置換された、ピロリジン-1-イル；及び未置換であるか、又は、2個のフルオロ若しくはメチルにより3若しくは4位において置換された、ピペリジン-1-イル；から選択される、4～6員のヘテロシクリルを形成するか；
 - 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、モルフォリン-4-イルを形成するか；
 - 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、インドリン-1-イル、イソインドリン-2-イル、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル又は3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル環（特にインドリン-1-イル）を形成する；
- 態様1)～7)に従う化合物に関する。

30

40

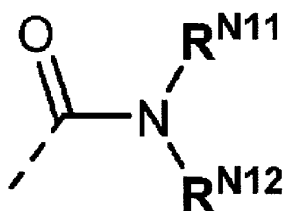
【0064】

9) 別の態様は、 R^1 が、構造

【0065】

50

【化 1 4】

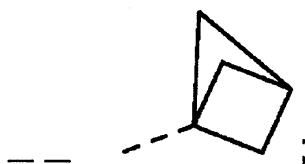


のアミド基を表し；

- R^{N11} が、
- $-C_{1-6}$ -アルキル（特に、メチル、エチル、イソブチル、2,2-ジメチルプロパン-1-イル又は3,3-ジメチルブタン-1-イル）；
- $-CH_2-C_{1-3}$ -フルオロアルキル（特に、 $-CH_2-CF_3$ 又は $-CH_2-C(CH_3)_2F$ ）；
- シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2$ -シクロペンチル、 $-CH_2$ -1-フルオロシクロペンチル又は $-CH_2-CH_2$ -シクロプロピル；
- $-CH_2$ -3,3-ジフルオロシクロブチル；
- $-CH_2$ -テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル又は $-CH_2-CH_2$ -テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル；
- テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル又はオキセタン-3-イル；
- ベンジル；
- フェニル又はピリジニル；又は、

【0066】

【化 1 5】



を表し；かつ、 R^{N12} が、水素又は C_{1-2} -アルキル（特にメチル）を表すか；

- 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、未置換であるか、又は、2個のフルオロにより3位において置換された、アゼチジン-1-イル；未置換であるか、又は、2個のフルオロにより3位において置換された、ピロリジン-1-イル；及び未置換であるか、又は、2個のフルオロにより3若しくは4位において置換された、ピペリジン-1-イル；から選択される、4～6員のヘテロシクリルを形成するか；
- 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、モルフォリン-4-イルを形成するか；
- 又は、 R^{N11} 及び R^{N12} が、それらが結合する窒素原子とともに、インドリン-1-イル環を形成する；

態様1)～7)に従う化合物に関する。

【0067】

10) 別の態様は、 R^1 が、構造

【0068】

10

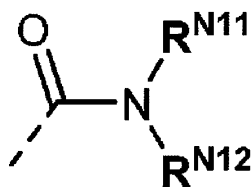
20

30

40

50

【化 1 6】



のアミド基を表し；

— R^{N11} が、

— C_{1-6} —アルキル（特に、メチル、エチル、イソブチル、2, 2-ジメチルプロパー-1-イル又は3, 3-ジメチルブター-1-イル）；

— $-CH_2-CH_2-O-C_{1-3}$ —アルキル；

— $-CH_2-C_{1-3}$ —フルオロアルキル（特に、 $-CH_2-CF_3$ 又は $-CH_2-C(CH_3)_2F$ ）；

— シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2$ —シクロプロピル、 $-CH_2$ —シクロペンチル、 $-CH_2$ —1-フルオロシクロペンチル又は $-CH_2-CH_2$ —シクロプロピル；

— 3, 3-ジフルオロシクロブチル又は $-CH_2$ —3, 3-ジフルオロシクロブチル；

— $-CH_2$ —テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル又は $-CH_2-CH_2$ —テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル；

— テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル又はオキセタン-3-イル；

— $-CH_2-CH_2$ —モルフォリン-4-イル；

— $-CH_2$ —チオフェニル、 $-CH_2$ —ピリジニル、ベンジル又は $-CH_2$ —1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル；又は、

— フェニル又はピリジニル；

を表し；

R^{N12} が、水素又は C_{1-2} —アルキル（特にメチル）を表す；

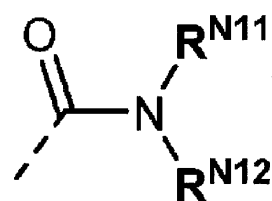
態様 1) ~ 7) に従う化合物に関する。

【0069】

11) 別の態様は、 R^1 が、構造

【0070】

【化 1 7】



のアミド基を表し；

— R^{N11} が、

— C_{1-6} —アルキル（特に、メチル、エチル、イソブチル、2, 2-ジメチルプロパー-1-イル又は3, 3-ジメチルブター-1-イル）；

— $-CH_2-CH_2-O-C_{1-3}$ —アルキル；

— $-CH_2-C_{1-3}$ —フルオロアルキル（特に、 $-CH_2-CF_3$ 又は $-CH_2-C(CH_3)_2F$ ）；又は、

— シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2$ —シクロプロピル、 $-CH_2$ —シクロペンチル、 $-CH_2$ —1-フルオロシクロペンチル又は $-CH_2-CH_2$ —シクロプロピル；

を表し；

R^{N12} が C_{1-2} —アルキル（特にメチル）を表す；

態様 1) ~ 7) に従う化合物に関する。

【0071】

10

20

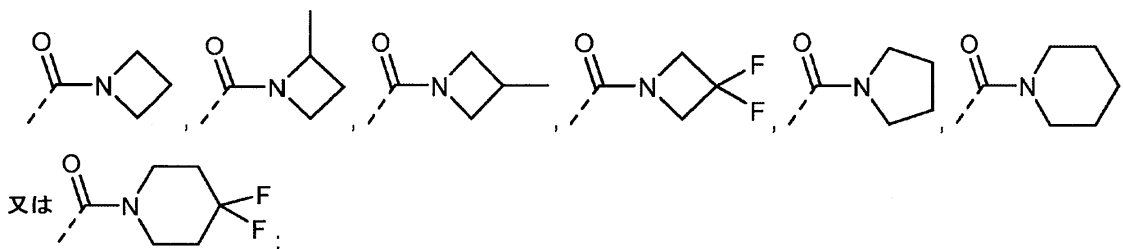
30

40

50

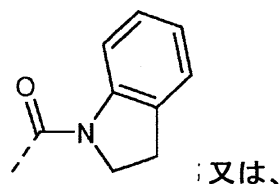
12) 別の態様は、 R^1 が：
 【0072】
 【化18】

A)



10

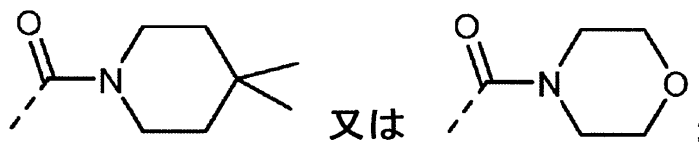
B)



【0073】

【化19】

C)



20

を表す；態様1)～7)に従う化合物に関し、上記群A)～C)のそれぞれは特定の副態様を形成し；別の副態様は群A)及び／又はB)に関する。

30

【0074】

13) 別の態様は、

- R^{2a} が水素を表し；かつ、 R^{2b} が、
- —C₂₋₄-アルキル（特にエチル）；
- ベンジル；
- 未置換であるか、1又は2個のメチルにより置換されたフェニル；又は、
- 未置換であるか又は1個のメチルにより置換された5員のヘテロアリアル（特に1H-ピラゾール-3-イル）；

を表すか；

- 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} がいずれも、メチル、エチル又はn-プロピルを表すか；
- 又は、 R^{2a} 及び R^{2b} が、それらが結合する炭素原子とともに、
- —C₄₋₆-シクロアルキレン（当該シクロアルキルは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロである。）（特に、シクロブタン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,1-ジイル、シクロヘキサン-1,1-ジイル、3,3-ジフルオロシクロブタン-1,1-ジイル、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1,1-ジイル；又は、加えて、4,4-ジメチルシクロヘキサン-1,1-ジイル）；
- テトラヒドロ-2H-ピラン-4,4-ジイル；
- ペリリジン-4,4-ジイル（当該ペリリジンの窒素は、未置換であるか、又は、
- C₁₋₃-アルキル、—CO—C₁₋₃-アルキル、—CO—O—C₁₋₃-アルキル、

40

50

—CO—NH—シクロプロピル、—SO₂—C₁₋₃—アルキル、—SO₂—シクロプロピル若しくは—SO₂—NH—C₁₋₃—アルキルにより置換される。（特に、当該ピペリジンは、未置換であるか、又は、メチル、—CO—メチル、—CO—メトキシ、—CO—NH—シクロプロピル、—SO₂—メチル、—SO₂—シクロプロピル若しくは—SO₂—NH—メチルにより置換される。））；

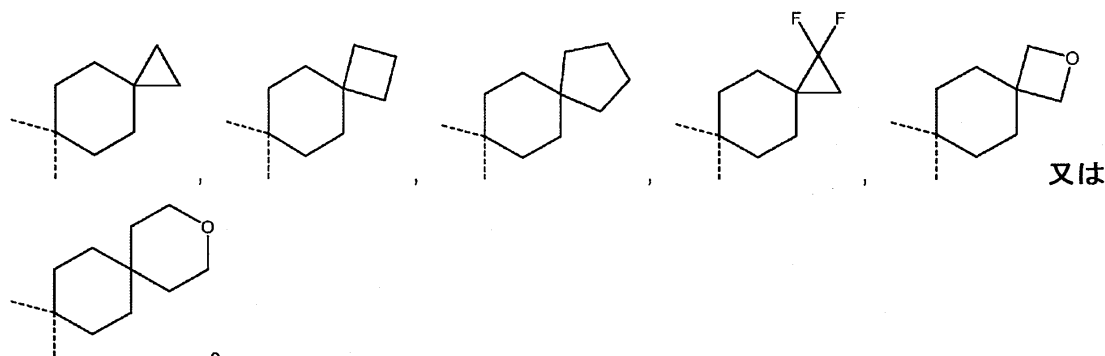
— アゼチジン—3,3—ジイル（当該アゼチジンの窒素は—CO—O—C₁₋₃—アルキル（特に—CO—O—メチル）により置換される。））；

から選択される3～6員の環を形成するか；又は、

— R^{2a}及びR^{2b}が、それらが結合する炭素原子とともに、構造：

【0075】

【化20】



のスピロ—二環式環系を形成する；

態様1)～12)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0076】

14) 別の態様は、R^{2a}が水素を表し；R^{2b}が、

— C₂₋₄—アルキル（特にエチル）；

— ベンジル；

— 未置換であるか、1又は2個のメチルにより置換されたフェニル；又は、

— 未置換であるか又は1個のメチルにより置換された5員のヘテロアリール（特に1H—ピラゾール—3—イル）；

を表す；

態様1)～12)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0077】

15) 別の態様は、R^{2a}及びR^{2b}がいずれも、メチル、エチル又はn—プロピル（特にメチル）を表す；態様1)～12)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0078】

16) 別の態様は、R^{2a}及びR^{2b}が、それらが結合する炭素原子とともに、

— C₄₋₆—シクロアルキレン（当該シクロアルキルは、独立に、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換され、上記置換基は、独立に、メチル又はフルオロである。）

（特に、シクロブタン—1,1—ジイル、シクロペンタン—1,1—ジイル、シクロヘキサン—1,1—ジイル、3,3—ジフルオロシクロブタン—1,1—ジイル、4,4—ジフルオロシクロヘキサン—1,1—ジイル；又は、加えて、4,4—ジメチルシクロヘキサン—1,1—ジイル）；

— テトラヒドロ—2H—ピラン—4,4—ジイル、2,2—ジメチルテトラヒドロ—2H—ピラン—4,4—ジイル又は2,2,6,6—テトラメチルテトラヒドロ—2H—ピラン—4,4—ジイル（特にテトラヒドロ—2H—ピラン—4,4—ジイル）；又は、

— ピペリジン—4,4—ジイル（当該ピペリジンの窒素は、未置換であるか、又は、—C₁₋₃—アルキル、—CO—C₁₋₃—アルキル、—CO—O—C₁₋₃—アルキル、—CO—NH—シクロプロピル、—SO₂—C₁₋₃—アルキル、—SO₂—シクロプロピル若しくは—SO₂—NH—C₁₋₃—アルキルにより置換される（特に、当該ピペリジンは、

10

20

30

40

50

未置換であるか、又は、メチル、 $-\text{CO}-$ メチル、 $-\text{CO}-$ メトキシ、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ シクロプロピル、 $-\text{SO}_2-$ メチル、 $-\text{SO}_2-$ シクロプロピル若しくは $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ メチルにより置換される。)) ;

から選択される4～6員の環を形成する；態様1)～12)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0079】

17) 別の態様は、 R^3 がメトキシを表す；態様1)～16)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0080】

18) 別の態様は、 R^3 がヒドロキシを表す；態様1)～16)のいずれか1つに従う化合物に関する。

10

【0081】

19) 従って、本発明は、態様1)に定義する式(I)の化合物、又は、そのような化合物であって、それぞれの従属関係に従って態様2)～18)のいずれか1つの特徴によってさらに限定される化合物；その薬学的に許容される塩；及び以下にさらに記載されるそのような化合物の使用に関する。いかなる疑義をも避けるために、式(I)の化合物に関して特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

1、2+1、3+1、3+2+1、4+1、4+2+1、5+1、5+2+1、6+1、6+2+1、7+1、7+2+1、8+1、8+2+1、8+3+1、8+3+2+1、8+4+1、8+4+2+1、8+5+1、8+5+2+1、8+6+1、8+6+2+1、8+7+1、8+7+2+1、9+1、9+2+1、9+3+1、9+3+2+1、9+4+1、9+4+2+1、9+5+1、9+5+2+1、9+6+1、9+6+2+1、9+7+1、9+7+2+1、10+1、10+2+1、10+3+1、10+3+2+1、10+4+1、10+4+2+1、10+5+1、10+5+2+1、10+6+1、10+6+2+1、10+7+1、10+7+2+1、11+1、11+2+1、11+3+1、11+3+2+1、11+4+1、11+4+2+1、11+5+1、11+5+2+1、11+6+1、11+6+2+1、11+7+1、11+7+2+1、12+1、12+2+1、12+3+1、12+3+2+1、12+4+1、12+4+2+1、12+5+1、12+5+2+1、12+6+1、12+6+2+1、12+7+1、12+7+2+1、13+1、13+2+1、13+3+1、13+3+2+1、13+4+1、13+4+2+1、13+5+1、13+5+2+1、13+6+1、13+6+2+1、13+7+1、13+7+2+1、13+8+1、13+8+2+1、13+8+3+1、13+8+3+2+1、13+8+4+1、13+8+4+2+1、13+8+5+1、13+8+5+2+1、13+8+6+1、13+8+6+2+1、13+8+7+1、13+8+7+2+1、13+9+1、13+9+2+1、13+9+3+1、13+9+3+2+1、13+9+4+1、13+9+4+2+1、13+9+5+1、13+9+5+2+1、13+9+6+1、13+9+6+2+1、13+9+7+1、13+9+7+2+1、13+10+1、13+10+2+1、13+10+3+1、13+10+3+2+1、13+10+4+1、13+10+4+2+1、13+10+5+1、13+10+5+2+1、13+10+6+1、13+10+6+2+1、13+10+7+1、13+10+7+2+1、13+11+1、13+11+2+1、13+11+3+1、13+11+3+2+1、13+11+4+1、13+11+4+2+1、13+11+5+1、13+11+5+2+1、13+11+6+1、13+11+6+2+1、13+11+7+1、13+11+7+2+1、13+12+1、13+12+2+1、13+12+3+1、13+12+3+2+1、13+12+4+1、13+12+4+2+1、13+12+5+1、13+12+5+2+1、13+12+6+1、13+12+6+2+1、13+12+7+1、13+12+7+2+1、14+1、14+2+1、14+3+1、14+3+2+1、14+4+1、14+4+2+1、14+5+1、14+5+2+1、14+6+1、14+6+2+1、14+7

20

30

40

50

+ 1、1 4 + 7 + 2 + 1、1 4 + 8 + 1、1 4 + 8 + 2 + 1、1 4 + 8 + 3 + 1、1 4 +
 8 + 3 + 2 + 1、1 4 + 8 + 4 + 1、1 4 + 8 + 4 + 2 + 1、1 4 + 8 + 5 + 1、1 4 +
 8 + 5 + 2 + 1、1 4 + 8 + 6 + 1、1 4 + 8 + 6 + 2 + 1、1 4 + 8 + 7 + 1、1 4 +
 8 + 7 + 2 + 1、1 4 + 9 + 1、1 4 + 9 + 2 + 1、1 4 + 9 + 3 + 1、1 4 + 9 + 3 +
 2 + 1、1 4 + 9 + 4 + 1、1 4 + 9 + 4 + 2 + 1、1 4 + 9 + 5 + 1、1 4 + 9 + 5 +
 2 + 1、1 4 + 9 + 6 + 1、1 4 + 9 + 6 + 2 + 1、1 4 + 9 + 7 + 1、1 4 + 9 + 7 +
 2 + 1、1 4 + 1 0 + 1、1 4 + 1 0 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 3 +
 2 + 1、1 4 + 1 0 + 4 + 1、1 4 + 1 0 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 5 + 1、1 4 + 1
 0 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 6 + 1、1 4 + 1 0 + 6 + 2 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 1、
 1 4 + 1 0 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 1、1 4 + 1 1 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 3 + 1、
 1 4 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 4 + 1、1 4 + 1 1 + 4 + 2 + 1、1 4 + 1 1 +
 5 + 1、1 4 + 1 1 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 1 + 6 + 1、1 4 + 1 1 + 6 + 2 + 1、1 4
 + 1 1 + 7 + 1、1 4 + 1 1 + 7 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 1、1 4 + 1 2 + 2 + 1、1 4
 + 1 2 + 3 + 1、1 4 + 1 2 + 3 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 4 + 1、1 4 + 1 2 + 4 + 2 +
 1、1 4 + 1 2 + 5 + 1、1 4 + 1 2 + 5 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 6 + 1、1 4 + 1 2 +
 6 + 2 + 1、1 4 + 1 2 + 7 + 1、1 4 + 1 2 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1、1 5 + 2 + 1、
 1 5 + 3 + 1、1 5 + 3 + 2 + 1、1 5 + 4 + 1、1 5 + 4 + 2 + 1、1 5 + 5 + 1、1
 5 + 5 + 2 + 1、1 5 + 6 + 1、1 5 + 6 + 2 + 1、1 5 + 7 + 1、1 5 + 7 + 2 + 1、
 1 5 + 8 + 1、1 5 + 8 + 2 + 1、1 5 + 8 + 3 + 1、1 5 + 8 + 3 + 2 + 1、1 5 + 8
 + 4 + 1、1 5 + 8 + 4 + 2 + 1、1 5 + 8 + 5 + 1、1 5 + 8 + 5 + 2 + 1、1 5 + 8
 + 6 + 1、1 5 + 8 + 6 + 2 + 1、1 5 + 8 + 7 + 1、1 5 + 8 + 7 + 2 + 1、1 5 + 9
 + 1、1 5 + 9 + 2 + 1、1 5 + 9 + 3 + 1、1 5 + 9 + 3 + 2 + 1、1 5 + 9 + 4 + 1
 、1 5 + 9 + 4 + 2 + 1、1 5 + 9 + 5 + 1、1 5 + 9 + 5 + 2 + 1、1 5 + 9 + 6 + 1
 、1 5 + 9 + 6 + 2 + 1、1 5 + 9 + 7 + 1、1 5 + 9 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 0 + 1、
 1 5 + 1 0 + 2 + 1、1 5 + 1 0 + 3 + 1、1 5 + 1 0 + 3 + 2 + 1、1 5 + 1 0 + 4 +
 1、1 5 + 1 0 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 0 + 5 + 1、1 5 + 1 0 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1
 0 + 6 + 1、1 5 + 1 0 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 0 + 7 + 1、1 5 + 1 0 + 7 + 2 + 1、
 1 5 + 1 1 + 1、1 5 + 1 1 + 2 + 1、1 5 + 1 1 + 3 + 1、1 5 + 1 1 + 3 + 2 + 1、
 1 5 + 1 1 + 4 + 1、1 5 + 1 1 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 1 + 5 + 1、1 5 + 1 1 + 5 +
 2 + 1、1 5 + 1 1 + 6 + 1、1 5 + 1 1 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 1 + 7 + 1、1 5 + 1
 1 + 7 + 2 + 1、1 5 + 1 2 + 1、1 5 + 1 2 + 2 + 1、1 5 + 1 2 + 3 + 1、1 5 + 1
 2 + 3 + 2 + 1、1 5 + 1 2 + 4 + 1、1 5 + 1 2 + 4 + 2 + 1、1 5 + 1 2 + 5 + 1、
 1 5 + 1 2 + 5 + 2 + 1、1 5 + 1 2 + 6 + 1、1 5 + 1 2 + 6 + 2 + 1、1 5 + 1 2 +
 7 + 1、1 5 + 1 2 + 7 + 2 + 1、
 1 6 + 1、1 6 + 2 + 1、1 6 + 3 + 1、1 6 + 3 + 2 + 1、1 6 + 4 + 1、1 6 + 4 +
 2 + 1、1 6 + 5 + 1、1 6 + 5 + 2 + 1、1 6 + 6 + 1、1 6 + 6 + 2 + 1、1 6 + 7
 + 1、1 6 + 7 + 2 + 1、1 6 + 8 + 1、1 6 + 8 + 2 + 1、1 6 + 8 + 3 + 1、1 6 +
 8 + 3 + 2 + 1、1 6 + 8 + 4 + 1、1 6 + 8 + 4 + 2 + 1、1 6 + 8 + 5 + 1、1 6 +
 8 + 5 + 2 + 1、1 6 + 8 + 6 + 1、1 6 + 8 + 6 + 2 + 1、1 6 + 8 + 7 + 1、1 6 +
 8 + 7 + 2 + 1、1 6 + 9 + 1、1 6 + 9 + 2 + 1、1 6 + 9 + 3 + 1、1 6 + 9 + 3 +
 2 + 1、1 6 + 9 + 4 + 1、1 6 + 9 + 4 + 2 + 1、1 6 + 9 + 5 + 1、1 6 + 9 + 5 +
 2 + 1、1 6 + 9 + 6 + 1、1 6 + 9 + 6 + 2 + 1、1 6 + 9 + 7 + 1、1 6 + 9 + 7 +
 2 + 1、1 6 + 1 0 + 1、1 6 + 1 0 + 2 + 1、1 6 + 1 0 + 3 + 1、1 6 + 1 0 + 3 +
 2 + 1、1 6 + 1 0 + 4 + 1、1 6 + 1 0 + 4 + 2 + 1、1 6 + 1 0 + 5 + 1、1 6 + 1
 0 + 5 + 2 + 1、1 6 + 1 0 + 6 + 1、1 6 + 1 0 + 6 + 2 + 1、1 6 + 1 0 + 7 + 1、
 1 6 + 1 0 + 7 + 2 + 1、1 6 + 1 1 + 1、1 6 + 1 1 + 2 + 1、1 6 + 1 1 + 3 + 1、
 1 6 + 1 1 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 1 + 4 + 1、1 6 + 1 1 + 4 + 2 + 1、1 6 + 1 1 +
 5 + 1、1 6 + 1 1 + 5 + 2 + 1、1 6 + 1 1 + 6 + 1、1 6 + 1 1 + 6 + 2 + 1、1 6
 + 1 1 + 7 + 1、1 6 + 1 1 + 7 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 1、1 6 + 1 2 + 2 + 1、1 6
 + 1 2 + 3 + 1、1 6 + 1 2 + 3 + 2 + 1、1 6 + 1 2 + 4 + 1、1 6 + 1 2 + 4 + 2 +

10

20

30

40

50

1、16+12+5+1、16+12+5+2+1、16+12+6+1、16+12+6+2+1、16+12+7+1、16+12+7+2+1、17+1、17+2+1、
 17+3+1、17+3+2+1、17+4+1、17+4+2+1、17+5+1、17+5+2+1、17+6+1、17+6+2+1、17+7+1、17+7+2+1、
 17+8+1、17+8+2+1、17+8+3+1、17+8+3+2+1、17+8+4+1、17+8+4+2+1、17+8+5+1、17+8+5+2+1、17+8+6+1、17+8+6+2+1、17+8+7+1、17+8+7+2+1、17+9+1、17+9+2+1、17+9+3+1、17+9+3+2+1、17+9+4+1、
 17+9+4+2+1、17+9+5+1、17+9+5+2+1、17+9+6+1、17+9+6+2+1、17+9+7+1、17+9+7+2+1、17+10+1、17+10+2+1、17+10+3+1、17+10+3+2+1、17+10+4+1、17+10+4+2+1、17+10+5+1、17+10+5+2+1、17+10+6+1、17+10+6+2+1、17+10+7+1、17+10+7+2+1、17+11+1、17+11+2+1、17+11+3+1、17+11+3+2+1、17+11+4+1、17+11+4+2+1、17+11+5+1、17+11+5+2+1、17+11+6+1、17+11+6+2+1、17+11+7+1、17+11+7+2+1、17+12+1、17+12+2+1、17+12+3+1、17+12+3+2+1、17+12+4+1、17+12+4+2+1、17+12+5+1、17+12+5+2+1、17+12+6+1、17+12+6+2+1、17+12+7+1、17+12+7+2+1、17+13+1、17+13+2+1、17+13+3+1、17+13+3+2+1、17+13+4+1、17+13+4+2+1、17+13+5+1、17+13+5+2+1、17+13+6+1、17+13+6+2+1、17+13+7+1、17+13+7+2+1、17+13+8+1、17+13+8+2+1、17+13+8+3+1、17+13+8+3+2+1、17+13+8+4+1、17+13+8+4+2+1、17+13+8+5+1、17+13+8+5+2+1、17+13+8+6+1、17+13+8+6+2+1、17+13+8+7+1、17+13+8+7+2+1、17+13+9+1、17+13+9+2+1、17+13+9+3+1、17+13+9+3+2+1、17+13+9+4+1、17+13+9+4+2+1、17+13+9+5+1、17+13+9+5+2+1、17+13+9+6+1、17+13+9+6+2+1、17+13+9+7+1、17+13+9+7+2+1、17+13+10+1、17+13+10+2+1、17+13+10+3+1、17+13+10+3+2+1、17+13+10+4+1、17+13+10+4+2+1、17+13+10+5+1、17+13+10+5+2+1、17+13+10+6+1、17+13+10+6+2+1、17+13+10+7+1、17+13+10+7+2+1、17+13+11+1、17+13+11+2+1、17+13+11+3+1、17+13+11+3+2+1、17+13+11+4+1、17+13+11+4+2+1、17+13+11+5+1、17+13+11+5+2+1、17+13+11+6+1、17+13+11+6+2+1、17+13+11+7+1、17+13+11+7+2+1、17+13+12+1、17+13+12+2+1、17+13+12+3+1、17+13+12+3+2+1、17+13+12+4+1、17+13+12+4+2+1、17+13+12+5+1、17+13+12+5+2+1、17+13+12+6+1、17+13+12+6+2+1、17+13+12+7+1、17+13+12+7+2+1、
 17+14+1、17+14+2+1、17+14+3+1、17+14+3+2+1、17+14+4+1、17+14+4+2+1、17+14+5+1、17+14+5+2+1、17+14+6+1、17+14+6+2+1、17+14+7+1、17+14+7+2+1、17+14+8+1、17+14+8+2+1、17+14+8+3+1、17+14+8+3+2+1、17+14+8+4+1、17+14+8+4+2+1、17+14+8+5+1、17+14+8+5+2+1、17+14+8+6+1、17+14+8+6+2+1、17+14+8+7+1、17+14+8+7+2+1、

10

20

30

40

50

50

6 + 2 + 1、17 + 16 + 9 + 7 + 1、17 + 16 + 9 + 7 + 2 + 1、17 + 16 + 10 + 1、17 + 16 + 10 + 2 + 1、17 + 16 + 10 + 3 + 1、17 + 16 + 10 + 3 + 2 + 1、17 + 16 + 10 + 4 + 1、17 + 16 + 10 + 4 + 2 + 1、17 + 16 + 10 + 5 + 1、17 + 16 + 10 + 5 + 2 + 1、17 + 16 + 10 + 6 + 1、17 + 16 + 10 + 6 + 2 + 1、17 + 16 + 10 + 7 + 1、17 + 16 + 10 + 7 + 2 + 1、17 + 16 + 11 + 1、17 + 16 + 11 + 2 + 1、17 + 16 + 11 + 3 + 1、17 + 16 + 11 + 3 + 2 + 1、17 + 16 + 11 + 4 + 1、17 + 16 + 11 + 4 + 2 + 1、17 + 16 + 11 + 5 + 1、17 + 16 + 11 + 5 + 2 + 1、17 + 16 + 11 + 6 + 1、17 + 16 + 11 + 6 + 2 + 1、17 + 16 + 11 + 7 + 1、17 + 16 + 11 + 7 + 2 + 1、17 + 16 + 12 + 1、17 + 16 + 12 + 2 + 1、17 + 16 + 12 + 3 + 1、17 + 16 + 12 + 3 + 2 + 1、17 + 16 + 12 + 4 + 1、17 + 16 + 12 + 4 + 2 + 1、17 + 16 + 12 + 5 + 1、17 + 16 + 12 + 5 + 2 + 1、17 + 16 + 12 + 6 + 1、17 + 16 + 12 + 6 + 2 + 1、17 + 16 + 12 + 7 + 1、17 + 16 + 12 + 7 + 2 + 1。

【0082】

上記のリスト中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様からの従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「13 + 9 + 5 + 1」は、態様1)に従属する態様5)に従属する態様9)に従属する態様13)を意味し、すなわち、態様「13 + 9 + 5 + 1」は、態様5)、9)及び13)のすべての特徴によりさらに限定された態様1)に従う式(I)の化合物に相当する。

【0083】

20) 別の態様は、下記の化合物から選択される、態様1)に従う式(I)の化合物に関する：

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N-イソブチル-N-メチルアセタミド；

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-N, N, 3-トリメチルブタンアミド；

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N, N-ジエチル-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド；

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-メチルアゼチジン-1-イル) ブタン-1-オン；

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルアゼチジン-1-イル) ブタン-1-オン；

1 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-1-オン；

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリ

10

20

30

40

50

アゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) -N-イソブチル-N-メチルアセタミド;
 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 N-ベンジル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) -1-(ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン;
 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) -1-(インドリン-1-イル) エタン-1-オン;
 (S) -2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N, N-ジメチルアセタミド;
 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N, N-ジエチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセタミド;
 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-(2-メチルアゼチジン-1-イル) エタン-1-オン;
 (S) -2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-(3-メチルアゼチジン-1-イル) エタン-1-オン;
 1-(アゼチジン-1-イル) -2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エタン-1-オン;
 (S) -N-ベンジル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 (S) -2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) -4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2,

10

20

30

40

50

3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-(ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-(インドリン-1-イル) エタン-1-オン;

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-(ピロリジン-1-イル) エタン-1-オン;

10

(S)-N-(シクロペンチルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アセタミド;

20

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アセタミド;

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル) アセタミド;

30

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル) アセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル) アセタミド;

40

N-(2-シクロプロピルエチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフル

50

オロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド;

2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセタミド;

2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - メチルアセタミド;

2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン;

(R) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセタミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセタミド;

N - シクロブチル - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) アセタミド;

(S) - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N, N - ジメチルアセタミド;

2 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (((2 S, 3 R,

10

20

30

40

50

4 S, 5 R, 6 R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド;

(S)-N-シクロブチル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(1-フルオロシクロペンチル)メチル)-N-メチルアセタミド;

2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(3, 3-ジメチルブチル)-N-メチルアセタミド;

2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;

1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(3, 3-ジメチルブチル)-N-メチルアセタミド;

10

20

30

40

50

ニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) エタン - 1 - オン;

2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセタミド;

N - シクロブチル - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - N - メチルアセタミド;

10

2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) - N - メチル - N - ネオペンチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン;

20

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセタミド;

30

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチル - N - ネオペンチルアセタミド;

40

(S) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - N - メチルアセタミド;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) -

50

N-メチルアセタミド；

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, 3-ジエチル-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド；

N-ベンジル-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド；

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン；

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-1-オン；

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ブタンアミド；

N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド；

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-N, 3-ジメチルブタンアミド；

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチル-N-(2-モルフォリノエチル)ブタンアミド；

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド；

N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド；

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド；

N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド；

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-2 - (4-ヒドロキシ-1-(メチルスルフォニル) ピペリジン-4-イル) - N-メチルアセタミド;

(S) - 2 - (1 - (シクロプロピルスルフォニル) - 4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-N-メチルアセタミド;

N-シクロプロピル-4 - (1 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (エチル(メチル)アミノ) - 2-オキソエチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド; 及び

メチル 4 - ((S) - 1 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (エチル(メチル)アミノ) - 2-オキソエチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート。

【0084】

21) 別の態様は、下記の化合物から選択される、態様1)に従う式(I)の化合物に関する:

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N-イソブチル-N-メチルアセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-N, N, 3-トリメチルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N, N-ジエチル-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-メチル-1 - ((R) - 2-メチルアゼチジン-1-イル) ブタン-1-オン;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-メチル-1 - ((S) - 2-メチルアゼチジン-1-イル) ブタン-1-オン;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (3-メチルアゼチジン-1-イル) ブタン-1-オン;

(S) - 1 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-1-オン;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) - N-イソブチル-N-メチルアセタミド;

10

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-2 - (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) - N-メチルアセタミド;

(S) - N-ベンジル-2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) - N-メチルアセタミド;

20

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) - 1 - (ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) - 1 - (インドリン-1-イル) エタン-1-オン;

30

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N, N-ジメチルアセタミド;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N, N-ジエチル-2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセタミド;

40

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1 - ((R) - 2-メチルアゼチジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1 - ((S) - 2-メチルア

50

ゼチジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(3-メチルアゼチジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エタン-1-オン;

10

(S)-N-ベンジル-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン;

20

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(インドリン-1-イル) エタン-1-オン;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル) アセタミド;

30

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(ピロリジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S)-N-(シクロペンチルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

40

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル) アセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((テトラ

50

ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アセタミド;

10

(S)-N-(2-シクロプロピルエチル)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

20

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセタミド;

30

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセタミド;

40

(S)-N-シクロブチル-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,

50

3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル) アセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N, N-ジメチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド;

(S)-N-シクロブチル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-1-(ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-(1-フルオロシクロペンチル) メチル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-

10

20

30

40

50

イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-(3,3-ジメチルブチル)
)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) エタン-1-オン;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) エタン-1-オン;

10

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチルアセタミド;

(S)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(1-ヒドロキシシクロペンチル) エタン-1-オン;

20

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル) アセタミド;

(S)-N-シクロブチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチル-N-ネオペンチルアセタミド;

30

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド;

(S)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(1-ヒドロキシシクロブチル) エタン-1-オン;

40

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1-(ピペリジン-1-イル) エタン-1-オン;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒ

50

ドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - N - メチル - N - ネオペンチルアセタミド;

(S) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - N - メチルアセタミド;

(S) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) エタン - 1 - オン;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - メチルアセタミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N, 3 - ジエチル - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - エチル - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - エチル - N - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(S) - N - ベンジル - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチル - N - ((1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) ブタンアミド;

(S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフル
10 オロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒ
20 ドロキシ - N, 3 - ジメチル - N - ネオペンチルブタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒ
20 ドロキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N, 3 - ジメチルブタンアミド;

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒ
20 ドロキシ - N, 3 - ジメチル - N - (2 - モルフォリノエチル) ブタンアミド;

(2S, 3R) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(2S, 3S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(2S, 3R) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシペンタン - 1 - オン;

(2S, 3S) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシペンタン - 1 - オン;

(2S, 3R) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(2S, 3S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルペンタンアミド;

(2S, 3R) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H -

10

20

30

40

50

1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)
-N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド;

(2S, 3S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)
-N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド;

(2S, 3R)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-3-ヒドロキシ-4-フェニルブタン-1-オン;

(2S, 3S)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-3-ヒドロキシ-4-フェニルブタン-1-オン;

(2S, 3R)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド;

(2S, 3S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-(メチルスルフォニル) ピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(1-(シクロプロピルスルフォニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド; 及び

メチル 4-((S)-1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート。

【0085】

22) 態様20)に記載した化合物に加えて、態様1)に従うさらなる化合物は下記の化合物から選択される:

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド; 及び

(S)-N-シクロプロピル-4-(1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシピペリジン-1-カルボキサミド。

【0086】

23) 態様21)に記載した化合物に加えて、態様1)に従うさらなる化合物は下記の化合物から選択される：

(2S, 3R) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド；

(2S, 3S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド；

(2S, 3R) - 1 - 1 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパン-1-オン；

(2S, 3S) - 1 - (アゼチジン-1-イル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパン-1-オン；

(2S, 3R) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド；

(2S, 3S) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパンアミド；及び

(S) - N - シクロプロピル-4 - (1 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (エチル(メチル)アミノ) - 2-オキソエチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド。

【0087】

24) 態様20)に記載した化合物に加えて、態様1)に従うさらなる化合物は下記の化合物から選択される：

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセタミド；

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (

4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)アセタミド;

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((S)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシ-1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート;

N-シクロプロピル-4-((S)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド;

2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-フェニルアセタミド;

(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-フェニルアセタミド;

(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アセタミド;

(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-3-イル)アセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アセタミド;

N-シクロブチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド;

N-シクロブチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イ

10

20

30

40

50

ル) チオ) アセタミド ;

(R) - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド ;

2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アセタミド ;

10

N - ベンジル - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド ;

2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド ;

20

2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセタミド ;

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4-(4-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチルアセタミド ;

30

N - エチル - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4-(4-(3-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチルアセタミド ;

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4-(4-(3, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチルアセタミド ;

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4-(4-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチルアセタミド ;

40

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4-(4-(4-ブromチアゾール-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N - メチルアセタミド ;

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4-(4-(4-ブromo-3-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-

50

(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;

10

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;

20

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ブromo-3, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-エチル-2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 N-エチル-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2-
 (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチルアセタミド;
 (R) -N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-
 ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-メチルアセタミド;

30

(S) -N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-
 ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-メチルアセタミド;

40

(S) -2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル) -2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-
 (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-メチルアセタミド;

(S) -2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-

50

N-（シクロプロピルメチル）-2-（4，4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル）-2-（（（2S，3R，4S，5R，6R）-5-ヒドロキシ-6-（ヒドロキシメチル）-3-メトキシ-4-（4-（3，4，5-トリフルオロフェニル）-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）チオ）-N-メチルアセタミド；

10

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -N-メチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アセタミド;

20

30

2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

40

50

イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -N-メチル-N- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アセタミド;

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -1-モルフォリノエタン-1-オン;

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -1- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) エタン-1-オン;

N- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -N-メチルアセタミド;

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -N- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アセタミド;

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -N- (ペンタン-3-イル) アセタミド;

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -N-イソプロピルアセタミド;

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -N- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド;

2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アセタミド;

1- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) チオ) -2- (6-ヒドロキシスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) エタン-1-オン;

1- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (1-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -2- (((2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-

10

20

30

40

50

2-イル)チオ)エタン-1-オン;

(S)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(7-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン;

1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(7-ヒドロキシ-2-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン;

10

(S)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(8-ヒドロキシスピロ[4.5]デカン-8-イル)エタン-1-オン;

(S)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(9-ヒドロキシ-3-オキサスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エタン-1-オン;

20

1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;

2-(1,1-ジフルオロ-6-ヒドロキシスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;及び

30

2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-エトキシ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン。

【0088】

25) 態様21)に記載した化合物に加えて、態様1)に従うさらなる化合物は下記の化合物から選択される:

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド;

40

(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)アセタミド;

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((S)-2-

50

(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシ-1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート;

N-シクロプロピル-4-((S)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-フェニルアセタミド;

10

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-フェニルアセタミド;

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アセタミド;

20

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-3-イル)アセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アセタミド;

30

(S)-N-シクロブチル-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド;

(S)-N-シクロブチル-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

40

(S)-N-シクロプロピル-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド;

(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシ

50

クロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) アセタミド ;

(S) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アセタミド ;

(S) - N - ベンジル - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) アセタミド ;

(S) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) - N - エチル - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) アセタミド ;

(S) - 2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - N - エチル - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 4 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセタミド ;

(S) - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - (4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - N - エチル - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - (4 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - (4 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - (4 - (4 - ブロモチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド ;

(S) - 2 - (((2 S , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - (4 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エ

10

20

30

40

50

チル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ブromo-3, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-エチル-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H

10

20

30

40

50

ーピランー2ーイル)チオ)エタンー1ーオン;

(S)ーNー(シクロプロピルメチル)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルアセタミド;

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーN,Nージメチルアセタミド;

10

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ーNーエチルー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルアセタミド;

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルーNー(2,2,2ートリフルオロエチル)アセタミド;

20

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーイソプロピルーNーメチルアセタミド;

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ーNー(3,3ージメチルブチル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルアセタミド;

30

(S)ーNー(2ーシクロプロピルエチル)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルアセタミド;

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ーNー(3,3ージフルオロシクロブチル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルアセタミド;

40

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルーNー(オキセタンー3ーイル)アセタミド;

(S)ー2ー(4,4ージフルオロー1ーヒドロキシシクロヘキシル)ー2ー((2S,3R,4S,5R,6R)ー5ーヒドロキシー6ー(ヒドロキシメチル)ー3ーメトキシー4ー(4ー(3,4,5ートリフルオロフェニル)ー1Hー1,2,3ートリアゾールー1ーイル)テトラヒドロー2Hーピランー2ーイル)チオ)ーNーメチルーNー(テ

50

トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-1-モルフォリノエタン-1-オン;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;

10

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-N-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

20

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド;

30

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(ペンタン-3-イル)アセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-イソプロピルアセタミド;

40

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3,3-ジメチルブチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド;

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド;

50

(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アセタミド;

(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル) - N - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド;

10

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (6-ヒドロキシスピロ [2.5] オクタン-6-イル) エタン-1-オン;

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - (1-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) エタン-1-オン;

20

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (7-ヒドロキシスピロ [3.5] ノナン-7-イル) エタン-1-オン;

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (7-ヒドロキシ-2-オキサスピロ [3.5] ノナン-7-イル) エタン-1-オン;

30

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (8-ヒドロキシスピロ [4.5] デカン-8-イル) エタン-1-オン;

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (9-ヒドロキシ-3-オキサスピロ [5.5] ウンデカン-9-イル) エタン-1-オン;

40

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - ((R) - 4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) エタン-1-オン;

(S) - 1 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2 - ((S) - 4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) エタン-1-オン;

50

(2S)-2-(1,1-ジフルオロ-6-ヒドロキシスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン;及び

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3-エトキシ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン。

10

【0089】

態様1)～25)に従う式(I)の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、(例えば錠剤又はカプセル剤の形態で、特に経口等の)経腸又は(局所的適用又は吸入を含む)非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【0090】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた方法で(例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkinsにより出版]参照。)、既述の式(I)の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上適合性のある固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

20

【0091】

本発明はまた、薬学的に有効な量の態様1)～25)に従う式(I)の化合物を、対象に投与することを有する、本明細書に記載の疾患又は障害の予防又は治療方法に関する。本発明の副態様において、投与量は1日当たり1mgから1000mgの間に含まれる。

【0092】

いかなる疑義をも避けるために、化合物がある疾患の予防又は治療について有用であると記載されている場合には、そのような化合物は、同様に当該疾患の予防又は治療のための医薬の製造における使用に適している。同様に、そのような化合物は、効果的な量のそのような化合物をそれを必要とする対象(哺乳類、特にヒト)に投与することを有する、そのような疾患の予防又は治療のための方法においても適している。

30

【0093】

26) 別の態様は、ガレクチン-3の天然リガンドへの結合が関与する疾患及び障害の予防又は治療に有用な、態様1)～25)のいずれか1つに定義する式(I)の化合物に関する。

【0094】

Gal-3の天然リガンドへの結合が関与するそのような疾患及び障害は、特に、Gal-3の生理活性の阻害が有益に働く疾患及び障害であり、例えば、Gal-3レセプターが関与し、疾患の病因又は病理に関係し、又は、さもなければ疾患の少なくとも1つの症状に関係する疾患である。

40

【0095】

ガレクチン-3の天然リガンドへの結合が関与する疾患及び障害は、特に下記のものを含むものと定義してよい:

- 器官の線維症であって:
- - すべての形態の線維化間質性肺疾患、特に、特発性肺線維症(あるいは、特発性線維化性肺炎(cryptogenic fibrosing alveolitis)とも呼ばれる);関節リウマチ、強皮症(全身性強皮症、SSc)、狼瘡(全身性エリテマトーデス;SLE)、多発性筋炎又は混合性結合組織病(MCTD)等の全身性炎症性

50

疾患の二次疾患である肺線維症；サルコイドーシスの二次疾患である肺線維症；放射線誘発線維症を含む医原性肺線維症；ケイ肺誘発肺線維症；アスベスト誘発肺線維症；及び胸膜線維症；を含むすべての形態の肺（lung／pulmonary）線維症；

－ 慢性腎臓病（CKD）、（急性又は慢性）腎不全、尿細管間質性腎炎、及び／又は、（原発性）糸球体腎炎及びSLE及びSSc等の全身性炎症性疾患の二次疾患である糸球体腎炎等の慢性腎症、糖尿病、巣状分節性糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、腎移植並びにAlport症候群に起因／関連する腎線維症を含む腎（renal／kidney）線維症；

－ 肝硬変、アルコール誘発性肝線維症、非アルコール性脂肪肝炎、胆管損傷、（原発性胆汁性胆管炎としても知られる）原発性胆汁性肝硬変、感染症若しくはウイルス誘発性肝線維症（例えば、慢性HCV感染症）及び自己免疫性肝炎を含む（門脈圧亢進症に関連し又は関連しない）すべての形態の肝（liver／hepatic）線維症；

－ 心血管疾患、心不全、ファブリー病（Fabry disease）、CKD；糖尿病、高血圧又は高コレステロール血症が関与する心臓線維症を含むすべての形態の心臓（heart／cardiac）線維症；

－ SScの二次疾患である消化管線維症及び放射線誘発消化管線維症を含む消化管線維症（gut fibrosis）；

－ SSc及び皮膚瘢痕を含む皮膚線維症；

－ 放射線誘発頭頸部線維症を含む頭頸部線維症；

－ 瘢痕（例えば、レーザー支援in situ角膜曲率形成（laser-assisted in situ keratomileusis）又は線維柱帯切除の続発症）を含む眼／角膜線維症；

－ 熱傷誘発性又は外科的肥厚性瘢痕及びケロイドを含む肥厚性瘢痕及びケロイド；

－ （角膜移植を含む）器官移植の線維症続発症；

－ 並びに、子宮内膜症、脊髄線維症、骨髄線維症、血管周囲及び動脈線維化（perivascular and arterial fibrosis）を含む他の繊維性疾患；並びに、瘢痕組織の形成、Peyronie病、腹部又は腸の癒着、膀胱線維症（bladder fibrosis）、鼻孔の繊維症及び線維芽細胞により介在される繊維症；を含む器官の線維症；

－ （急性又は慢性）肝疾患及び障害（急性及び慢性ウイルス性肝炎；関節炎及び脈管炎に起因／関連する肝硬変；関節炎、心筋炎、糖尿病又は神経症状に起因／関連する代謝性肝疾患；高脂血症、炎症性腸疾患（IBD）又は潰瘍性大腸炎に起因／関連する胆汁うっ滞性疾患（cholestatic diseases）；肝臓腫瘍；セリアック病、自己免疫性溶血性貧血、IBD、自己免疫性甲状腺炎、潰瘍性大腸炎、糖尿病、糸球体腎炎、心膜炎、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、シェーグレン症候群、脂肪組織炎、肺炎又はアルコール性脂肪変性に起因／関連する自己免疫性肝炎及び肝硬変；認知症に関連する肝硬変；末梢性ニューロパチーに関連する肝硬変；口腔又は食道癌に起因／関連する肝硬変；肥満、メタボリック症候群又は2型糖尿病に起因／関連する非アルコール性脂肪性肝疾患（特に、非アルコール性脂肪性肝炎）；（Budd-Chiari症候群、門脈血栓症、類洞閉塞症候群を含む）肝血管障害；急性及び慢性肝不全（門脈圧亢進症に関連し又は関連しない）；肝機能不全；を含む。）；

－ （心腎症候群1型及び2型とも呼ばれる）心疾患に起因／関連する、又は、高血圧に起因／関連する、又は、（高血圧に関連するDKDを含む、糖尿病性腎症（DKD）とも呼ばれる）糖尿病であって、そのような糖尿病が特に1又は2型糖尿病である）糖尿病に起因／関連する、又は、（糸球体腎炎、及び、SLE又はSSc等の全身性炎症性疾患、尿細管間質性腎炎、脈管炎、敗血症、尿路感染症の二次疾患である糸球体腎炎等の）炎症性疾患及び障害に起因／関連する、又は、多発性嚢胞腎疾患に起因／関連する、又は、（結石、前立腺肥大症、前立腺癌、後腹膜骨盤腫瘍（retroperitoneal pelvic tumor）を含む）閉塞性腎症に起因／関連する、又は、神経因性膀胱疾患関連症状）に起因／関連する、急性腎障害及び慢性腎臓病（CKD）〔特に、Kid

10

20

30

40

50

ney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelinesに定義されるステージ1～5のCKD]、とりわけ（特に、これらのステージの）CKD；並びに急性及び慢性腎不全；

－ 心血管疾患及び障害（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、炎症、肥満、加齢（elderly／age）に起因／関連するアテローム性動脈硬化；高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、加齢に起因／関連する抹消動脈疾患；深部静脈血栓症；肥満又は癌に起因／関連する肺塞栓症；加齢、高血圧、Marfan症候群、先天的心臓障害、炎症性又は感染性障害に起因／関連する大動脈瘤及び解離；高血圧、心房細動、高コレステロール血症、糖尿病、加齢に起因／関連する脳血管疾患；高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、加齢又はCKD（特に、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelinesに定義されるステージ1～5のCKD）に起因／関連する冠動脈心疾患；細菌感染症に起因／関連するリウマチ性心疾患；心臓及び血管腫瘍；心筋症及び不整脈；（心臓弁石灰化及び変性大動脈弁狭窄症（degenerative aortic stenosis）を含む）心臓弁膜症；感染症、心臓炎、糸球体腎炎、癌に起因／関連する炎症性心疾患；特に、駆出率が低下した収縮期HF／HF（HF rEF）及び駆出率が保存された拡張期HF／HF（HF pEF）をとりわけ含むうっ血性HFを含むものと定義される心不全（HF）を含む。）；

10

－ 間質性肺疾患及び障害（喫煙関連間質性肺疾患；慢性閉塞性肺疾患に起因／関連する間質性肺疾患；膠原病性脈管疾患に関連する間質性肺炎（通常の間質性肺炎を含む。）又は肺炎を含む。）；

20

－ 細胞増殖性疾患及び癌（固形腫瘍、固形腫瘍転移、癌腫、肉腫、骨髄腫（及び多発性骨髄腫）、白血病、リンパ腫、混合型の癌、血管線維腫（vascular fibroma）、カポジ肉腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、脊髄腫瘍及び癌細胞の浸潤性転移を含む。）；

－ 炎症性及び自己免疫疾患及び障害（慢性及び急性炎症性及び自己免疫疾患及び障害（特に、敗血症、Q熱、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、SLE、SSc、多発性筋炎、尋常性乾癬（NASHに起因／関連する乾癬を含む。））、アトピー性皮膚炎、腎症（糖尿病性腎症、糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎を含む。）等の炎症性腎臓病（renal／kidney diseases）、炎症性心（cardiac／heart）疾患、炎症性肺／肺関連疾患；炎症性肝臓／肝臓関連疾患；糖尿病（1型又は2型）及び糖尿病性脈管障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢性ニューロパチー又は皮膚関連疾病等の糖尿病関連疾患；ウイルス性脳炎；並びにCOVID-19及びその続発症；を含む。）；

30

－ 消化器疾患及び障害（過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、胃炎及び異常膵液分泌を含む）；

－ 膵臓疾患及び障害（例えば、嚢胞性繊維症に関連する膵炎を含む）；

－ 異常血管新生関連疾患及び障害（動脈閉塞症を含む）；

－ 脳関連疾患及び障害（卒中及び脳出血を含む）；

－ 神経因性疼痛及び末梢性ニューロパチー；

40

－ 眼疾患及び障害（ドライアイ（眼球乾燥症候群）、加齢と関連した黄斑変性症（AMD）、糖尿病関連疾患（糖尿病性網膜症）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、癒痕性類天疱瘡及び緑内障（緑内障濾過手術後の眼癒痕（ocular scarring）及び眼内圧上昇に関連する緑内障を含む。）及び角膜の血管新生（angiogenesis／neovascularization）を含む。）；並びに

－ 移植拒絶（腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、角膜及び皮膚等の移植された器官の拒絶；造血幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；慢性同種移植片拒絶及び慢性同種移植片血管症を含む。）；並びにそのような移植拒絶の続発症。

【0096】

27) さらなる態様は、当該化合物が、肝（liver／hepatic）線維症、

50

腎 (renal/kidney) 線維症、肺 (lung/pulmonary) 線維症、心臓 (heart/cardiac) 線維症、眼/角膜線維症及び皮膚線維症；並びに、消化管線維症、頭頸部線維症、肥厚性瘢痕及びケロイド；及び器官移植の線維症続発症を含む器官の線維症の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0097】

28) さらに態様は、当該化合物が、心血管疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0098】

29) さらに態様は、当該化合物が、急性腎障害及び慢性腎臓病 (CKD) の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

10

【0099】

30) さらに態様は、当該化合物が、(急性又は慢性) 肝疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0100】

31) さらに態様は、当該化合物が、間質性肺疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0101】

20

32) さらに態様は、当該化合物が、眼疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0102】

33) さらに態様は、当該化合物が、細胞増殖性疾患及び癌の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0103】

34) さらに態様は、当該化合物が、慢性及び急性炎症性及び自己免疫疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0104】

30

35) さらに態様は、当該化合物が、消化器疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0105】

36) さらに態様は、当該化合物が、膵臓疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0106】

37) さらに態様は、当該化合物が、異常血管新生関連疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0107】

40

38) さらに態様は、当該化合物が、脳関連疾患及び障害の予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0108】

39) さらに態様は、当該化合物が、神経因性疼痛及び末梢性ニューロパチーの予防又は治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0109】

40) さらに態様は、当該化合物が、移植拒絶の治療において使用するためのものである、態様 26) に従う使用のための式 (I) の化合物に関する。

【0110】

50

式 (I) の化合物の製造

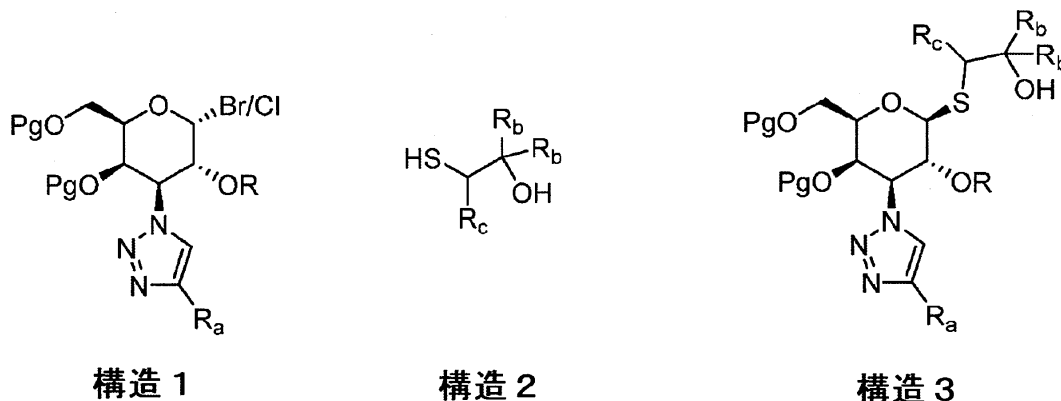
式 (I) の化合物は、周知の文献的方法によって、以下の方法によって、下記の実験の項に記載された方法によって、又は、類似の方法によって製造することができる。最適反応条件は、使用する具体的反応物又は溶媒によって変わるが、このような条件は、当業者により、ルーチンの最適化手順によって決定することができる。場合によっては、反応を容易にしたり又は不要な反応生成物を回避したりするために、下記の反応スキーム及び／又は反応工程の実行順序を変更してもよい。以下に概説した一般的反応シーケンスにおいて、包括的な基、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 及び Ar^1 は、式 (I) について定義した通りである。本明細書で使用される他の略語は、明示的に定義されるか、又は、実験の項において定義される通りである。場合によっては、当該包括的な基、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 及び Ar^1 は、下記のスキームに図示した製法に適合しないかもしれず、保護基 (Pg) の使用が必要となるであろう。保護基の使用は当技術分野において周知である (例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience、1999 参照)。この目的のために、そのような保護基が必要に応じて導入されているものと仮定する。場合によっては、最終生成物をさらに改変してもよく、例えば、置換基を操作することにより新たな最終生成物が得られる。こうした操作は、当業者に周知の還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解及び遷移金属触媒クロスカップリング反応を含むが、これらに限定されるものではない。得られた化合物は、当該技術分野において知られた方法により、塩、特に薬学的に許容される塩に変換してもよい。

【0111】

本発明の式 (I) の化合物は、以下に概説した一般的反応シーケンスに従って製造することができる。式 (I) の化合物を生じる合成の可能性のうちの少数のみを記述してある。

【0112】

【化21】

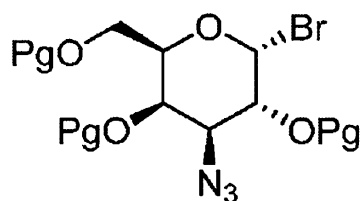


式 (I) の化合物は、例えば、R が水素、適切な保護基 (Pg) 又は (式 (I) に定義される) R^1 である構造 1 の化合物を、EA/水等の溶媒中、相間移動触媒条件下で、テトラブチルアンモニウムブロミド又は硫酸水素テトラブチルアンモニウム及び Na_2CO_3 等の塩基の存在下、構造 2 の化合物と反応させることにより製造される (Chem. Comm. 2006、2379)。あるいは、構造 1 の化合物は、無水条件下、THF 又は DMF 中、NaH の存在下で、構造 2 の化合物と反応することができ、構造 3 の化合物を与える。構造 1 及び 3 において、用語 Pg は、アセチル、クロロアセチル、ベンゾイル又はベンジル基、又は、4-クロロベンジル等の保護基を表し、これらは当業者に周知である。構造 1 の 4 及び 6 位のヒドロキシ基は、イソプロピリデン、ベンジリデン又はビステルターブチルシリル基等の環状保護基で保護することができる。R は、水素、適切な保護基 (Pg) 又は (式 (I) に定義される) R^1 である。Pg がアシル保護基を表す場合、そのような保護基は、構造 1 の化合物の構造 2 の化合物との反応の後に、標準的条

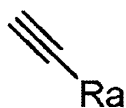
件下で、例えば、THF、ジオキサン等の追加の溶媒の存在下又は非存在下、及び、NaOH又はLiOH等の塩基の存在下において、水又はアルコールにより開裂させることができる。そのような保護基がベンジル基を表す場合には、保護基は、例えば、メタノール、酢酸エチル、THF等又はそれらの混合物中、Pd/C、PtO等の触媒の存在下、水素により、又は、DCM等の溶媒中、Br₃により、開裂させることができる。Pgが、イソプロピリデン、ベンジリデン又はビス-tert-ブチルシリル基等の環状保護基であり、Rが、水素、適切な保護基(Pg)又は(式(I)に定義される)R¹である場合には、構造3の化合物は、酢酸又はTFA水溶液を用いて酸性条件下で脱保護することができる。

【0113】

【化22】



構造 4

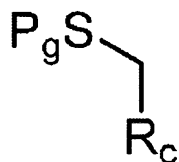


構造 5

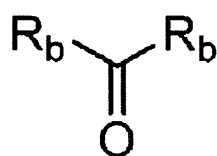
構造1の化合物は、例えば、THF又はDMF等の溶媒中、CuI及びDIPEAの存在下、構造4の化合物を構造5の化合物と反応させることにより製造することができる(Click Chemistry in Glycoscience: New Development and Strategies、初版、2013、John Wiley & Sons)、あるいは、反応は、THF等の溶媒中、銅コイルを用いて、市販の連続流通式反応器(continuous-flow reactor)(Vapourtec)で行うことができる。構造5の化合物は、市販されているか、又は、当業者に既知の製法により製造することができる(Synthesis 2011、22、3604-3611)。構造4の化合物は、当業者に周知の方法により、グルコフラノース(glucofuranose)から3工程で製造することができる(Carbohydrate Research 1994、251、33-67)。

【0114】

【化23】



構造 6



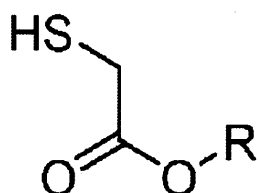
構造 7

構造2の化合物は、構造6の化合物を、LDA又はn-BuLi等の強塩基の存在下、THF、ジエチルエーテル、トルエン等の溶媒中、構造7の化合物と低温で反応させることにより製造することができる(Chem Lett 1977、471-474)。構造6において、Pgの語は、アシル又はテトラヒドロピラン等の、チオールの適切な保護基を表す。そのような保護基がアシル保護基を表す場合には、そのような保護基は、構造6の化合物の構造7の化合物との反応に続いて、標準的条件下で、例えば、THF、ジオキサン等の追加の溶媒の存在下又は非存在下、及び、NaOH、LiOH又は25%NH₄OH等の塩基の存在下において、水又はアルコールにより開裂することができる。そのような保護基がテトラヒドロピラン基を表す場合には、保護基は、構造6の化合物の構造

7の化合物との反応に続いて、例えば、THF／水等の溶媒混合物中の AgNO_3 、次いで、THF／DCM／水等の溶媒混合物における銀塩の NaSH による処理により開裂することができる（*Tetrahedron* 59 2003、3853－3861）、あるいは、DCM等の溶媒中、三フッ化ホウ素、2－メルカプトエタノールの組み合わせを用いることができる（*Chem Lett* 1996、999－1000）。

【0115】

【化24】

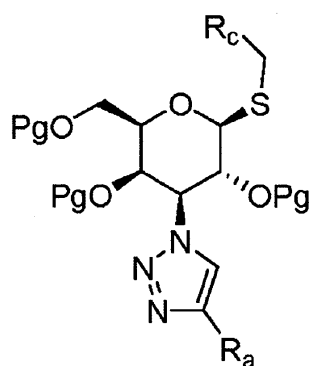


構造6A

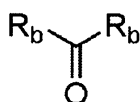
R_c がエステル基である場合には、構造2の化合物は構造6Aの化合物から製造することもでき、その際、チオールに対する保護基は不要である（*Chem Lett* 1977、471－474）。構造7の化合物及び構造6Aの化合物は市販されている。

【0116】

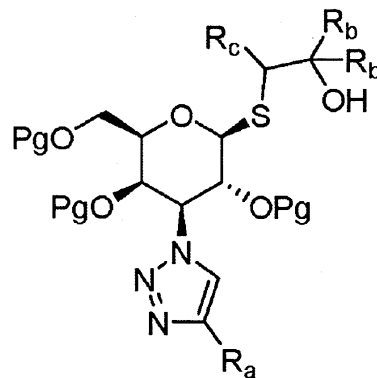
【化25】



構造8



構造7



構造3

構造3の化合物は、 LDA 又は $n\text{-BuLi}$ 等の強塩基の存在下、THF、ジエチルエーテル、トルエン等の溶媒中、 -78°C 等の低温で、構造8の化合物と構造7の化合物を反応させることにより得ることができる（*Chem Lett* 1977、471－474）。

【0117】

10

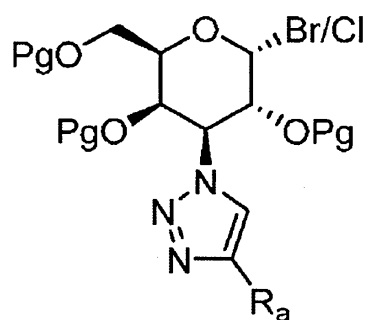
20

30

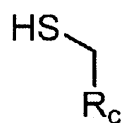
40

50

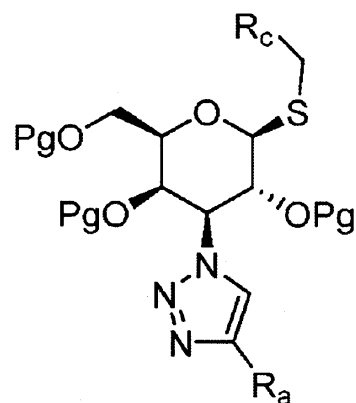
【化 2 6】



構造 1



構造 9



構造 8

構造 8 の化合物は、構造 2 と構造 3 の化合物の反応について先に記載した条件下、例えば、相間移動触媒条件下で、テトラブチルアンモニウムブロミド又は硫酸水素テトラブチルアンモニウム及び Na_2CO_3 等の塩基の存在下 (Chem. Comm. 2006、2379)、又は、無水条件下、THF 又は DMF 中、NaH の存在下で、構造 1 の化合物を構造 9 の化合物と反応させることにより合成することができる。構造 9 の化合物は市販されている。

【0118】

式 (I) の化合物が立体異性体の混合物の形態で得られる場合には常に、立体異性体は、場合によっては分取用 HPLC により、又は、より多くの場合には、Daicel Chiral Cel OJ-H (5~10 μm) カラム、又は、Daicel Chiral Pak IH (5 μm)、又は、AS-H (5 μm) 若しくは IB (5 μm) カラム等のキラル固定相上の HPLC により分離することができる。キラル HPLC の典型的な条件は、0.8~160 mL/min の流速における、溶出液 A (CO_2) 及び溶出液 B (DCM/MeOH、EtOH 中 0.1% Et_2NH 、MeOH、EtOH) の無勾配混合物である。

【0119】

実験の項

下記の実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定するものではまったくなく。

【0120】

温度はすべて $^{\circ}\text{C}$ で示す。市販の出発物質は、さらに精製を行うことなく、入手した状態で使用する。別段の記載が無い限り、反応は、窒素雰囲気下、rt で起こり、磁気攪拌棒を備えた、火炎乾燥した丸底スラスコ中で行われる。化合物は、シリカゲル (Kieselgel 60、60 $\text{\AA}$ 、35~70 μm) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより、分取用 TLC (Merck の TLC プレート、Silica gel 60 F₂₅₄) により、又は、分取用 HPLC/MS 若しくは Flashmaster (Buechi 又は ISCO) により、精製される。本発明に記載した化合物は、 ^1H -NMR (Bruker Avance II、400 MHz Ultra Shield (商標) 又は Bruker Avance III HD、Ascend 500 MHz; 化学シフトは、使用する溶媒に対する ppm で示す; 多重度: s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、quint = 五重項、hex = 六重項、hept = 七重項、m = 多重項、br = 広域; 結合定数は Hz で示す。) 及び/又は LC-MS (保持時間 t_R は min で示す; 質量分析から得られた分子量は g/mol で示す。) 又はキラル HPLC (保持時間 t_R は min で示す) によって、以下に記載した条件を用いて特徴を明らかにする。

【0121】

(本明細書で使用される) 略語:

ABTS	2, 2'-アジノービス (3-エチルベンゾチアゾリン-6	
-スルホン酸		
AcOH	酢酸	
AgNO ₃	硝酸銀	
Ag ₂ O	酸化銀	
aq.	水溶液	
Bu	(nBuLi = n-ブチルリチウム等における) ブチル	
CC	シリカカラムクロマトグラフィー	
conc.	濃縮した	
CSA	10-カンファ-スルホン酸	10
CuI	ヨウ化銅	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンDCM	
ジクロロメタン		
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIPEA	N-エチルジイソプロピルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルフォキシド	
EA	酢酸エチル	
EtI	ヨウ化エチル	20
E. coli.	<i>Escherichia coli</i>	
EDC HCL	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイ	
ミド塩酸塩		
eq	(モル) 当量	
Et	エチル	
EtOH	エタノール	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
FC	フラッシュクロマトグラフィー	
h	時間	
HATU	1-[ビス (ジメチルアミノ) メチレン]-1H-1, 2, 3-	30
トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム	3-オキシドヘキサフルオロホスファートHC	
LO ₄	過塩素酸	
Hept	ヘプタン	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KMnO ₄	過マンガン酸カリウム	
LAH	水素化リチウムアルミニウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LC	液体クロマトグラフィー	40
M	モル濃度 [mol L ⁻¹]	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MeI	ヨウ化メチル	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MS	質量分析法	
min.	分	
N	規定度	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	50

NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
NaHMDS	ナトリウム ビスートリメチルシリルアミド又はナトリウムヘキサメチルジシラジド
NaOAc	酢酸ナトリウム
NaOMe	ナトリウムメトキシド
NaOtBu	ナトリウム tert. (3 級) ブトキシド
NaSH	硫化水素ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
OD	光学密度
o/n	一晚
org.	有機
p-ABSA	p-アセトアミドベンゼンスルフォニルアジド
Pd(Ph ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) PP
h ₃	トリフェニルホスフィン
Ph	フェニル
PTSA	p-トルエンスルホン酸
rt	室温
sat.	飽和
SBr ₂	臭化チオニル
TBAB	テトラブチルアンモニウムブロミド
TBAHS	テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート
tBu	tert-ブチル=3 級ブチル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMEDA	テトラメチルエチレンジアミン
TMSCl	クロロトリメチルシラン
TMS-SMe	トリメチル(メチルチオ)シラン
TMSOTf	トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル
T3P	プロピルホスホン酸無水物
t _R	保持時間

【0122】

使用した定性分析法

化合物の阻害活性の値は後述の生物学的試験において測定する。明示的に別段の記載がなければ、阻害データはビオチン化ヒトGal-3(hGal-3)の結合を意味する。

【0123】

LC-MS 保持時間は下記の溶出条件を用いて得られる：

A) LC-MS (A)：

40℃に温度制御されたZorbax RRHD SB-Aq、1.8 μm、2.1 x 50 mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=水+0.04% TFA；溶媒B=アセトニトリル。溶出液の流速は4.5 mL/minであり、溶出の開始からの時間tに関連した溶出混合物の割合の特徴を下記の表に要約する(2つの連続する時点の間では直線勾配を使用する)：

【0124】

10

20

30

40

50

【表 1】

t (min)	0	0.01	1.20	1.90	2.10
溶媒A (%)	95	95	5	5	95
溶媒B (%)	5	5	95	95	5

検出：210nmのUV。

B) LC-MS (B) :

40℃に温度制御されたZorbax RRHD SB-Aq、1.8μm、3.0x50mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=水+0.04%TFA；溶媒B=アセトニトリル。溶出液の流速は1.6mL/minであり、溶出の開始からの時間tに関連した溶出混合物の割合の特徴を下記の表に要約する（2つの連続する時点の間では直線勾配を使用する）：

【0125】

【表 2】

t (min)	0	0.01	1.20	1.90	2.00
溶媒A (%)	95	95	5	5	95
溶媒B (%)	5	5	95	95	5

検出：210nmのUV。

C) LC-MS (C) :

40℃に温度制御されたWaters BEH C18、2.5μm、2.1x50mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=水+0.04%TFA；溶媒B=アセトニトリル。溶出液の流速は0.8mL/minであり、溶出の開始からの時間tに関連した溶出混合物の割合の特徴を下記の表に要約する（2つの連続する時点の間では直線勾配を使用する）：

【0126】

【表 3】

t (min)	0	1.2	1.9	2.1	0
溶媒A (%)	95	5	5	95	95
溶媒B (%)	5	5	95	95	5

検出：210nmのUV。

D) キラル分析用HPLC (I) :

エピマー混合物のエピマーはキラル分析用HPLCにより特徴づける。条件は各エピマー混合物について変わる。数種のカラムを使用し、すべて同じサイズを有する：4.6x250mm、5μm。溶出は無勾配条件で行う：溶出液Aは常にCO₂であり、溶出液Bは有機溶媒又はその混合物である。2.5~5min流す。

【0127】

カラムタイプ、B溶媒及び溶出(run)の長さは、各エピマー混合物について、対応する表中で言及する。

【0128】

E) キラル分析用HPLC (E) :

40℃に温度制御されたChiralpak OJ-H、5μm、4.6x250mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=CO₂；溶媒B=MeOH。溶出液の流速は5minにわたって4.0mL/minである。溶出：無勾配、10%の溶媒B及び90%の溶媒A。検出：210nm。

【0129】

F) キラル分析用HPLC (F) :

40℃に温度制御されたChiralcel OJ-H、5μm、4.6x250mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=CO₂；溶媒B=MeOH。溶出液の流速は5minにわたって4.0mL/minである。溶出：無勾配、15%の溶媒B及び85%の溶媒A。検出：ELSD。

【0130】

G) キラル分析用HPLC (G)：

40℃に温度制御されたChiralpak IC、5μm、4.6x250mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=CO₂；溶媒B=EtOH。溶出液の流速は5minにわたって4.0mL/minであった。溶出：無勾配、35%の溶媒B及び65%の溶媒A。検出：210nm。

【0131】

H) キラル分析用HPLC (H)：

40℃に温度制御されたChiralcel OJ-H、5μm、4.6x250mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=CO₂；溶媒B=MeOH。溶出液の流速は3.5minにわたって4.0mL/minである。溶出：無勾配、15%の溶媒B及び85%の溶媒A。検出：210nm。

【0132】

J) キラル分析用HPLC (J)：

40℃に温度制御されたChiralpak IH、5μm、4.6x250mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=CO₂；溶媒B=MeCN/EtOH (1/1)。溶出液の流速は5minにわたって4.0mL/minである。溶出：無勾配、20%の溶媒B及び80%の溶媒A。検出：210nm。

【0133】

K) キラル分析用HPLC (K)：

40℃に温度制御されたChiralcel OJ-H、5μm、4.6x250mmカラム。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=CO₂；溶媒B=MeCN/EtOH (1/1)。溶出液の流速は5minにわたって4.0mL/minである。溶出：無勾配、30%の溶媒B及び70%の溶媒A。検出：210nm。

【0134】

使用した非キラル分取法：

分取用LC-MSによる精製は以下に記載する条件を用いて行う。

【0135】

L) 分取用LC-MS (I)：

Watersカラム (Waters XBridge C18、10μm OBD、30x75mm) を使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=水+0.5%の25%NH₄OH水溶液；溶媒B=アセトニトリル。溶出液の流速は75mL/minであり、溶出の開始からの時間tに関連した溶出混合物の割合の特徴を以下の表に要約する (2つの連続する時点の間では直線勾配を使用する)：

【0136】

【表4】

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶媒A (%)	90	90	5	5	90	90
溶媒B (%)	10	10	95	95	10	10

検出 210nm

M) 分取用LC-MS (II)：

Watersカラム (Waters XBridge C18、10μm OBD、30x75mm) を使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである：溶媒A=水+HCOOH 0.5%；溶媒B=アセトニトリル。溶出液の流速は75mL/minであり、溶出の開始からの時間tに関連した溶出混合物の割合の特徴を以下の表に要約する (2つの連続する

10

20

30

40

50

時点の間では直線勾配を使用する) :

【0137】

【表5】

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶媒A (%)	90	90	5	5	90	90
溶媒B (%)	10	10	95	95	10	10

検出 210nm

使用したキラル分取用HPLC法:

エピマーの分離は、以下に記載する条件を用いて分取用キラルカラムクロマトグラフィーにより行う。

【0138】

N) キラル分取用HPLC (I) :

40℃に温度制御されたChiralPack OJ-H、5μm、30x250mmを使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである: 溶媒A=CO₂; 溶媒B=MeOH。溶出液の流速は160mL/minである。溶出は90%の溶媒A及び10%の溶媒Bを用いて行う。注入V=2.5mL、10mg/mL MeOH。

【0139】

O) キラル分取用HPLC (II) :

40℃に温度制御されたChiralPack OJ-H、5μm、30x250mmを使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである: 溶媒A=CO₂; 溶媒B=MeOH。溶出液の流速は160mL/minである。溶出は85%の溶媒A及び15%の溶媒Bを用いて行う。注入V=1.0mL、5mg/mL MeOH。

【0140】

P) キラル分取用HPLC (III) :

40℃に温度制御されたChiralPack IC、5μm、30x250mmを使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである: 溶媒A=CO₂; 溶媒B=EtOH。溶出液の流速は160mL/minである。溶出は65%の溶媒A及び35%の溶媒Bを用いて行う。注入V=1.0mL、10mg/mL EtOH。

【0141】

Q) キラル分取用HPLC (IV) :

40℃に温度制御されたChiralCell OJ-H、5μm、30x250mmを使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである: 溶媒A=CO₂; 溶媒B=MeOH。溶出液の流速は160mL/minである。溶出は85%の溶媒A及び15%の溶媒Bを用いて行う。注入V=3.5mL。

【0142】

R) キラル分取用HPLC (V) :

40℃に温度制御されたChiralPack IH、5μm、30x250mmを使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである: 溶媒A=CO₂; 溶媒B=MeCN/EtOH (1/1)。溶出液の流速は160mL/minである。溶出は80%の溶媒A及び20%の溶媒Bを用いて行う。注入V=2.0mL、8mg/mL、MeCN/EtOH=1/1。

【0143】

S) キラル分取用HPLC (VI) :

40℃に温度制御されたChiralCell OJ-H、5μm、30x250mmを使用する。2種の溶出溶媒は下記の通りである: 溶媒A=CO₂; 溶媒B=MeCN/EtOH (1/1)。溶出液の流速は160mL/minである。溶出は70%の溶媒A及び30%の溶媒Bを用いて行う。注入V=3.5mL。

【0144】

中間体の製造

化合物の合成のために下記の間体が製造される。

【0145】

中間体1

(3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 4 - アジドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 3, 5 - トリイル トリアセテート

(3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 4 - アジドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 3, 5 - トリイル トリアセテートは、Ref: Carbohydrate Research 1994, 251, 33-67 及び本明細書に引用される参考文献からの文献的製法に従って、(3aR, 5S, 6S, 6aR) - 5 - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 6 - オールから合成される。

【0146】

中間体2

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - (アセトキシメチル) - 4 - アジド - 6 - ブロモテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート

(3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) - 4 - アジドテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 3, 5 - トリイル トリアセテート

中間体1 (8.0g, 21.4mmol) の、DCM (250.0mL) 及びEA (25.0mL) 中の溶液に、臭化チタン(IV) (2.4g, 64.3mmol, 3.0eq) を加える。反応混合物をrtにて48h攪拌し、NaOAc (25.0g, 30.4mmol, 1.4eq) でクエンチし、rtにて1h攪拌する。混合物をH₂OとDCMの間で分画し、層を分離し、水層をDCMで抽出する(3x)。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、薄黄色のオイルを得る。粗製物質をFlash Master (Buechi, 120gカラム、生成物をisoluteに添加・乾燥、Hept/EA 100/0から8/2へ、Rf (Hept/EA 8/2) = 0.57、非UV活性(not UV-active)、KMnO₄で染色) で精製して、表題化合物を無色のオイル(11.4g, 92%)として得る。LC-MS (A) t_R = 0.91min; [M+H]⁺: 394.00。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.73 (d, J=3.7Hz, 1H)、5.52 (d, J=2.9Hz, 1H)、4.97 (dd, J₁=3.7Hz, J₂=10.5Hz, 1H)、4.44 (t, J=6.4Hz, 1H)、4.21 (dd, J₁=6.0Hz, J₂=11.5Hz, 1H)、4.18 (dd, J₁=3.3Hz, J₂=10.5Hz, 1H)、4.07 (dd, J₁=7.0Hz, J₂=11.5Hz, 1H)、2.20 (s, 3H)、2.19 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)。

【0147】

中間体3

(2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ブロモ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート

中間体2 (11.4g, 28.3mmol) のDMF (306.0mL) 中の溶液に、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルアセチレン (4.55g, 28.3mmol, 1.0eq)、CuI (1.6g, 8.48mmol, 0.3eq) 及びDIPEA (14.5mL, 84.8mmol, 3.0eq) を加える。反応混合物を44℃にて17h攪拌する。混合物をrtに冷まし、EAで希釈し、ろ過する。有機層をaq. sat. NH₄Cl (2x20mL)、塩水(brine)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮して、ベージュ色の固体を得る。粗製物質をFlash Master (ISCO、生成物をカラム上のisoluteに添加、220gカラム、Hept/EA 85/15から50/50へ、Hept中のEA (15から50%EAへ)、Rf (Hept/EA 1/1) = 0.52、UV活性及びKMnO₄で染色) で精製して、中間体3を白色の粉末(11.1g, 72%)として回収する。LC-MS (A) t_R = 1

. 04 min; $[M+H]^+$: 552. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82 (s, 1H), 7.46 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=8.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=11.3$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=1.7$ Hz), 5.34 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=11.4$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=11.5$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=11.5$ Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).
【0148】

中間体4

1-((3R, 4S, 5R, 6R)-2-ブromo-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-(((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール

1. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-4-アジド-6-(メチルチオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

TMS-SMe (2.2 mL, 15.3 mmol, 2.85 eq) 及びモレキュラーシーヴ (4 Å, 4.0 g) を、中間体1 (2.0 g, 5.4 mmol) のDCM (26.0 mL) 中の溶液にrtにて加える。TMS-OTf (0.9 mL, 4.9 mmol, 0.9 eq) を加え、溶液をrtにて17 h 攪拌する。反応混合物を5% Na_2CO_3 水溶液 (10.0 mL) でクエンチし、rtにて2 h 攪拌した後、DCM (10.0 mL) といくらかの水を加える。相を分離し、水相をDCM (1 x 10.0 mL) で抽出する。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗製物を回収し、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (18 x 2.5 cm、生成物をisoluteに添加、13 mL フラクション、Hep t/EA 99/1 から3/7 へ、Rf (Hep t/EA 1/1) = 0.62) で精製して、表題の化合物 (1.7 g, 89%) を白色の結晶として得る; LC-MS: t_R = 0.86 min, $[M+1]^+$ = なし; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.48 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.24 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.1-4.17 (m, 2H), 3.94 (td, $J_1=6.5$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J_1=10.1$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
【0149】

2. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(メチルチオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-4-アジド-6-(メチルチオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート (7.5 g, 20.7 mmol) のDMF (140.0 mL) 中の溶液に、3, 4, 5-トリフルオロフェニルアセチレン (5.0 g, 31 mmol, 1.5 eq), CuI (1.18 g, 6.2 mmol, 0.3 eq) 及びDIPEA (10.6 mL, 62.0 mmol, 3.0 eq) を加える。反応混合物を45℃にて17 h にわたって攪拌し、次いでrtに冷却し、EAで希釈し、ろ過する。有機層をaq. sat. NH_4Cl 、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製物をベージュ色の固体として得る。粗製物質をFlash Master (ISCO, 120 g カラム、流速85 mL/min、Hep t/EA 40/640 から0/100 へ、Rf (Hep t/EA 1/1) = 0.29、UV活性及び $KMnO_4$ で染色) で精製して、所望の生成物を白色の粉末 (9.2 g, 86%) として回収する。LC-MS: t_R = 1.0 min, $[M+1]^+$ = 518.09. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.81 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 5.77 (dd, $J_1=9.5$ Hz, $J_2=11.0$ Hz), 5.63 (d, $J=3.3$ Hz), 5.19 (dd, $J_1=11.1$ Hz, $J_2=3.2$ Hz, 1H)

、4.59 (d、J=9.5 Hz、1H)、4.18 (m、3H)、2.29 (s、3H)、2.09 (s、3H) 2.08 (s、3H)、1.97 (s、3H)。

【0150】

3. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (メチルチオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジオール

NaOMe (1.5 g、27.4 mmol、1.5 eq) を、rt にて、(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (メチルチオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート (9.5 g、18.3 mmol) の MeOH (400.0 mL) 中の懸濁液に加え、攪拌を rt にて 3 h 続ける。混合物を aq. 1N HCl で中和し、溶媒を真空下で除く。TBME 中で粉碎して、(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (メチルチオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジオール をベージュ色の粉末 (7.22 g、>99%) として得た。LC-MS: $t_R = 0.66 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 391.96$ 。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ : 8.8 (s、1H)、7.84 (m、2H)、4.81 (dd、J₁=3.3 Hz、J₂=10.5 Hz、1H)、4.75 (t、J=11.3 Hz、1H)、4.46 (d、J=9.3 Hz、1H)、4.09 (m、1H)、3.93 (dd、J₁=2.5 Hz、J₂=6.3 Hz、1H)、3.723 (t、J=6.3 Hz、1H)、3.52 (m、1H)、2.17 (s、3H)。

【0151】

4. 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 3, 5 - ビス ((4 - クロロベンジル) オキシ) - 2 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) メチル) - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (メチルチオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジオール (1.0 g、2.6 mmol) の DMF (20.0 mL) 中の冷却した (0°C) 溶液に、NaH (オイル中の 55% 分散液、0.39 g、8.9 mmol、3.5 eq) を加え、混合物を 0°C にて 30 min 攪拌する。4 - クロロベンジルブロミド (1.9 g、8.9 mmol、3.5 eq) を加え、冷却バスを除き、反応混合物を rt にて 17 h にわたって攪拌する。混合物を EA で希釈し、aq. sat NH₄Cl で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取用 HPLC/MS (I) で精製して、表題の化合物を白色の粉末 (1.8 g、92%) として回収する。LC-MS: $t_R = 1.3 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 764.12$ 。

【0152】

5. 1 - ((3R, 4S, 5R, 6R) - 2 - ブロモ - 3, 5 - ビス ((4 - クロロベンジル) オキシ) - 6 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (中間体 4)

NBS (0.67 g、3.76 mmol、2.0 eq) を、1 - ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 3, 5 - ビス ((4 - クロロベンジル) オキシ) - 2 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) メチル) - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (2.0 g、1.88 mmol) の THF (130.0 mL) 中の溶液に加える。反応混合物を rt にて 4 h 攪拌し、次いで水でクエンチし、EA で抽出する (2x)。有機層を合わせて、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の中間体 4 を黄色のオイル (1.7 g、>99%) として回収し、それをさらに精製せずに使用

する。LC-MS: $t_R = 1.30 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 797.61$ 。

【0153】

中間体5

1-((2R, 3R, 4S, 5R)-3, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-プロモテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール

中間体5を、中間体1及び保護基としてのベンジルブロミドから、中間体4について記載した製法に従って合成する。LC-MS: $t_R = 1.26 \text{ min}$ 、 $[M+1]^+ = 694.09$ 。

【0154】

中間体6

N-イソブチル-2-メルカプト-N-メチルアセタミド

1. S-(2-(イソブチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル) エタンチオエート N-メチルイソブチルアミン(0.28 mL、2.32 mmol、1.2 eq)、4-D MAP(0.025 g、0.2 mmol、0.1 eq)、TEA(1.4 mL、10 mmol、5.0 eq)及びT3P(DCM中50%、6.0 mL、1.5 eq)を、2-(アセチルチオ)酢酸(95%、0.3 g、2.0 mmol)のDCM(20.0 mL)中の冷却した(0℃)溶液に加える。反応混合物をrtにて30 min攪拌し、aq. 1 N NaOHとEAの間で分画し、層を分離する。水層をEAで抽出し、有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。残渣を分取用HPLC/MS(I)で精製する。S-(2-(イソブチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル) エタンチオエートを、集めたフラクションからEAで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で濃縮して、表題の化合物(0.40 g、98%)を無色のオイルとして得る。LC-MS(A): $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 204.09$ 。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ : 8.05(s、1H)、3.87(d、J=5.5 Hz、2H)、3.22(dd、J₁=7.5 Hz、J₂=16.5 Hz、2H)、3.09(s、1.5H)、2.97(s、1.5H)、2.40(d、J=2.8 Hz、2H)、1.94-2.07(m、1H)、0.98(d、J=6.8 Hz、3H)、0.91(d、J=6.8 Hz、3H)。

【0155】

2. N-イソブチル-2-メルカプト-N-メチルアセタミド(中間体6)

Aq. 1 N NaOH(1.48 mL、1.5 eq)を、S-(2-(イソブチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル) エタンチオエート(0.20 g、1.0 mmol、1.0 eq)のMeOH(8.0 mL)中の冷却した(0℃)溶液に加える。反応混合物をrtにて10 min攪拌し、次いでaq. 1 N HClでクエンチし、溶媒を真空下で除く。残渣をEAで抽出し、相を分離し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、粗製のN-イソブチル-2-メルカプト-N-メチルアセタミドを無色のオイル(0.10 g、63%)として回収し、それをさらに精製せずに使用する。LC-MS(A): $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 162.2$ 。

【0156】

中間体7

中間体7は、文献(Ref: Chem Lett 1977、471-474及び本明細書に引用される参考文献)からの製法を適合させて使用することにより製造される。

【0157】

tert-ブチル 3-ヒドロキシ-2-メルカプト-3-メチルブタノエート(中間体7)

tert-ブチル 2-スルファニルアセテート(1.5 g、10.0 mmol)及びTMEDA(3.4 mL、22.3 mmol、2.2 eq)のTHF(50.0 mL)中の冷却した(-78℃)溶液に、LDA(THF/Hep t/エチルベンゼン中2.0 M、11.2 mL、2.2 eq)を滴下により加える。溶液を-78℃にて30 min攪拌し

10

20

30

40

50

、次いでアセトン（0.9 mL、12.1 mmol、1.2 eq）を加え、攪拌を−78℃にて30 min 続ける。反応混合物を aq. sat. NH₄Cl で−78℃にてクエンチし、rt に温め、EA で希釈する。2 相を分離し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で濃縮して、粗製の tert-ブチル 3-ヒドロキシ-2-メルカプト-3-メチルブタノエートを黄色のオイル（2.5 g、>99%）として回収し、それをさらに精製せずに使用する。LC-MS（A）：t_R=0.78 min；[M+H]⁺：207.09。

【0158】

中間体 8

tert-ブチル 2-（4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル）-2-メルカプトアセテート（中間体 8）

10

中間体 8 を、tert-ブチル 2-スルファニルアセテート及び 1-メチルピペリジン-4-オンから、中間体 7 の合成について記載した製法に従って合成する。LC-MS（A） t_R=0.52 min、[M+1]⁺=262.10。

【0159】

中間体 9

tert-ブチル 2-（4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-2-メルカプトアセテート（中間体 9）

中間体 9 を、tert-ブチル 2-スルファニルアセテート及びテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから、中間体 7 の合成について記載した製法に従って合成する。LC-MS（A） t_R=0.75 min、[M+1]⁺=249.03。

20

【0160】

中間体 10

（2R, 3R, 4S, 5R, 6S）-2-（アセトキシメチル）-6-（（2-（エチル（メチル）アミノ）-1-（4-ヒドロキシピペリジン-4-イル）-2-オキソエチル）チオ）-4-（4-（3, 4, 5-トリフルオロフェニル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

1. 1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート

ピペリジン-4-オン塩酸塩（0.50 g、3.5 mmol）を DCM（25.0 mL）中に溶解し、2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ジメチルエチル クロロフォルメート（2, 2, 2-trichloro-1, 1-dimethylethyl chloroformate）（0.87 g、3.5 mmol、1.0 eq）、次いで DIPEA（1.8 mL、10.5 mmol、3.0 eq）を加え、反応混合物を rt にて 17 h 攪拌する。DIPEA（1.0 mL、5.8 mmol）を再び加え、反応混合物を 5 h 攪拌し、次いで DCM と水の間で分画する。層を分離し、水層を DCM で抽出する（3 x）。有機層を合わせて、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、オレンジ色のオイルを得、それを分取用 HPLC/MS（I）で精製して、1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを白色の粉末（0.434 g、41%）として回収する。LC-MS（A）：t_R=0.91 min；[M+H]⁺：301.87。

30

40

【0161】

2. 1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 4-（2-（tert-ブトキシ）-1-メルカプト-2-オキソエチル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 2-スルファニルアセテート（0.12 g、0.81 mmol）及び TMEDA（0.27 mL、0.81 mmol、2.2 eq）の THF（10.0 mL）中の冷却した（−78℃）溶液に、LDA 溶液（THF/ヘプタン/エチルベンゼン中 1.0 M、1.78 mL、2.2 eq）を滴下により加える。溶液を−78℃にて 10 min 攪拌する。1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 4-オキソピペ

50

リジン-1-カルボキシレート (0.27 g、1.38 mmol、1.2 eq) を -78 °C にて加える。15 min 後、反応混合物を aq. sat. NH₄Cl で -78 °C にてクエンチし、次いで r.t. に温め、EA で希釈し、相を分離する。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、粗製物を茶色のオイル (0.456 g、>99%) として回収し、さらなる精製はしない。LC-MS (A) : t_R = 1.11 min ; [M+H]⁺ : 449.84。

【0162】

3. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2-(tert-ブトキシ) - 1 - (4-ヒドロキシ-1 - ((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

中間体 3 (1.3 g、0.50 mmol) 及び 1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 4 - (2 - (tert-ブトキシ) - 1-メルカプト-2-オキソエチル) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (0.152 g、0.50 mmol、1.0 eq) の EA (12.5 mL) 中の溶液に、TBAB (0.04 g、0.25 eq) を加える。次いで aq. 1M Na₂CO₃ (6.0 mL) を、反応混合物が明澄な溶液になるまで加え、それを r.t. にて 17 h 攪拌する。反応混合物を、EA (10.0 mL)、次いで水 (10.0 mL) 及び塩水 (10.0 mL) で希釈する。相を分離し、水層を EA (30.0 mL) で抽出する。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。残渣を分取用 HPLC/MS (I) で精製して、表題の化合物 (0.23 g、54%) をベージュ色の固体として回収する。LC-MS (A) : t_R = 1.20 min ; [M+H]⁺ : 919.23。

【0163】

4. 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジアセトキシ-6 - (アセトキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシ-1 - ((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) 酢酸

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2-(tert-ブトキシ) - 1 - (4-ヒドロキシ-1 - ((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート (2.32 g、2.52 mmol) の DCM (13.0 mL) 中の溶液に、TFA (3.25 mL、42.4 mmol、17.0 eq) を r.t. にて加える。反応混合物を r.t. にて攪拌する。2 h 後、TFA (0.33 mL、4.24 mmol、1.7 eq) を加え、混合物を 72 h 攪拌する。混合物を注意深く aq. 1M NaOH で中和し、DCM で希釈し、層を分離する。水層を DCM で抽出し (3x)、有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、表題の化合物 (2.25 g、>99%) をベージュ色の粉末として回収し、さらなる精製はしない。LC-MS (A) : t_R = 1.07 min ; [M+H]⁺ : 862.82。

【0164】

5. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2-(エチル(メチル)アミノ) - 1 - (4-ヒドロキシ-1 - ((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) - 2-オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ-1-((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)酢酸(1.0g、1.16mmol)のDMF(20.0mL)中の冷却した(0℃)溶液に、N-エチルメチルアミン(0.2mL、2.31mmol、2.0eq)及びHATU(0.48g、1.22mmol、1.05eq)を加える。反応混合物をrtにて2h攪拌し、4滴のDIPEAを加え、攪拌を35min続ける。反応混合物をaq. 1N NaOHとDCMの間で分画し、層を分離し、水層をDCMで抽出する。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。残渣を分取用HPLC/MS(II)で精製して、表題の化合物を無色のオイル(0.60g、57%)として回収する。LC-MS(A): t_R=1.16min; [M+H]⁺: 904.12。

【0165】

6. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシ-1-((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート(0.56g、0.6mmol)の、THF(45.0mL)及び氷酢酸(0.84mL)中の溶液に、亜鉛末(0.40g、6.15mmol、10.0eq)を加える。反応混合物をrtにて1.5h攪拌し、ろ過し、EA、次いで水で希釈し、層を分離する。水層をEAで抽出し、有機層を合わせて、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、ベージュ色の固体を回収する。粗製物を分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物をベージュ色の粉末(0.32g、74%)として得る。LC-MS(A): t_R=0.78min; [M+H]⁺: 702.19。

【0166】

中間体10I

((2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-3-アセトキシ-6-((2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)-5-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル アセテート
表題の化合物を中間体10と同様に製造し、工程3.において中間体14を使用する。中間体10Iを固体(0.317g)として得る。LC-MS(A) t_R=0.80min、[M+H]⁺=736.47。

【0167】

中間体10AR

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((R)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

1. 1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 3-(2-(エチル(メチル)アミノ)-1-メルカプト-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート

表題の化合物を、N-エチル-N-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド及び1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレートから、中間体12と同様に、ベージュ色の固体(0.11g)として製造する。LC-MS(A) $t_R = 0.93 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 405.05$ 。

【0168】

2. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((R)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシ-1-((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

10

表題の化合物を、1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル 3-(2-(エチル(メチル)アミノ)-1-メルカプト-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート及び中間体3から、中間体10、工程3.と同様に製造する。粗製物の分取用HPLC/MS(I)による精製により、R-エピマーを単離し、ベージュ色の固体(0.027g)として得た。LC-MS(A) $t_R = 1.09 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 878.23$ 。

【0169】

3. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((R)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート (中間体10AR)

20

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((R)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシ-1-((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート(0.26g, 0.03mmol)の、THF(1.7mL)及びAcOH(0.0042mL)中の溶液に、亜鉛末(0.019g, 10.0eq)を加える。反応混合物をrtにて15hにわたって攪拌し、ろ過し、EAと水の間で分画する。層を分離し、水層をEAで抽出し、有機層を合わせて、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空中で除いて、表題の化合物を粗製物としての薄黄色の固体(0.025g)として回収し、さらなる精製は行わない。LC-MS(A) $t_R = 0.77 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 674.21$ 。

30

【0170】

中間体10AS

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((S)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

40

中間体10ASは中間体10ARについて記載した通りに得られる。中間体10ARの工程2.の分取用HPLC/MS(I)精製においてSエピマーも分離及び単離される。

【0171】

1. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(((S)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシ-1-((1, 1, 1-トリクロロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-

50

1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 5-ジ
イル ジアセテート

表題の化合物を、ベージュ色の固体 (0.026 g) として、中間体 10 A R、工程 2.
と同様に製造する。LC-MS (A) $t_R = 1.10 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 878.23$ 。

【0172】

2. (2 R, 3 R, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (((S)
- 2 - (エチル (メチル) アミノ) - 1 - (3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル) -
2-オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1 H-
1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 5-ジ
イル ジアセテート

10

表題の化合物を、ベージュ色の固体 (粗製物、0.019 g) として、中間体 10 A R と
同様に得、さらなる精製はしない。LC-MS (A) $t_R = 0.77 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 674.12$ 。

【0173】

中間体 11

N-シクロブチル-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メルカプト-N-メチ
ルアセタミド

1. S - (2 - (シクロブチル (メチル) アミノ) - 2-オキソエチル) エタンチオエ
ート

20

2 - (アセチルチオ) 酢酸 95% (1.0 g、6.71 mmol) の DMF (8.0 mL)
中の溶液に、HATU (2.8 g、7.04 mmol、1.05 eq) を加え、混合物
を 0°C に冷却する。DMF (2.0 mL) 中のシクロブチル-メチル-アミン (0.65
g、7.38 mmol、1.1 eq) 及び DIPEA (1.29 mL、7.38 mmol、
1.7 eq) を加え、混合物を rt にて 15 h 攪拌する。反応混合物を最初の体積の半
分に濃縮し、ろ過し、prep HPLC (II) で精製して、表題の生成物 (1.05
g、78%) を薄黄色のオイルとして回収する。LC-MS (A) $t_R = 0.68 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 202.15$ 。

【0174】

2. N-シクロブチル-2-メルカプト-N-メチルアセタミド

30

S - (2 - (シクロブチル (メチル) アミノ) - 2-オキソエチル) エタンチオエート
(1.05 g、5.22 mmol) の MeOH (10.0 mL) 中の溶液に、NH₄Cl
(0.87 mL) を加え、攪拌を rt にて 4 h 続ける。反応混合物を aq 1 N HCl で
酸性化し、溶媒を真空下で除き、EA で抽出する (2 x)。有機層を合わせて、Na₂S
O₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、表題の化合物を薄紫色のオイル (0.905
g、>99%) として回収する。LC-MS (A) $t_R = 0.61 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ = 160.18$ 。

【0175】

3. N-シクロブチル-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メルカプト-N-
メチルアセタミド

40

スパチュラ先端量のモレキュラーシーヴ (4 Å) を、N-シクロブチル-2-メルカプト
-N-メチルアセタミド (0.831 g、5.22 mmol) の THF (25.0 mL)
中の溶液に加える。溶液を -78°C に冷却し、TMEDA (1.74 mL、11.5 mmol、
2.2 eq) を加え、次いで LDA (THF/ヘプタン/エチルベンゼン中 1.0
M、11.5 mL、2.2 eq) を滴下により加える。溶液を -78°C にて 20 min 攪
拌し、次いでシクロヘキサノン (0.65 mL、1.2 eq) を加え、30 min 後に反
応混合物を aq. sat. NH₄Cl で -78°C にてクエンチする。混合物を rt に温め
、EA を加える。2 相を分離し、有機相を Na₂S O₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮
する。粗製物を prep HPLC (II) で精製して、所望の生成物を無色のオイル (
0.420 g、31%) として得た。LC-MS (A) $t_R = 0.89 \text{ min}$ 、 $[M+$

50

H] $^{+} = 257.93$ 。

【0176】

中間体12

N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メル
カプト-N-メチルアセタミド

1. エチル 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセテート
3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.1 mL、11.5 mmol) を、チオグリコール
酸エチル (1.3 mL、11.5 mmol、1.0 eq) の HCl 37% (0.5 mL)
中の冷却した (0°C) 混合物にゆっくりと加える。反応混合物を 0°C にて 2 h 攪拌し、次
いで Et₂O でクエンチする。有機層を aq. 10% NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄
で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、粗製物を得る。Flash Master (ISCO、生成物を isolute 上に結合、24 g カラム、Hept/EA 100/
0 から 0/100 へ) による精製により、表題の生成物をベージュ色のオイル (1.94
g、82%) として得た。LC-MS (A) : t_R = 0.79 min ; [M+H] $^{+}$: 205.17。

【0177】

2. 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) 酢酸
エチル 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセテート (1.8 g
、6.8 mmol) の EtOH (40.0 mL) 中の冷却した (0°C) 溶液に、aq. 2
N NaOH (8.5 mL、17.0 mmol、2.5 eq) を加える。反応混合物を 0
°C にて 30 min 攪拌し、aq. 2 N HCl で酸性化し、真空下で濃縮し、次いで EA
と水の間で分画する。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空
下で除いて、粗製物を得、それを分取用 HPLC/MS (II) で精製して、表題の化合
物を無色のオイル (1.01 g、80%) として得る。LC-MS (A) : t_R = 0.54 min ; [M+H] $^{+}$: 177.22。

【0178】

3. N-エチル-N-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チ
オ) アセタミド
2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) 酢酸 (0.50 g、2.84 m
mol、1.0 eq) の DMF (8.0 mL) 中の溶液に、HATU (1.20 g、2.
98 mmol、1.05 eq) を加え、混合物を 0°C に冷却する。N-エチルメチルアミ
ン 97% (0.3 mL、3.4 mmol、1.2 eq) 及び DIPEA (0.6 mL、
3.12 mmol、1.7 eq) の DMF (1.0 mL) 中の溶液を加え、混合物を r t
にて 15 h 攪拌する。反応混合物を分取用 HPLC/MS (I) で直接精製し、表題の化合
物をベージュ色のオイル (0.56 g、92%) として得る。LC-MS (A) : t_R
= 0.67 min ; [M+H] $^{+}$: 218.24。

【0179】

4. N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-
N-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセタミド
N-エチル-N-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) アセ
タミド (0.27 g、1.24 mmol) の THF (12.0 mL) 中の冷却した (-7
8°C) 溶液に、モレキュラーシーヴ (4 Å) 及び TMEDA (0.41 mL、2.73 m
mol、2.2 eq) を加え、次いで LDA 溶液 (THF/Hept/エチルベンゼン中
1.0 M、2.73 mL、2.73 mmol、2.2 eq) を滴下により加え、その間、
溶液を -70°C 未満に保つ。溶液を -78°C にて 20 min 攪拌し、次いでテトラヒド
ロ-4H-ピラン-4-オン (0.14 mL、1.49 mmol、1.2 eq) を加え、攪
拌を -78°C にて 1 h 続ける。反応混合物を aq. sat. NH₄Cl で -78°C にてク
エンチし、r t に温め、EA で希釈し、相を分離し、水相を EA で抽出する (3 x)。有
機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、オイルを得、
それを分取用 HPLC/MS (II) で精製して、表題の化合物を黄色のオイル (0.2

10

20

30

40

50

7 g、67%)として得る。LC-MS (A) : $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 318.18$ 。

【0180】

5. N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メルカプト-N-メチルアセタミド (中間体12)

N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド (0.27 mg、0.83 mmol、1.0 eq) の THF (8.0 mL) 中の溶液に、AgNO₃ (0.29 g、1.69 mmol、2.0 eq) 及び水 (8.0 mL) を加える。反応混合物を 20 min 攪拌し、次いで DCM (45.0 mL) で希釈し、NaSH (466.0 mg、8.32 mmol、10.0 eq) を加え、混合物を rt にて 30 min 激しく攪拌する。生じた黒色の沈殿をろ過により除き、DCM で洗浄する (2x)。ろ液の層を分離し、有機層を aq. sat. NH₄Cl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、オイルを得、それを分取用 HPLC/MS (II) で精製して、表題の生成物を黄色の固体 (0.14 g、73%) として得る。LC-MS (A) : $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 234.18$ 。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ : 3.82-3.74 (m、4H)、3.50-3.39 (m、1.5H)、3.33-3.18 (m、1.5H)、3.05 (s、1.5H)、2.93 (s、1.5H)、2.38-2.17 (m、1H)、2.13-2.02 (bd、J=13.5 Hz、1H)、1.70-1.46 (m、2H)、1.42-1.32 (m、1H)、1.26-1.19 (bt、J=6.5 Hz、1.5H)、1.17-1.1 (bt、J=7.0 Hz、1.5H)。

【0181】

中間体13

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-4-アジド-6-((2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイルジアセテート (中間体13)

中間体12 (0.14 g、0.61 mmol、1.0 eq) の aq. 10% Na₂CO₃ (6.0 mL) 中の溶液に、TBAHS (1.30 g、3.65 mmol、6.0 eq) を加える。この混合物に、EA (12.0 mL) 中の中間体2 (0.29 g、1.03 mmol、1.2 eq) を加え、混合物を rt にて 48 h 攪拌し、EA、水及び塩水で希釈する。相を分離し、水層を EA で抽出する (3x)。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。得られた組成物を分取用 HPLC/MS (I) で精製して、表題の化合物をベージュ色の粉末 (0.20 g、61%) として得る。LC-MS (A) : $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 547.2$ 。

【0182】

中間体14

((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-アセトキシ-6-ブromo-5-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル アセテート

中間体14を、(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(ヒドロキシメチル)-6-(メチルチオ)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジオール 中間体4、工程3. から製造する。

【0183】

1. (4aR, 6S, 7R, 8R, 8aR)-2,2-ジメチル-6-(メチルチオ)-8-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ヘキサヒドロピラノ [3,2-d] [1,3] ジオキシシ-7-オール 2,2-ジメトキシプロパン (14.1 mL、115.0 mmol、3.0 eq) 及び C

SA (4.38 g、18.9 mmol、0.5 eq) を、中間体4 工程3. (14.76 g、37.7 mmol) のDMF (200.0 mL) 中の溶液に加える。反応混合物を50℃で1 h 加熱し、rt に冷却し、EA 及び塩水でクエンチする。相を分離し、水層をEA で抽出する (3 x)。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、粗製物を得、それをFlash Master (ISCO、生成物をisolute に添加、120 g カラム、Hept/EA 95/5 から55/45へ) で精製し、表題の化合物をベージュ色の固体 (9.85 g、61%) として得る。LC-MS (A) : t_R = 0.91 min ; [M+H]⁺ : 432.14。

【0184】

2. 1-((4aR, 6S, 7R, 8S, 8aR)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-6-(メチルチオ)ヘキサヒドロピラノ[3, 2-d][1, 3]ジオキシン-8-イル)-4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール(4aR, 6S, 7R, 8R, 8aR)-2, 2-ジメチル-6-(メチルチオ)-8-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ヘキサヒドロピラノ[3, 2-d][1, 3]ジオキシン-7-オール (9.85 g、22.8 mmol) のDMF (200.0 mL) 中の溶液に、モレキュラーシーヴ (4 Å)、次いでAg₂O (26.46 g、114.00 mmol、5.0 eq) を加える。反応混合物をrt で15 min 攪拌し、次いでMeI (7.34 mL、114.0 mmol、5.0 eq) を加え、攪拌をrt で15 h 続ける。混合物をろ過し、EA、次いで水で希釈し、相を分離し、水層をEA で抽出する (2 x)。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、ベージュ色の固体を得、それをFlash Master (ISCO、生成物をisolute に添加、120 g カラム、Hept/EA 90/10 から30/70へ、Rf (Hept/EA 1/1) = 0.52、UV 活性) で精製する。表題の化合物を白色の粉末 (6.18 g、61%) として得る。LC-MS (A) : t_R = 0.99 min ; [M+H]⁺ : 446.21。

【0185】

3. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシ-6-(メチルチオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール 1-((4aR, 6S, 7R, 8S, 8aR)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-6-(メチルチオ)ヘキサヒドロピラノ[3, 2-d][1, 3]ジオキシン-8-イル)-4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール (6.18 g、13.9 mmol) のTHF (200.0 mL) 中の溶液に、(AcOH/水 1/1、600.0 mL) の混合物を加え、溶液を65℃にて15 h 攪拌する。反応混合物を、EA、次いでaq. sat. NaHCO₃ で希釈し、層を分離し、水層をEA で抽出する (2 x)。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、表題の化合物をベージュ色の固体 (29.00 g、>99%) として回収し、それをさらに精製せずに使用する。LC-MS (A) : t_R = 0.80 min ; [M+H]⁺ : 405.96。

【0186】

4. ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-3-アセトキシ-5-メトキシ-6-(メチルチオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル アセテート (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシ-6-(メチルチオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (5.64 g、13.9 mmol) のピリジン (99.0 mL) 中の冷却した (0℃) 溶液に、Ac₂O (8.0 mL、83.4 mmol、6.0 eq) を加える。反応混合物をrt にて2 h 攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。得られた残渣をEA と水の間で分画し、相を分離し、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、ベージュ色の固

体を得る。Flash master (ISCO、生成物を *isolute* に添加、120 g カラム、Hept/EA 95/5 から 30/70 へ) で精製して、表題の化合物を白色の固体 (5.66 g、83%) として得た。LC-MS (A) : $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 490.07。

【0187】

5. ((2R, 3R, 4S, 5R, 6RS) - 3-アセトキシ-6-ブromo-5-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル アセテート (中間体 14)

NBS (4.00 g、22.4 mmol、2.0 eq) を、((2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 3-アセトキシ-5-メトキシ-6-(メチルチオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル アセテート (5.66 g、11.2 mmol) の DCM (165.0 mL) 中の溶液に加える。反応混合物を r_t にて 15 h 攪拌し、水でクエンチし、DCM で希釈する。層を分離し、水層を DCM で抽出する (2x)。有機層を合わせて、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、粗製物を得る。Flash Master (ISCO、生成物を *isolute* に添加、80 g カラム、Hept/EA 100/0 から 30/70 へ) で精製して、表題の化合物をベージュ色の固体 (1.72 g、29%) として得た。LC-MS (A) : $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 524.02。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

δ : 7.82 (s, 1H)、7.45 (dd, $J_1 = 7.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.3 \text{ Hz}$, 2H)、6.87 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H)、5.60 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H)、5.01 (dd, $J_1 = 10.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.9 \text{ Hz}$, 1H)、4.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H)、4.48 (dd, $J_1 = 10.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 3.6 \text{ Hz}$, 1H)、4.24 (dd, $J_1 = 11.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.18 (dd, $J_1 = 11.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$, 1H)、3.39 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)。

【0188】

中間体 15

((2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3-アセトキシ-6-ブromo-5-エトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル アセテート

中間体 15 を、中間体 1 から、中間体 14 について記載した製法に従って製造する。工程 5. において、EtI を反応混合物に加える。中間体 15 を白色の粉末として得る。LC-MS (A) : $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 538.15。

【0189】

参照実施例の製造

参照実施例 1

実施例 2.53.203.

2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-エチル-N, 3-ジメチルブタンアミド

1. ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2-(アセトキシメチル)-6-(1-(tert-ブトキシ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

TBAB (0.073 g、0.23 mmol、0.25 eq) を、中間体 3 (0.50 g、0.9 mmol) 及び tert-ブチル 3-メチル-2-スルファニルブタノエート (0.24 g、1.27 mmol、1.4 eq) の EA (10.0 mL) 中の溶液に加え

る。次いでAq. 1M Na_2CO_3 を加え(2.0mL)、混合物をrtにて17h攪拌する。TBAB(1スパチュラ先端量)、tert-ブチル 3-メチル-2-スルファニルブタノエート(5滴)及びaq. 1M Na_2CO_3 (1.0mL)を再び加える。rtで4h攪拌した後、反応混合物を、EA(25.0mL)、次いで水(25.0mL)及び塩水(25.0mL)で希釈する。相を分離し、水層をEA(50.0mL)で抽出する。有機相を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。残渣を分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物(0.2g、32%)をベージュ色の固体として回収し、それをさらに精製せずに使用する。LC-MS(A): $t_R=1.16\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 660.31。

【0190】

2. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-メチルブタン酸

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((1-(tert-ブトキシ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート(0.2g、0.3mmol)のDCM(45.0mL)中の溶液に、TFA(0.38mL、5.0mmol、17eq)をrtにて加える。反応混合物をrtにて72h攪拌し、次いでaq. 1N NaOHで中和し、DCMで希釈し、層を分離する。水層をDCMで抽出する(3x)。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、表題の化合物(0.17g、96%)をベージュ色の粉末として回収し、さらなる精製はしない。LC-MS(A): $t_R=0.98\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 604.28。

【0191】

3. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((1-(エチル(メチル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

HATU(0.035g、0.087mmol、1.05eq)、次いで、N-エチルメチルアミン(97%、0.015mL、0.17mmol、2.0eq)及びDIPEA(0.032mL、0.182mmol、2.2eq)のDMF(2.0mL)中の溶液を、2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-メチルブタン酸(0.05g、0.08mmol)のDMF(2.0mL)中の冷却した(0°C)溶液に加える。反応混合物をrtにて1.5h攪拌し、次いでそれをaq. 1N NaOHとDCMの間で分画する。層を分離し、水層をDCMで抽出し、有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。残渣を分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物をベージュ色の固体(0.044g、82%)として回収する。LC-MS(A): $t_R=1.03\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 645.15。

【0192】

4. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N, 3-ジメチルブタンアミド(参照実施例1)

K_2CO_3 (0.002g、0.012mmol、0.2eq)を、rtにて、(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((1-(エチル(メチル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒド

10

20

30

40

50

ロー２Ｈ－ピラン－３，５－ジイル ジアセテート（０．０４２ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０．０ｍＬ）中の溶液に加える。反応混合物をｒｔにて２ｈ攪拌し、ＭｅＣＮ、次いで水でクエンチし、混合物を分取用ＨＰＬＣ／ＭＳ（Ｉ）で直接精製して、表題の化合物をベージュ色の固体（０．０３２ｇ、９４％）として回収する。ＬＣ－ＭＳ（Ａ）： $t_R=0.085\text{min}$ ； $[M+H]^+$ ：５４５．３２。

【０１９３】

参照実施例２

実施例２．５６．２０３Ｓ．

（Ｓ）－２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，５－ジヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－４－（４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，
３－トリアゾール－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）チオ）－Ｎ－エチル－Ｎ－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセタミド

１．メチル ２－ブromo－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテートメチル ２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート（５．０ｇ、３１．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６０．０ｍＬ）中に溶解し、－７５℃に冷却する。ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ、３５．０ｍＬ、３５．０ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を滴下により加え、反応混合物を－７５℃にて３０ｍｉｎ攪拌する。ＴＭＳＣｌ（４．０ｍＬ、３１．６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）を滴下により加え、攪拌を－７５℃にて１ｈ続ける。ＮＢＳ（５．６２ｇ、３１．６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）を加え、冷却バスを除き、混合物をｒｔにて１ｈ攪拌する。次いでそれをＥＡで希釈し、層を分離し、有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除く。残渣を、（Ｈｅｐｔ：／ＥＡ ３／１）で溶出するシリカゲルのＣＣで精製して、メチル ２－ブromo－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート（５．８ｇ、７８％）を得る。 ^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、 CDCl_3 ） δ ：４．０３（ｄ、 $J=9.3\text{Hz}$ 、１Ｈ）、４．００（ｍ、２Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）、３．４２（ｍ、２Ｈ）、２．１５（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．６４（ｍ、１Ｈ）、１．４１（ｍ、２Ｈ）。

【０１９４】

２．メチル ２－（アセチルチオ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート

メチル ２－ブromo－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート（５．８ｇ、２４．５ｍｍｏｌ）のアセトン（８０．０ｍＬ）中の溶液に、酢酸カリウム（３．３６ｇ、２９．５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）をｒｔにて加え、攪拌をｒｔにて１ｈ続ける。反応混合物をろ過し、ろ液をＥＡで希釈し、塩水で洗浄する。層を分離し、有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、表題の化合物を得、さらなる精製はしない。ＬＣ－ＭＳ（Ｃ）： $t_R=0.74\text{min}$ ； $[M+H]^+$ ：２３３．１９。

【０１９５】

３．メチル ２－メルカプト－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート

金属ナトリウム（０．２０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１００．０ｍＬ）中に溶解し、メチル ２－（アセチルチオ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート（５．４ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をｒｔにて４ｈ攪拌する。反応混合物をａｑ １０％クエン酸でクエンチし、層を分離し、水層をＤＣＭで抽出する（３×）。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除く。残渣を分取用ＨＰＬＣ／ＭＳで精製して、メチル ２－メルカプト－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート（１．６ｇ、３６％）を得る。ＬＣ－ＭＳ（Ｃ）： $t_R=0.70\text{min}$ ； $[M+H]^+$ ：１９１．３６。

【０１９６】

４．メチル ２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３，５－ビス（ベンジルオキシ）－６－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（４－（３，４，５－トリフルオロ

フェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセテート
 中間体 5 (3.05 g、2.95 mmol) 及びメチル 2 -メルカプト - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセテート (0.84 g、4.43 mmol、1.5 eq) の EA (65.0 mL) 中の溶液に、TBAB (0.24 g、0.74 mmol、0.25 eq)、次いで aq. 1M Na₂CO₃ (15.0 mL) を加え、反応混合物を rt にて 30 min 攪拌する。2 -メルカプト - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセテート (0.56 g、3.0 mmol、1.0 eq) を再び加え、攪拌を rt にて 1 h 続ける。反応混合物を水 (25.0 mL) で希釈し、層を分離し、水層を EA で抽出する (2x)。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を回収し、それを、EA/Hep t 50/50 で溶出するシリカゲルの CC で精製して、表題の化合物 (1.3 g、55%) を得る。LC-MS (C) : t_R = 1.36 min ; [M+H]⁺ : 804.47。

【0197】

5. 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) 酢酸

メチル 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセテート (1.3 g、1.62 mmol) の、THF (25.0 mL) 及び EtOH (15.0 mL) 中の溶液に、aq. 1M NaOH (15.0 mL) を加え、それを rt にて 1.5 h 攪拌する。反応混合物を aq. 1M HCl (pH=5) でクエンチし、層を分離し、水層を EA で抽出する (2x)。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗製物を回収し、それを分取用 HPLC/MS で精製して、表題の化合物 (0.65 g、51%) を得る。LC-MS (C) : t_R = 1.29 min ; [M+H]⁺ : 790.21。

【0198】

6. 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - N - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アセタミド

2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ビス (ベンジルオキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) 酢酸 (0.63 g、0.8 mmol) を DMF (15.0 mL) 中に溶解し、溶液を 0°C に冷却する。DIPEA (0.27 mL、0.755 mmol、2.0 eq)、次いでエチルメチルアミン (0.14 mL、1.6 mmol、2.0 eq)、次に HATU (0.33 g、0.84 mmol、1.0 eq) を加え、攪拌を rt にて 1 h 続ける。反応混合物を水で希釈し、スパチュラ量の NaCl を加え、層を分離し、水層を EA で抽出する (2x)。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を回収し、それを、EA/Hep t 50/50 から 100/0 で溶出するシリカゲルの CC で精製して、表題の化合物 (0.6 g、91%) を得る。LC-MS (C) : t_R = 1.33 min ; [M+H]⁺ : 831.52。

【0199】

7. 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒ

ドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド
2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ビス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシ)メチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド(0.55g、0.66mmol)のDCM(20.0mL)中の冷却した(0℃)溶液に、BBr₃(DCM中1M、4.0mL)を加える。反応混合物を0℃にて10min攪拌し、次いでアイス-水を加えることによりクエンチする。層を分離し、水層をDCMで抽出する(2x)。有機相を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を回収し、それを分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物(0.035g、9%)を得る。LC-MS(C):t_R=0.72min;[M+H]⁺:562.21。

【0200】

8. (S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド(参照実施例2)。

【0201】

キラル分取用HPLC(I)による実施例2.56.203S.(0.035g)のエピマーの分離により、表題の化合物(0.004g)を得た。LC-MS(C):t_R=0.72min;[M+H]⁺:562.21。キラル分析用HPLC(E):t_R=2.36min。

【0202】

参照実施例1及び2からのLC-MS及びGal-3阻害データを下記の表1に記載する。使用したLC-MS条件は、参照実施例1についてはLC-MS(A)、参照実施例2についてはLC-MS(C)であった。

【0203】

【表6】

表1

実施例	化合物名	t _R min	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [μM]
2.53.203. Ref.1	2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N,3-ジメチルブタンアミド	0.79	519.14	7.8
2.56.203S. Ref.2	(S)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド	0.74	562.21	6.86

構造1の化合物及びその実施例の製造

実施例2.41.200.

2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド

1. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド
中間体4(0.60g、0.44mmol)及びN-イソブチル-2-メルカプト-N-メチルアセタミド(中間体6)(0.10g、0.44mmol、1.0eq)をEA(12.5mL)中に溶解する。aq. 1M Na₂CO₃(6.25mL)中のTBAB(0.036g、0.11mmol、0.25eq)を加え、攪拌を17h続ける。反応混合物を、EA(25.0mL)、水(25.0mL)及び塩水(25.0mL)で希釈し、相を分離し、水層をEA(50.0mL)で抽出する。有機相を合わせて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮する。物質を分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物(0.064g、16%)をベージュ色の固体として回収する。LC-MS(A): t_R=1.30min; [M+H]⁺: 877.23。

【0204】

2. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド(0.03g、0.03mmol)及びTMEDA(0.01mL、0.07mmol、2.2eq)のTHF(1.8mL)中の冷却した(-78℃)溶液に、LDA(THF/Hept/エチルベンゼン中1.0M、0.07mL、0.07mmol、2.2eq)を滴下により加える。溶液を-78℃にて1h攪拌し、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(0.004mL、0.004mmol、1.2eq)を-78℃にて加える。1h後、反応混合物を-78℃にてaq. sat. NH₄Clでクエンチし、rtに温め、EA及びトルエンで希釈する。相を分離し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。粗製物を分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物(0.022g、75%)をベージュ色の固体として回収する。LC-MS(A): t_R=1.31min; [M+H]⁺: 979.31。

【0205】

3. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド(2.41.200.)

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド(0.022g、0.023mmol)のDCM(5.0mL)中の冷却した(0℃)溶液に、BBr₃(DCM中1M、0.14mL、6.0eq)を加える。反応混合物を0℃にて2h攪拌し、0℃にて水を滴下により加えることによりクエンチする。混合物をDCMで抽出し(2x)、層を分離し、有機層を合わせて、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。粗製物を分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物(0.003g、24%)をベージュ色の粉末として回収する。LC-MS(A): t_R=0.79min; [

$[M+H]^+ : 605.49$ 。

【0206】

実施例 2.41.200R.

(R) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N-イソブチル-N-メチルアセタミド (2.41.200R.)

キラル分取用 HPLC (II) による実施例 2.41.200. (0.022 g) のエピマーの分離により、表題の化合物 (0.013 g) をベージュ色の固体として得た。キラル分析用 HPLC (F) : $t_R = 1.44 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 605.41$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ : 8.6, (s, 1H)、7.65 (m, 2H)、4.9-4.82 (m, 2H)、4.24-4.13 (m, 3H)、3.91-3.83 (m, 1H)、3.82-3.73 (m, 6H)、3.35-3.18 (m, 2H)、3.29 (s, 2.5H)、2.97 (s, 0.5H)、1.92-2.13 (m, 2H)、1.83-1.73 (m, 1H)、1.67-1.55 (m, 1H)、1.6-0.92 (m, 6H)。

【0207】

実施例 2.41.200S.

(S) - 2 - (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) - 2 - (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - N-イソブチル-N-メチルアセタミド

キラル分取用 HPLC (II) による実施例 2.41.200. (0.022 g) のエピマーの分離により、実施例 2.41.200S. (0.013 g) をベージュ色の固体として得た。キラル分析用 HPLC (F) : $t_R = 2.02 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 605.41$ 。

【0208】

実施例 2.41.200. の LC-MS 及び Gal-3 阻害データを下記の表 2 に記載する。使用した LC-MS 条件は LC-MS (A) であった。実施例 2.41.200. のエピマー R 及び S のキラル HPLC (条件及び保持時間) 及び阻害データも記載する。

【0209】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 2

実施例	化合物名	t _R [min]	[M+H] ⁺	キラル HPLC	t _R キラル [min]	IC ₅₀ [μM]
2. 41. 200.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド	0. 79	605. 41			0. 06
2. 41. 200R.	(R)- 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド	0. 79	605. 41	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 47	4. 01
2. 41. 200S.	(S)- 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド	0. 79	605. 41	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	2. 02	0. 05

実施例 2. 31. 201.

2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, N, 3-トリメチルブタンアミド

1. tert-ブチル 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-(((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノエート

中間体 4 (1. 6 g、1. 2 mmol) 及び tert-ブチル 3-ヒドロキシ-2-メルカプト-3-メチルブタノエート (中間体 7) (0. 35 g、1. 7 mmol、1. 4 eq) を EA (12. 5 mL) 中に溶解し、aq. 1 M Na₂CO₃ (6. 2 mL) 中の TBAB (0. 89 g、1. 55 mmol、0. 25 eq) を加える。混合物を 17 h 攪拌し、EA (25. 0 mL)、水 (25. 0 mL) 及び塩水 (25. 0 mL) で希釈する。相を分離し、水層を EA (50. 0 mL) で抽出する。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。残渣を分取用 HPLC/MS (II) で精製して、表題の化合物をベージュ色の固体 (0. 55 g、49%) として回収する。LC-MS (A): t_R=1. 33 min; [M+H]⁺: 922. 15。

【0210】

2. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 TFA (0.23 mL, 3.0 mmol, 5.0 eq) を、rt にて、tert-ブチル 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノエート (0.55 g, 0.6 mmol) の DCM (50.0 mL) 中の溶液に加え、rt にて 17 h 攪拌する。TFA (0.23 mL, 1.55 mmol, 5.0 eq) を再び加え、rt にてさらに 48 h 攪拌する。混合物を注意深く aq. 1 M NaOH で中和し、DCM で希釈し、層を分離する。水層を DCM で抽出する (3x)。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、粗製の表題化合物をベージュ色の固体 (0.48 g, 93%) として回収し、それをさらに精製せずに使用する。LC-MS (A): t_R = 1.21 min; [M+H]⁺: 868.10.

【0211】

3. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, N, 3-トリメチルブタンアミド

粗製の 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 (0.8 g, 0.09 mmol) の DMF (1.0 mL) 中の溶液に、rt にて、順次、EDC HCl (0.044 mg, 0.23 mmol, 2.5 eq)、HOBT (0.017 g, 0.11 mmol, 1.2 eq)、4-DMAP (0.003 g, 0.023 mmol, 0.25 eq)、DIPEA (0.047 mL, 0.277 mmol, 3.0 eq) 及びジメチルアミン (0.008 g, 0.185 mmol, 2.0 eq) を加える。反応混合物を rt にて 4 h 攪拌し、次いで、ジメチルアミン (0.002 g, 0.0046 mmol, 0.5 eq)、DIPEA (0.008 mL, 0.07 mmol, 0.5 eq)、それぞれスパチュラ先端量の HOBT、EDC HCl 及び 4-DMAP を再び加える。rt にてさらに 2 h 後、反応混合物を aq. 1 N NaOH と EA の間で分画し、層を分離し、水層を EA で抽出する。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。粗製物を分取用 HPLC/MS (I) で精製して、表題の化合物 (0.018 g, 22%) をベージュ色の固体として回収する。LC-MS (A): t_R = 1.25 min; [M+H]⁺: 895.56.

【0212】

4. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, N, 3-トリメチルブタンアミド (2.31.201.)

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ビス((4-クロロベンジル)オキシ)-6-((4-クロロベンジル)オキシ)メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, N, 3-トリメチルブタンアミド (0.018 g, 0.02 mmol) の DCM (2.0 mL) 中の冷却した (0°C) 溶液に、BBr₃ 溶液 (DCM 中 1 M, 0.2 mL, 10.0 eq) を加える。反応混合物

10

20

30

40

50

を0℃にて1.5h攪拌し、次いで、0℃にて水を滴下により加えることによりクエンチする。層を分離し、水層をDCMで抽出し(2x)、有機層を合わせて、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取用HPLC/MS(I)で精製して、表題の化合物をベージュ色の粉末(0.008g、73%)として回収する。LC-MS(A): t_R=0.67min; [M+H]⁺: 521.41。

【0213】

実施例2.31.203R.

(R)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N,3-ジメチルブタンアミド(2.31.203R.)

実施例2.31.203.を実施例2.31.201.について記載した通りに製造する。キラル分取用HPLC(III)による実施例2.31.203.(0.097g)のエピマーの分離により、表題の化合物(0.029g)を白色の粉末として得た。キラル分析用HPLC(G): t_R=1.43min。

【0214】

実施例2.31.203S.

(S)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N,3-ジメチルブタンアミド

実施例2.31.203R.と同様に、キラル分取用HPLC(III)による実施例2.31.203.(0.097g)のエピマーの分離により、表題の化合物(0.047g)を白色の粉末として得た。キラル分析用HPLC(G): t_R=2.1min。

【0215】

下記の実施例を、中間体4又は中間体5、及び中間体7を出発物質として、実施例2.31.201.について記載した製法に従って製造する。LC-MS及びGal-3阻害データを下記の表3に記載する。使用したLC-MS条件はLC-MS(A)である。選択した実施例のエピマーR及びSのキラル分析用HPLC(I)(条件及び保持時間)及び阻害データも記載する。

【0216】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 3

実施例	化合物名	t _R [min]	[M+H] ⁺	キラル HPLC	t _R キラル [min]	IC ₅₀ [μM]
2. 31. 201.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, N, 3-トリメチルブタンアミド	0. 67	521. 41			0. 27
2. 31. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド	0. 71	535. 22			0. 21
2. 31. 203R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド	0. 73	535. 05	Chiralpak IC B:35% EtOH 5 min run	1. 43	3. 88
2. 31. 203S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド	0. 72	535. 05	Chiralpak IC B:35% EtOH 5 min run	2. 1	0. 07

【 0 2 1 7 】

【表 9】

2. 31. 202.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, N-ジエチル-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド	0. 75	549. 17			0. 16
2. 31. 204.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(2-メチルアゼチジン-1-イル)ブタン-1-オン	0. 70	548. 29			0. 14
2. 31. 205R. *	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ブタン-1-オン	0. 70	548. 27	Chiralcel OJH B:10% EtOH 5 min run	2. 77	2. 13
2. 31. 205S. *	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ブタン-1-オン	0. 70	548. 27	Chiralcel OJH B:10% EtOH 5 min run	2. 00	0. 27
2. 31. 206.	1-(アゼチジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-1-オン	0. 66	533. 39			0. 20

*エピマーは、分取用HPLC/MS(I)又はHPLC/MS(II)での精製の間に分離される。

下記の実施例を、中間体 4 又は中間体 5、及び、中間体 8 又は中間体 9 を出発物質として、実施例 2. 31. 201. について記載した製法に従って製造する。LC-MS 及び Gal-3 阻害データを下記の表 4 に記載する。使用した LC-MS 条件は LC-MS (A) である。選択した実施例のエピマー R 及び S のキラル分析用 HPLC (I) (条件及び保持時間) 及び阻害データも記載する。

【0218】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 4

実施例	化合物名	t _R [min]	[M+H] ⁺	キラル HPLC	t _R キラル [min]	IC ₅₀ [μM]
2. 40. 200.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)-N-イソブチル-N-メチルアセタミド	0. 61	589. 81			0. 08
2. 40. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 68	618. 04			0. 08
2. 40. 207.	N-ベンジル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 71	652. 01			0. 09
2. 40. 208.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 66	616. 03			0. 03

【0219】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

2. 40. 209.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)-1-(インドリン-1-イル)エタン-1-オン	0. 71	649. 91			0. 12
2. 41. 201.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N, N-ジメチルアセタミド	0. 66	563. 36			0. 18
2. 41. 201R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N, N-ジメチルアセタミド	0. 66	563. 36	Chiralcel OJ-H B:20% MeOH 3 min run	1. 26	4. 1

【 0 2 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

2. 41. 201S.	(S)-2- ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル) -N, N-ジメチルアセ タミド	0. 66	563. 36	Chiralcel OJ-H B:20% MeOH 3 min run	1. 65	0. 06
2. 41. 202.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-N, N- ジエチル-2-(4-ヒドロ キシテトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)アセタ ミド	0. 75	590. 93			0. 05
2. 41. 204.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル) -1-(2-メチルアゼチ ジン-1-イル)エタン- 1-オン	0. 69	589. 33			0. 21

【 0 2 2 1】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

2. 41. 205R. *	(R)-2- ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル) チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イ ル)-1-(3-メチルアゼチ ジン-1-イル) エタン- 1-オン	0. 69	589. 34	Chiralpak IB B:25%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	3. 2	1. 00
2. 41. 205S. *	(S)-2- ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル) チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イ ル)-1-(3-メチルアゼチ ジン-1-イル) エタン- 1-オン	0. 7	589. 34	Chiralpak IB B:25%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 83	0. 12
2. 41. 206.	1-(アゼチジン-1-イ ル)-2- ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル) チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イ ル) エタン-1-オン	0. 65	575. 35			0. 26

【 0 2 2 2 】

【表 1 4】

2. 41. 207.	N-ベンジル-2- ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3,5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3,4,5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イ ル)-N-メチルアセタミ ド	0.82	639.1			0.07
2. 41. 207R.	(R)-N-ベンジル-2- ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3,5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3,4,5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イ ル)-N-メチルアセタミ ド	0.82	639.1	Chiralpak ID B:35% 2ProOH 5 min run	2.71	8.23
2. 41. 207S.	(S)-ベンジル-2- ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3,5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3,4,5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イ ル)-N-メチルアセタミ ド	0.82	639.1	Chiralpak ID B:35% 2ProOH 5 min run	3.47	0.04

【0 2 2 3】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

2. 41. 208.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 75	603. 16			0. 09
2. 41. 208R.	(R)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 75	603. 16	Chiralcel OJ-H B:25% MeOH 5 min	1. 07	1. 65
2. 41. 208S.	(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 75	603. 16	Chiralcel OJ-H B:25% MeOH 5 min run	1. 67	0. 02

【 0 2 2 4】

【表 1 6】

2. 41. 209.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(インドリン-1-イル)エタン-1-オン	0. 83	636. 98			0. 15
2. 41. 209R.	(R)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(インドリン-1-イル)エタン-1-オン	0. 83	636. 98	Chiralpak ID B:45% EtOH 5 min run	1. 26	1. 31
2. 41. 209S.	(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(インドリン-1-イル)エタン-1-オン	0. 83	636. 98	Chiralpak ID B:45% EtOH 5 min run	1. 75	0. 1

【 0 2 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 17】

2.41.210.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(チオフエン-2-イルメチル)アセタミド	0.81	645.06			0.44
2.41.211.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン	0.69	589.11			0.13
2.41.212.	(R)-N-(シクロペンチルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.85	631.03			0.08

【0226】

10

20

30

40

50

【表 18】

2. 41. 212R.	(S)-N-(シクロペンチルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 85	631. 03	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 76	6. 35
2. 41. 212S.	(S)-N-シクロペンチルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 85	631. 03	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	2. 75	0. 01
2. 41. 213.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アセタミド	0. 72	647. 01			0. 08

【0227】

10

20

30

40

50

【表 19】

2. 41. 214.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アセタミド	0. 76	661. 03			0. 03
2. 41. 215.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アセタミド	0. 6	643. 02			0. 06
2. 41. 216.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アセタミド	0. 75	661			0. 06

【0 2 2 8】

【表 2 0】

2. 41. 216R.	(R)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル)- N-メチル-N-(2-(テ トラヒドロ-2H-ピラン- 4-イル)エチル)アセタ ミド	0.75	661	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1.89	1.53
2. 41. 216S.	(S)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル)- N-メチル-N-(2-(テ トラヒドロ-2H-ピラン- 4-イル)エチル)アセタ ミド	0.75	661	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	3.5	0.02
2. 41. 217.	N-(2-シクロプロピルエ チル)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル)-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2- (4-ヒドロキシテトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル)- N-メチルアセタミ ド	0.8	617.01			0.06

【0 2 2 9】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

2. 41. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 76	603. 02			0. 8
2. 41. 218R.	(R)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 76	603. 02	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 7	2. 25
2. 41. 218S.	(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 76	603. 02	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	2. 81	0. 02

*エピマーは、分取用 HPLC/MS(I) 又は HPLC/MS(II) での精製の間に分離される。

【0 2 3 0】

実施例 2. 41. 203.

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド
 1. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-(2-(tert-ブトキシ)-1-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル

ジアセテート

TBAB (0.22 g、0.681 mmol、0.25 eq)、次いで aq. 1 M Na₂CO₃ (8.0 mL) を、中間体 3 (1.5 g、2.73 mmol) 及び tert-ブチル 2- (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -2-メルカプトアセテート (中間体 8) (0.95 g、1.4 eq) の EA (35.0 mL) 中の溶液に加える。混合物を rt にて 17 h 攪拌し、EA (25.0 mL)、水 (25.0 mL) 及び塩水 (25.0 mL) で希釈する。相を分離し、水層を EA (50.0 mL) で抽出する。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮する。残渣を Flash Master (ISCO; 化合物を isolute 上に結合し、EA/Hept 0/100~70/30 で溶出) で精製して、表題の化合物をベージュ色の粉末 (1.8 g、91%) として回収する。LC-MS (A): t_R=1.04-1.05 min; [M+H]⁺: 717.92。

10

【0231】

2. 2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジアセトキシ-6- (アセトキシメチル) -4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2- (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 酢酸

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) -2- (アセトキシメチル) -6- ((2- (tert-ブトキシ) -1- (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -2-オキソエチル) チオ) -4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート (3.8 g、4.32 mmol) の DCM (80.0 mL) 中の溶液に、TFA (4.9 mL、17.0 eq) を rt にて加える。反応混合物を rt にて 17 h 攪拌し、aq. 2 N NaOH を (pH=7 になるまで) 加えることにより注意深くクエンチし、DCM で希釈し、層を分離する。水層を EA で抽出する (3x)。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、表題の化合物をベージュ色の粉末 (3.8 g、>99%) として回収し、それをさらに精製せずに使用する。LC-MS (A): t_R=0.86 min; [M+H]⁺: 662.29。

20

【0232】

3. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S) -2- (アセトキシメチル) -6- ((2- (エチル (メチル) アミノ) -1- (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -2-オキソエチル) チオ) -4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート

30

2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジアセトキシ-6- (アセトキシメチル) -4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2- (4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 酢酸 (4.0 g、6.0 mmol) を DMF (40.0 mL) 中に溶解する。HATU (2.53 g、6.32 mmol、1.05 eq)、次いで、N-エチルメチルアミン (0.8 mL、9.03 mmol、1.5 eq) 及び DIPEA (1.8 mL、10.2 mmol、1.7 eq) の DMF (10.0 mL) 中の溶液を加える。反応混合物を rt にて 17 h 攪拌し、次いで EA と水の間で分画する。有機相を水で洗浄し、水相を合わせて、EA で抽出する。有機相を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗製物を回収し、それを Flash Master (ISCO、カラム 80 g、化合物を isolute 上に結合し、EA/Hept 35/65~100/0 で溶出) で精製する。表題の化合物をベージュ色の粉末 (2.28 g、54%) として得る。LC-MS (A): t_R=0.96 min; [M+H]⁺: 703.16。

40

【0233】

4. 2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -3, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒ

50

ドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド (2.41.203.)

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2 - (エチル(メチル)アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソエチル)チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジイルジアセテート (0.72 g, 1.02 mmol) の MeOH (10.0 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (0.028 g, 0.2 eq) を r t にて加える。反応混合物を r t にて攪拌し、MeCN 及び水で希釈し、分取用 HPLC / MS (I) で直接精製して、表題の化合物をベージュ色の粉末 (0.5 g, 85%) として回収する。LC-MS (A) : t_R = 0.71 min ; [M+H]⁺ : 577.98。

【0234】

実施例 2.41.203R.

(R) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド

キラル分取用 HPLC / MS (IV) による実施例 2.41.203. (2.77 g) のエピマーの分離により、表題の化合物 (0.88 g) を白色の粉末として得た。キラル分析用 HPLC (H) : t_R = 1.53 min ; [M+H]⁺ : 605.41. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.53 (s, 0.4H)、8.51 (s, 0.6H)、7.65 (m, 2H)、4.87 (m, 1H)、4.82 (d, J = 9.5 Hz, 1.0H)、4.2 (t, 10.5 Hz, 1H)、4.16 (s, 1H)、4.4 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、3.95 - 3.71 (m, 7H)、3.55 - 3.4 (m, 2H)、3.28 (s, 1.8H)、2.7 (s, 1.2H)、2.13 - 1.92 (m, 2H)、1.83 - 1.73 (m, 1H)、1.62 - 1.55 (m, 1H)、1.3 (t, J = 7.0 Hz, 1.3H)、1.15 (t, J = 7.0 Hz, 1.8H)。

【0235】

実施例 2.41.203S.

(S) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド [1, 3 - ジデオキシ - 1 - ((N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド) - (S) - チオ) - 3 - [4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシド]

キラル分取用 HPLC / MS (IV) による実施例 2.41.203. (2.77 g) のエピマーの分離により、表題の化合物 (0.163 g) を白色の粉末として得た。キラル分析用 HPLC (H) : t_R = 2.4 min ; [M+H]⁺ : 605.41. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.58 (s, 0.6H)、8.56 (s, 0.4H)、7.65 (m, 2H)、4.9 - 4.85 (m, 1H)、4.78 (d, J = 9.5 Hz, 0.5H)、4.74 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H)、4.25 (t, 10.5 Hz, 1H)、4.21 (s, 0.5H)、4.16 (s, 0.5H)、4.13 (m, 1H)、3.85 - 3.71 (m, 7H)、3.6 - 3.4 (m, 2H)、3.25 (s, 1.8H)、3.0 (s, 1.2H)、2.13 - 1.92 (m, 2H)、1.83 - 1.73 (m, 1H)、1.62 - 1.55 (m, 1H)、1.3 (t, J = 7.3

H z、1.3 H)、1.14 (t、J=7.0 Hz、1.8 H)。

【0236】

下記の実施例を、tert-ブチルスルファニルアセテート、対応する環状ケトン（中間体8、9及びアナログ）及び中間体3を出発物質として、実施例2.41.201について記載した製法に従って製造する。LC-MS及びGal-3阻害データを下記の表5に記載する。使用したLC-MS条件はLC-MS(A)である。選択した実施例のエピマーR及びSのキラル分析用HPLC(I)（条件及び保持時間）及び阻害データも記載する。

【0237】

【表22】

表5

実施例	化合物名	t _R [min]	[M+H] ⁺	キラル HPLC	t _R キラル [min]	IC ₅₀ [μM]
2.41.203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.7	577.05			0.09
2.41.203R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.7	577.05	Chiralcel OJ-H B:15%MeOH 5 min run	1.53	4.43
2.41.203S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.7	577.05	Chiralcel OJ-H B:15%MeOH 5 min run	2.4	0.03
2.41.219.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0.78	631.16			0.11

【0238】

【表 2 3】

2. 41. 236.	N-(シクロプロピルメチル)- 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシ メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフ ルオロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル)テト ラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-N-エチル-2-(4-ヒ ドロキシテトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)アセタミド	0. 8	618. 1			4. 47
2. 41. 235.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシ メチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフ ルオロフェニル)-1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル)テト ラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ)-2-(4-ヒドロキシテ トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -N-メチル-N-(オキセタン -3-イル)アセタミド	0. 66	605. 4			0. 06
2. 41. 235R.	(R)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロ キシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリ フルオロフェニル)-1H- 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン- 2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロ キシテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)-N-メチル-N-(オキ セタン-3-イル)アセタミド			Chiracel OJ-H B:20%(1/1) ACN/EtOH 5 min run	1. 71	2. 4
2. 41. 235S.	(S)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)- 3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロ キシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリ フルオロフェニル)-1H- 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン- 2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロ キシテトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)-N-メチル-N-(オキ セタン-3-イル)アセタミド			Chiracel OJ-H B:20%(1/1) ACN/EtOH 5 min run	1. 26	0. 04

【0 2 3 9】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

2. 39. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド	0. 81	575. 3			0. 07
2. 39. 208.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 87	601. 3			0. 02
2. 39. 219R. *	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0. 89	629. 20	Chiralpak IB B:30% EtOH 5 min run	1. 4	0. 27
2. 39. 219S. *	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0. 89	629. 20	Chiralpak IB B:30% EtOH 5 min run	1. 7	0. 06

【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

2. 39. 220.	N-シクロブチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド	0.88	601.28			0.01
2. 39. 222.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド	0.90	621.29			0.05
2. 39. 222R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド	0.90	621.29	Chiralpak ID B:25% EtOH 5 min run	1.91	10.2

【0 2 4 1】

【表 2 6】

2. 39. 222S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド [1, 3-ジ-デオキシ-1-(N-(3-フルオロ-3-メチルブチル)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルアセタミド)-(S)-チオ)-3-[4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド]	0. 90	621. 29	Chiralpak ID B:25% EtOH 5 min run	2. 3	0. 02
2. 39. 224R. *	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセタミド	0. 80	680. 22	Chiralpak ID B:40% MeCN/ 2-ProOH(1/1) 5 min run	2. 97	1. 4
2. 39. 224S. *	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセタミド [1, 3-ジ-デオキシ-1-(2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセタミド)-(S)-チオ)-3-[4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド]	0. 80	680. 22	Chiralpak ID B:40% MeCN/ 2-ProOH(1/1) 5 min run	2. 46	0. 06

【 0 2 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

2. 44. 201.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, N-ジメチルアセタミド	0. 81	596. 99			0. 10
2. 44. 201R.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, N-ジメチルアセタミド	0. 81	596. 99	Chiralpak AD-H B:50% EtOH 5 min run	0. 96	1. 33
2. 44. 201S.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, N-ジメチルアセタミド	0. 81	596. 99	Chiralpak AD-H B:50% EtOH 5 min run	1. 52	0. 04
2. 44. 203.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド	0. 81	575. 3			0. 06

【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

2. 44. 206R. *	(R)-N-シクロブチル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 79	609. 23	Chiralcel OJH B:15% MeOH 5 min run	1. 6	0. 44
2. 44. 206S. *	(S)-N-シクロブチル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 79	609. 23	Chiralcel OJH B:15% MeOH 5 min run	2. 34	0. 04
2. 44. 208.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 87	601. 3			0. 07
2. 44. 208R.	(R)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 87	601. 3	Chiralpak AD-H B:45% EtOH 3 min run	2. 1	3. 36

【 0 2 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

2. 44. 208S.	(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 87	601. 3	Chiralpak AD-H B:45% EtOH 3 min run	1. 2	0. 02
2. 44. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 89	637. 33			0. 02
2. 44. 218R.	(R)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 89	637. 33	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 52	1. 15
2. 44. 218S.	(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 89	637. 33	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	2. 19	0. 05

【 0 2 4 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

2. 44. 221.	N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 86	623. 17			0. 03
2. 44. 222.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-N-メチルアセタミド	0. 90	621. 29			0. 13
2. 44. 223.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-((1-フルオロシクロペンチル)メチル)-N-メチルアセタミド	0. 95	683. 33			0. 05
2. 44. 223R.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-((1-フルオロシクロペンチル)メチル)-N-メチルアセタミド	0. 95	683. 33	Chiralpak AD-H B:30% 2ProOH 5 min run	1. 99	3. 57

【 0 2 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

2. 44. 223S.	(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-((1-フルオロシクロペンチル)メチル)-N-メチルアセタミド	0.95	683.33	Chiralpak AD-H B:30%2-ProOH 5 min run	3.04	0.07
2. 44. 225.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(3, 3-ジメチルブチル)-N-メチルアセタミド	0.98	667.28			0.07
2. 44. 226.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	0.90	673.23			0.09
2. 44. 227R. *	(R)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	0.84	646.01	Chiralcel OJH B:18%(1/1) ACN/EtOH 3 min run	1.16	1.05

【0 2 4 7】

【表 3 2】

2. 44. 227S. *	(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	0. 84	646. 01	Chiralcel OJH B:18%(1/1) ACN/EtOH 3 min run	1. 93	0. 10
2. 38. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチルアセタミド	0. 77	561. 31			0. 43
2. 38. 206.	1-(アゼチジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エタン-1-オン	0. 71	559. 23			0. 23
2. 38. 219.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0. 86	615. 18			0. 04

【 0 2 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

2. 38. 220.	N-シクロブチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチルアセタミド	0. 85	587. 28			0. 03
2. 38. 228.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-N-メチル-N-ネオペンチルアセタミド	0. 90	603. 32			0. 15
2. 34. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 73	547. 22			0. 40
2. 34. 203R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 73	547. 22	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 2.5 min run	1. 37	3. 58
2. 34. 203S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 73	547. 22	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 2.5 min run	1. 71	0. 12

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

2. 34. 206.	1-(アゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エタン-1-オン	0. 70	545. 2			1. 20
2. 34. 206R.	(R)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エタン-1-オン	0. 70	545. 2	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 57	1. 8
2. 34. 206S.	(S)-1-(アゼチジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エタン-1-オン	0. 70	545. 2	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	2. 07	0. 34
2. 34. 208.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 81	573. 25			0. 38

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

2. 34. 208R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 81	573. 25	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 54	3. 24
2. 34. 208S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン	0. 81	573. 25	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	2. 05	0. 14
2. 34. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 81	573. 24			0. 31
2. 34. 218R.	(R)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 81	573. 24	Chiralpak IB B:30% EtOH 5 min run		6. 08

【 0 2 5 1】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

2. 34. 218S.	(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド [1, 3-ジデオキシ-1-((2-(3, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)-N-エチル-N-メチルアセタミド)-(S)-チオ)-3-[4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド]	0. 81	573. 24	Chiralpak IB B:30% EtOH 5 min run		0. 06
2. 34. 219.	2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0. 84	601. 18			0. 26
2. 34. 219R.	(R)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0. 84	601. 18	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 23	7. 84

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

2. 34. 219S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0. 84	601. 18	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 64	0. 11
2. 34. 222.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 83	593. 24			0. 41
2. 34. 222R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 83	593. 24	Chiralcel OJ-H B:10% MeOH 5 min run	2. 56	8. 61
2. 34. 222S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチルアセタミド	0. 83	593. 24	Chiralcel OJ-H B:10% MeOH 5 min run	3. 56	0. 09

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

2. 34. 228.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチル-N-ネオペンチルアセタミド	0. 88	589. 27			0. 31
2. 34. 228R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチル-N-ネオペンチルアセタミド	0. 88	589. 27	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 23	5. 9
2. 34. 228S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-N-メチル-N-ネオペンチルアセタミド	0. 88	589. 27	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 59	0. 12
2. 33. 203R. *	(R)-2-(3, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド	0. 79	583. 26	Chiralpak ID B:30% 2-PrOH 5 min run	1. 5	1. 45

【 0 2 5 4】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

2. 33. 203S. *	(S)-2-(3, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド	0. 79	583. 26	Chiralpak ID B:30% 2-PrOH 5 min run	2. 27	0. 05
2. 33. 206.	1-(アゼチジン-1-イル)-2-(3, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	0. 76	581. 2			0. 58
2. 33. 218R. *	(R)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(3, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 85	609. 21	Chiralcel OJ-H B:30% 2-PrOH 5 min run	1. 61	0. 44
2. 33. 218S. *	(S)-N-(シクロプロピルメチル)-2-(3, 3-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロブチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 85	609. 21	Chiralcel OJ-H B:30% 2-PrOH 5 min run	2. 62	0. 04

*エピマーは、分取用HPLC/MS(I)又はHPLC/MS(II)での精製の間に分離される。

【 0 2 5 5 】

下記の実施例を、tert-ブチルスルファニルアセテート、対応するケトン（中間体 7 及びアナログ）及び中間体 3 を出発物質として、実施例 2. 4 1. 2 0 1. について記載した製法に従って製造する。LC-MS及びGal-3阻害データを下記の表 6 に記載する。使用したLC-MS条件はLC-MS(A)である。選択した実施例のエピマー R 及び S のキラル分析用 HPLC(I)（条件及び保持時間）及び阻害データも記載する。

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 40】

表 6

実施例	化合物名	t _R [min]	[M+H] ⁺	キラル HPLC	t _R キラル [min]	IC ₅₀ [μM]
2. 32. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, 3-ジエチル-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド	0. 82	563. 25			0. 49
2. 32. 203R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, 3-ジエチル-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド	0. 82	563. 25	Chiralcel OJ-H B:10% MeOH 5 min run	2. 51	4. 55
2. 32. 203S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, 3-ジエチル-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド	0. 82	563. 25	Chiralcel OJ-H B:10% MeOH 5 min run	3. 07	0. 24
2. 32. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド	0. 87	589. 31			0. 71

【0257】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

2. 32. 222.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-エチル-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド	0. 88	609. 27			0. 36
2. 31. 207.	N-ベンジル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド	0. 83	597. 21			0. 06
2. 31. 208.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(ピペリジン-1-イル)ブタン-1-オン	0. 77	561. 05			0. 07
2. 31. 211R. *	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-1-オン	0. 71	547. 21	Chiralpak IB B:30%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	1. 76	0. 31
2. 31. 211S. *	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(ピロリジン-1-イル)ブタン-1-オン	0. 71	547. 21	Chiralpak IB B:30%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 2	0. 08

【 0 2 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

2. 31. 215.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ブタンアミド	0. 61	601. 21			0. 19
2. 31. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチルブタンアミド	0. 78	561. 05			0. 03
2. 31. 228.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチル-N-ネオペンチルブタンアミド	0. 84	577. 08			0. 67
2. 31. 229.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-N, 3-ジメチルブタンアミド	0. 72	565. 03			0. 11
2. 31. 230.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N, 3-ジメチル-N-(2-モルフォリノエチル)ブタンアミド	0. 61	620. 06			0. 11

*エピマーは、分取用HPLC/MS(I)又はHPLC/MS(II)での精製の間に分離される。

【 0 2 5 9 】

下記の実施例を、tert-ブチルスルファニルアセテート、対応するアルデヒド及び中間体 3 を出発物質として、実施例 2 . 4 1 . 2 0 1 について記載した製法に従って製造した。LC-MS 及び Gal-3 阻害データを下記の表 7 に記載する。使用した LC-MS 条件は LC-MS (A) である。

【 0 2 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

表 7

実施例	化合物名	t _R [min]	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [μM]
2. 60. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド	0. 72	535. 21	0. 17
2. 60. 206.	1-(アゼチジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシペンタン-1-オン	0. 68	533. 12	0. 50
2. 60. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N-メチルペンタンアミド	0. 78	561. 27	0. 12
2. 64. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド	0. 84	598. 02	0. 22
2. 64. 206.	1-(アゼチジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-4-フェニルブタン-1-オン	0. 79	595. 22	0. 71
2. 64. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N-メチル-4-フェニルブタンアミド	0. 89	623. 24	0. 11
2. 65. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド	0. 68	587. 26	0. 65

【 0 2 6 1】

【表 4 4】

2. 65. 206.	1-(アゼチジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン-1-オン	0. 66	585. 23	1. 04
2. 65. 218.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-3-ヒドロキシ-N-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド	0. 74	613. 32	0. 69

【 0 2 6 2】

実施例 2. 47. 203.

2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシ

10

20

30

40

50

メチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド

(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2 - (エチル(メチル)アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート

中間体 10 (0.06 g, 0.1 mmol) の DCM (3.0 mL) 中の溶液に、rt にて、メタンスルフォニルクロリド (0.007 mL, 1.2 eq) 及び DIPEA (0.041 mL, 0.17 mmol, 3.0 eq) を加える。反応混合物を rt にて 2 h 攪拌し、次いで DCM と水の間で分画する。層を分離し、水層を DCM で抽出する (3 x)。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、無色のオイルを得る。粗製物を分取用 HPLC/MS (II) で精製して、表題の化合物を白色の粉末 (0.06 g, 92%) として回収する。LC-MS (A) : t_R = 0.97 min; [M+H]⁺: 780.18。

【0263】

2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド (2.47.203.)

K₂CO₃ (0.001 g, 0.2 eq) を、(2R, 3R, 4S, 5R, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2 - (エチル(メチル)アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート (0.03 g, 0.04 mmol) の MeOH (1.5 mL) 中の溶液に、rt にて加える。反応混合物を rt にて 17 h にわたって攪拌し、次いで MeCN と水の間で分画する。混合物を分取用 HPLC/MS (II) で直接精製し、表題の化合物をベージュ色の粉末 (0.024 g, 97%) として回収する。LC-MS (A) : t_R = 0.74 min; [M+H]⁺: 653.97. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.56 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.9 - 4.75 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.9 - 3.71 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.28 (s, 0.8H), 3.24 (s, 1.2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.0 (s, 0.5H), 2.97 (s, 0.5H), 2.86 (s, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.4 - 1.9 (m, 1H), 1.82 - 1.7 (m, 2H), 1.3 (m, 1.3H), 1.15 (m, 1.8H)。

【0264】

実施例 2.47.203R.

(R) - 2 - ((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) チオ) - N - エチル - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルフォニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - メチルアセタミド

キラル分取用 HPLC (V) による実施例 2.47.203. (0.024 g) のエピマーの分離により、表題の化合物 (0.008 g) をベージュ色の粉末として得た。キラル分析用 HPLC (J) : t_R = 2.66 min。

【0265】

実施例2.47.203S.

2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-(メチルスルフォニル)ピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド

キラル分取用HPLC(V)による実施例2.47.203.(0.024g)のエピマーの分離により、表題の化合物(0.008g)をベージュ色の粉末として得た。キラル分析用HPLC(J): $t_R = 3.52 \text{ min}$ 。

10

【0266】

下記の実施例を、中間体10、中間体10AR、中間体10AS、中間体10I及び対応する塩化スルフォニル、塩化カルバモイル及びイソシアネートを出発物質として、実施例2.47.203.と同様に製造した。LC-MS及びGal-3阻害データを下記の表8に記載する。使用したLC-MS条件はLC-MS(A)である。選択した実施例のエピマーR及びSのキラル分析用HPLC(I)(条件及び保持時間)及び阻害データも記載する。

【0267】

20

30

40

50

【表 4 5】

表 8

実施例	化合物名	t _R [min]	[M+H] ⁺	キラル HPLC	t _R キラル [min]	IC ₅₀ [μM]
2. 47. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-(メチルスルフォニル)ピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 74	653. 97			0. 03
2. 47. 203R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-(メチルスルフォニル)ピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 74	653. 97	Chiralpak IH B:20% MeCN/ EtOH(1/1) 5 min run	2. 69	6. 77
2. 47. 203S.	(S)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-(メチルスルフォニル)ピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 74	653. 97	Chiralpak IH B:20% MeCN/ EtOH(1/1) 5 min run	3. 52	0. 01
2. 51. 203.	2-(1-(シクロプロピルスルフォニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド	0. 78	680. 19			0. 03

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

2. 51. 203R.	(R)-2-(1-(シクロプロピルスルフォニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド	0. 78	680. 19	Chiralcel OJ-H B:25% MeOH 5 min run	1. 31	4. 96
2. 51. 203S.	(S)-2-(1-(シクロプロピルスルフォニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-N-メチルアセタミド [1, 3-ジ-デオキシ-1-((2-(1-(シクロプロピルスルフォニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-N-エチル-N-メチルアセタミド)-(S)-チオ)-3-[4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド]	0. 78	680. 19	Chiralcel OJ-H B:25% MeOH 5 min run	2. 14	0. 02
2. 49. 203.	N-シクロプロピル-4-(1-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド	0. 71	659. 25			0. 05

【 0 2 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

2. 49. 203R.	(R)-N-シクロプロピル-4-(1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド	0. 71	659. 25	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 57	2. 65
2. 49. 203S.	(S)-N-シクロプロピル-4-(1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド	0. 71	659. 25	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	2. 04	0. 04
2. 50. 203.	メチル 4-(1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート	0. 76	634. 26			0. 07
2. 50. 203R.	(R)-メチル 4-(1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート	0. 76	634. 26	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 14	4. 45

【 0 2 7 0 】

【表 4 8】

2. 50. 203S.	(S)-メチル 4-(1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(エチル(メチル)アミノ)-2-オキシエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート	0. 76	634. 26	Chiralcel OJ-H B:15% MeOH 5 min run	1. 98	0. 04
2. 58. 203R.	(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((R)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシ-1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキシエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート	0. 71	606. 23	Chiralpak IC B:35% (1/1) MeCN/ EtOH 5 min run	3. 1	0. 45
2. 58. 203S.	(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((S)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(3-ヒドロキシ-1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-オキシエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート	0. 71	606. 19	Chiralpak IC B:35% (1/1) MeCN/ EtOH 5 min run	2. 13	0. 03
2. 49. 226. I.	N-シクロプロピル-4-(2-(エチル(メチル)アミノ)-1-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-オキシエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド	0. 87	735. 16			0. 1

【0 2 7 1】

【表 4 9】

2. 49. 226R. I.	N-シクロプロピル-4-((R)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド			Chiralpak IB B:25% (1/1) MeCN/ EtOH 5 min run	2. 8	1. 74
2. 49. 226S. I.	N-シクロプロピル-4-((S)-2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド			Chiralpak IB B:25% (1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 33	0. 06

【0 2 7 2】

実施例 2. 4 1. 2 3 2.

2 R, 3 R, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2 - (エチル (フェニル) アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート

1. N-エチル-N-フェニル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド

N-エチル-N-フェニル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミドを、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、チオグリコール酸エチル、N-エチルアニリン及びテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから、中間体 1 2 について記載した製法に従って、ベージュ色のオイルとして製造する。LC-MS (A) : $t_R = 0.81$; $[M+H]^+$: 296.15.

【0 2 7 3】

2. (2 R, 3 R, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - ((2 - (エチル (フェニル) アミノ) - 1 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソエチル) チオ) - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート

N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メルカプト-N-フェニルアセタミド (0.09 g, 0.3 mmol) の aq. 10% Na_2CO_3 (2.0 mL) 中の溶液に、TBAHS (0.62 g, 1.78 mmol, 6.0 eq) を加える。この混合物に、EA (4.0 mL) 中の中間体 3 (0.22 g, 1.2 mmol, 1.2 eq) を加え、混合物を rt にて 15 h 攪拌し、EA (25.0 mL)、水 (25.0 mL) 及び塩水 (25.0 mL) で希釈する。相を分離し、水層を EA (50.0 mL) で抽出する。有機相を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。残渣を分取用 HPLC/MS (I) で精製して、表題の化合物をベージュ色の粉末 (0.06 g, 24%) として回収する。LC-MS (A) : $t_R = 1.05$ m

in; [M+H]⁺: 765.17.

【0274】

3. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-フェニルアセタミド (2.41.232.)

K₂CO₃ (0.002 g, 0.014 mmol, 0.2 eq) を、rt にて、(2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-6-((2-(エチル(フェニル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジイル ジアセテート (0.055 g, 0.07 mmol) の MeOH (2.0 mL) 中の溶液に加える。反応混合物を rt にて 15 h 攪拌し、MeCN、次いで水でクエンチし、混合物を分取用 HPLC/MS (I) で直接精製して、表題の化合物をベージュ色の固体 (0.040 g, 87%) として回収する。LC-MS (A): t_R=0.83 min; [M+H]⁺: 639.15. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.51-8.62 (m, 1H)、7.39-7.73 (m, 7H)、4.75-4.82 (m, 1H)、4.55-4.68 (m, 0H)、4.33-4.41 (m, 1H)、4.05-4.27 (m, 2H)、3.83-4.00 (m, 1H)、3.65-3.80 (m, 6H)、3.55-3.65 (m, 1H)、3.40-3.54 (m, 2H)、1.48-2.21 (m, 4H)、1.08-1.26 (m, 3H)。

【0275】

下記のアリール／ヘテロアリールアミドを、対応する 2-メルカプトアセタミド (中間体 12 と同様に製造。) 及び、中間体 2 又は中間体 14 を出発物質として、実施例 2.41.232. と同様に製造した。LC-MS 及び Gal-3 阻害データを下記の表 9 に記載する。使用した LC-MS 条件は LC-MS (A) である。選択した実施例のエピマー R 及び S のキラル HPLC (条件及び保持時間) 及び阻害データも記載する。

【0276】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 9

実施例	化合物名	t _R	[M+H] ⁺	HPLC 条件	t _R キラル	IC ₅₀ [μM]
2. 41. 232.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-フェニルアセタミド	0. 83	639. 15			0. 09
2. 41. 231.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-フェニルアセタミド	0. 79	625. 06			0. 11
2. 41. 231R.	(R)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチル-N-フェニルアセタミド	0. 80	625. 93	Chiralpak ID B:25%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	3. 26	3. 44

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

2. 41. 231S.	(S)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシ シメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリ フルオロフェニル)-1H- 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2- イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ テトラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-N-メチル-N-フェニル アセタミド	0. 81	625. 91	Chiralpak ID B:25%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	4. 03	0. 07
2. 41. 233R.	(R)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシ シメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリ フルオロフェニル)-1H- 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2- イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ テトラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-N-メチル-N-(ピリジン- 2-イル)アセタミド	0. 71	625. 98	Chiralcel OZ-H B:40%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	3. 86	8. 5
2. 41. 233S.	(S)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシ シメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリ フルオロフェニル)-1H- 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2- イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシ テトラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-N-メチル-N-(ピリジン- 2-イル)アセタミド	0. 72	625. 97	Chiralcel OZ-H B:40%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 27	0. 04

【 0 2 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

2. 41. 234R	(R)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロキ シメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリ フルオロフェニル)-1H- 1, 2, 3-トリアゾール-1-イ ル)テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒ ドロキシテトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-N-メチル -N-(ピリジン-3-イル)ア セタミド	0. 64	625. 98	Chiralpak IH B:25%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	1. 67	7. 8
2. 41. 234S.	(S)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロキ シメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリ フルオロフェニル)-1H- 1, 2, 3-トリアゾール-1-イ ル)テトラヒドロ-2H-ピラ ン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒ ドロキシテトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-N-メチル -N-(ピリジン-3-イル)ア セタミド	0. 65	625. 98	Chiralpak IH B:25%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	3. 8	0. 1
2. 41. 233R. I.	(R)-2-(4, 4-ジフルオロ-1- ヒドロキシシクロヘキシ ル)-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒ ドロキシ-6-(ヒドロキシメ チル)-3-メトキシ-4-(4- (3, 4, 5-トリフルオロフェ ニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾ ール-1-イル)テトラヒド ロ-2H-ピラン-2-イル)チ オ)-N-メチル-N-(ピリジン -2-イル)アセタミド	0. 94	674. 18	Chiralpak IE B:30%(1/1) MeCN/2-PrOH 5 min run	2. 14	7. 24

【 0 2 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

2. 41. 233S. I.	(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アセタミド [1, 3-ジ-デオキシ-1-((2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)アセタミド)-(S)-チオ)-2-O-メチル-3-[4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-b-D-ガラクトピラノシド]	0. 94	674. 21	Chiralpak IE B:30% (1/1) MeCN/2-PrOH 5 min run	1. 69	0. 05
-----------------	---	-------	---------	---	-------	-------

10

20

【0 2 8 0】

下記の実施例を、対応する2-メルカプトアセタミド（中間体12と同様に製造。）及び、中間体2又は中間体14を出発物質として、実施例2. 41. 232.と同様に製造する。LC-MS及びGal-3阻害データを下記の表10に記載する。使用したLC-MS条件はLC-MS（A）である。選択した実施例のエピマーR及びSのキラルHPLC（条件及び保持時間）及び阻害データも記載する。

【0 2 8 1】

30

40

50

【表 5 4】

表 1 0

実施例	化合物名	t _R	[M+H] ⁺	HPLC 条件	t _R キラル	IC ₅₀ [μM]
2. 41. 237.	N-シクロブチル-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロ キシメチル)-4-(4- (3, 4, 5-トリフルオロフェ ニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾ ール-1-イル)テトラヒド ロ-2H-ピラン-2-イル)チ オ)-N-エチル-2-(4-ヒド ロキシテトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)アセタミ ド	0. 80	617. 21			0. 03
2. 41. 220.	N-シクロブチル-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 5- ジヒドロキシ-6-(ヒドロ キシメチル)-4-(4- (3, 4, 5-トリフルオロフェ ニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾ ール-1-イル)テトラヒド ロ-2H-ピラン-2-イル)チ オ)-2-(4-ヒドロキシテト ラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-N-メチルアセタミ ド	0. 77	603. 19			0. 05
2. 44. 238. I.	N-シクロプロピル-2- (4, 4-ジフルオロ-1-ヒド ロキシシクロヘキシル)- N-エチル-2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒ ドロキシ-6-(ヒドロキシ メチル)-3-メトキシ-4- (4-(3, 4, 5-トリフルオロ フェニル)-1H-1, 2, 3-トリ アゾール-1-イル)テトラ ヒドロ-2H-ピラン-2-イ ル)チオ)アセタミド	0. 99	651. 22			0. 04

【0 2 8 2】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

2. 44. 238R. I.	(R)-N-シクロプロピル-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド	1.0	651.13	Chiralcel OZ-H B:35%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	1.89	1.0
2. 44. 238S. I.	(S)-N-シクロプロピル-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド [1,3-ジ-デオキシ-1-((2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(シクロプロピル))-N-エチルアセタミド)-(S)-チオ)-2-O-メチル-3-[4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-b-D-ガラクトピラノシド]	1.0	651.14	Chiralcel OZ-H B:35%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2.68	0.02
2. 44. 239. I.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド	1.00	665.16			0.04

【 0 2 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

2. 44. 214. I.	2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アセタミド	0.96	710			0.03
2. 44. 240. I.	N-ベンジル-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド	1.04	701.17			0.04
2. 44. 256. I.	2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド	1.05	715.13			0.05

【0 2 8 4】

【表 5 7】

2. 44. 257. I.	2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド	0.97	695.14			0.07
----------------	---	------	--------	--	--	------

【0 2 8 5】

実施例 10.41.203.

2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド

1. (2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-4-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-((2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート

中間体 13 (0.05 g, 0.10 mmol) の DMF (2.0 mL) 中の溶液に、1-エチニル-3,5-ジフルオロベンゼン (0.02 g, 0.15 mmol, 1.5 eq)、CuI (0.006 g, 0.03 mmol, 0.3 eq) 及び DIPEA (0.05 mL, 0.30 mmol, 3.0 eq) を加える。反応混合物を 43 °C にて 1 h 攪拌し、次いで rt に冷却し、EA で希釈し、ろ過する。有機層を aq. sat. NH₄Cl、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除く。得られた粗製物を分取用 HPLC/MS (I) で精製して、表題の化合物をベージュ色の固体 (0.06 g, 90%) として得る。LC-MS (A) : t_R = 0.93 min ; [M+H]⁺ : 685.18.

【0286】

2. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド (10.41.203.)

2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-2-(アセトキシメチル)-4-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-((2-(エチル(メチル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエチル)チオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート (0.06 g, 0.09 mmol, 1.0 eq) の MeOH (3.0 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (0.003 g, 0.02 mmol, 0.2 eq) を加える。反応混合物を rt にて 3 h 攪拌し、アセトニトリル、次いで水を加え、混合物を分取用 HPLC/MS (I) で直接精製して、表題の生成物をベージュ色の固体 (0.05 g, 91%) として得る。LC-MS (A) : t_R = 0.67 min ; [M+H]⁺ : 559.22.

【0287】

下記の実施例を、中間体 13 又は近いアナログ、及び対応するアルキンを出発物質として、実施例 10.41.203. について記載した製法に従って製造する。LC-MS 及び Gal-3 阻害データを下記の表 11 に記載する。使用した LC-MS 条件は LC-MS (A) である。選択した実施例のエピマー R 及び S のキラル HPLC (条件及び保持時間) 及び阻害データも記載する。

【0288】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

表 1 1

実施例	化合物名	t _R	[M+H] ⁺	HPLC 条件	t _R キラル	IC ₅₀ [μM]
10. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 67	559. 22			0. 10
1. 41. 203.	N-エチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 63	541. 15			0. 13
3. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 72	573. 22			0. 04
11. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 74	593. 17			0. 03

【 0 2 8 9 】

【表 5 9】

14. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-プロモチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.63	610.07			0.15
12. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.72	621.17			0.04
13. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.71	575.33			0.08
15. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.73	593.33			0.06
16. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0.67	559.21			0.06

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

17. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3, 4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 77	609. 17			0. 04
18. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(4-ブロモ-3, 5-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 74	639. 04			0. 04
19. 41. 203.	2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-エチル-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 67	562. 28			0. 15
20. 41. 203.	N-エチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアセタミド	0. 69	555. 25			0. 06

【 0 2 9 1】

【表 6 1】

21. 44. 221R*.	(R)-N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 77	602. 18			0. 23
21. 44. 221S*.	(S)-N-シクロプロピル-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 78	602. 17			0. 05

*エピマーは、分取用HPLC/MS(I)での精製の間に分離される。

【0292】

実施例 2. 44. 222. I.

2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド

1. tert-ブチル 2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メルカプトアセテート

tert-ブチル 2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メルカプトアセテートを、tert-ブチル 2-スルファニルアセテート及び4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オンから、白色の固体として、中間体7と同様に合成する。LC-MS (A) $t_R = 0.94 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ : 283.17$ 。

【0293】

2. tert-ブチル 2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセテート

tert-ブチル 2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-メルカプトアセテート (0.12 g、0.43 mmol) の aq. 10% Na_2CO_3 (4.0 mL) 中の溶液に、TBAHS (0.89 g、2.55 mmol、6.0 eq)、次いで中間体14 (0.63 g、0.50 mmol、1.2 eq) の EA (10.0 mL) 中の溶液を加える。反応混合物を rt にて 2 h 攪拌し、EA、水及び塩水で希釈し、相を分離する。水層を EA で抽出し、有機相を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、固体を得る。分取用 HPLC/MS (II) で精製して、所望の生成物を白色の固体 (0.22 g、71%) として得た。LC-MS (A) $t_R = 1.13 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+ : 724.21$ 。

【0294】

3. 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸 tert-ブチル 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)アセテート (0.22 g、0.30 mmol) の DCM (8.0 mL) 中の溶液に、TFA (0.39 mL、5.11 mmol、17.0 eq) を加え、反応混合物を rt にて 20 h 攪拌する。混合物を aq. 2 M NaOH で中和し、DCM で希釈し、層を分離する。水層を DCM で抽出し (3x)、有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空下で除いて、表題の生成物をベージュ色の粉末 (0.14 g、68%) として回収し、さらなる精製はしない。LC-MS (A) t_R = 0.97 min、[M+H]⁺: 668.15。

10

【0295】

4. ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-3-アセトキシ-6-(1-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)-5-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル アセテート 2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸 (0.45 g、0.58 mmol) の DMF (20.0 mL) 中の溶液に、HATU (0.25 g、0.616 mmol、1.05 eq)、次いで、2-フルオロ-N, 2-ジメチルプロパン-1-アミン HCl 塩 (0.1 g、0.7 mmol、1.2 eq) 及び DIPEA (0.27 mL、1.58 mmol、2.7 eq) の DMF (2.0 mL) 中の溶液を加える。混合物を rt にて 72 h 攪拌し、ろ過し、分取用 HPLC/MS (I) で直接精製して、表題の化合物をベージュ色の固体 (0.14 g、32%) として得る。LC-MS (A) t_R = 1.10 min、[M+H]⁺: 755.23。

20

30

【0296】

5. 2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド (2.44.222. I.) ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-3-アセトキシ-6-(1-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)チオ)-5-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル アセテート (0.142 g、0.094 mmol) の MeOH (7.0 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (0.003 g、0.02 mmol、0.2 eq) を加える。rt で 2 h 攪拌した後、反応混合物を、MeCN、次いで水で希釈し、分取用 HPLC/MS (I) で直接精製して、表題の化合物をベージュ色の固体 (0.055 g、88%) として得る。LC-MS (A) t_R = 0.99 min、[M+H]⁺: 671.42。

40

【0297】

50

実施例 2.44.222 R. I.

(R)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド [1,3-ジデオキシ-1-((2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3-フルオロ-3-メチルブチル))-N-メチルアセタミド)-(R)-チオ)-2-O-メチル-3-[4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-b-D-ガラクトピラノシド]

10

キラル分取用 HPLC (VI) による実施例 2.44.222. I. (0.055 g) のエピマーの分離により、表題の化合物 (0.024 g) を白色の固体として得た。キラル分析用 HPLC (K) : $t_R = 1.62 \text{ min}$ 。

【0298】

実施例 2.44.222 S. I.

(S)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド [1,3-ジデオキシ-1-((2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3-フルオロ-3-メチルブチル))-N-メチルアセタミド)-(S)-チオ)-2-O-メチル-3-[4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-b-D-ガラクトピラノシド]

20

キラル分取用 HPLC (VI) による実施例 2.44.222. I. (0.055 g) のエピマーの分離により、表題の化合物 (0.016 g) を白色の固体として得た。キラル分析用 HPLC (K) : $t_R = 2.24 \text{ min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz、MeOD) δ : 8.68 (s、0.8 H)、8.66 (s、0.2 H)、7.68 (m、2 H)、4.95 (dd、 $J_1 = 10.8 \text{ Hz}$ 、 $J_2 = 3.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.85 (d、 $J = 9.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.3 (s、1 H)、4.1 (d、 $J = 2.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.0-3.93 (m、1 H)、3.85-3.6 (m、5 H)、3.7 (s、0.8 H)、3.5 (s、2.3 H)、3.55 (s、3 H) 2.4-1.7 (m、8 H)、1.5-1.3 (m、6 H)。

30

【0299】

下記の実施例を、2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-アセトキシ-6-(アセトキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(実施例 2.44.222. I.、工程 3.) 並びに対応する 2 級及び 1 級アミンを出発物質として、実施例 2.44.222. I について記載した製法に従って製造する。LC-MS 及び Gal-3 阻害データを下記の表 12 に記載する。使用した LC-MS 条件は LC-MS (A) であった。選択した実施例のエピマー R 及び S のキラル分析用 HPLC (I) (条件及び保持時間) 及び阻害データも記載する。

40

【0300】

50

【表 6 2】

表 1 2

実施例	化合物名	t _R	[M+H] ⁺	HPLC 条件	t _R キラル	IC ₅₀ [μM]
2. 44. 222. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0.99	671.25			0.05
2. 44. 222R. I.	(R)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	1.00	671.15	Chiralcel OZ-H B:30%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	1.6	7.9
2. 44. 222S. I.	(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	1.01	671.14	Chiralcel OZ-H B:30%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2.24	0.01

【0 3 0 1】

10

20

30

40

50

【表 6 3】

2. 44. 226R. 1.	(R)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	1. 0	687. 11	Chiralpak IC B:15%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 2	0. 89
2. 44. 226S. 1.	(S)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	1. 0	687. 1	Chiralpak IC B:15%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 9	0. 05
2. 44. 218. 1.	N-(シクロプロピルメチル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 97	651. 27			0. 03

【 0 3 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

2. 44. 201. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N, N-ジメチルアセタミド	0.89	611.27			0.06
2. 44. 203. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-エチル-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0.92	625.28			0.04
2. 44. 241. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0.99	679.15			0.18
2. 44. 242. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-イソプロピル-N-メチルアセタミド	0.96	639.22			0.08

【 0 3 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

2. 44. 225. I.	2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3,3-ジメチルブチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	1.06	681.26			0.10
2. 44. 217. I.	N-(2-シクロプロピルエチル)-2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	1.01	665.22			0.05
2. 44. 237. I.	2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0.99	687.22			0.09
2. 44. 243. I.	2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)アセタミド	0.88	653.21			0.11

【 0 3 0 4】

10

20

30

40

50

【表 6 6】

2. 44. 213. 1.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド	0. 92	681. 24			0. 07
2. 44. 244. 1.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-1-モルフォリノエタン-1-オン	0. 89	653. 22			0. 07
2. 44. 245. 1.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	1. 03	679. 31			0. 09

【 0 3 0 5 】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

2. 44. 246. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	1. 09	707. 03			0. 32
2. 44. 247. I.	N-(ピシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	1. 02	663. 19			0. 05
2. 44. 248. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-メチルアセタミド	0. 91	597. 98			0. 49
2. 44. 249. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド	0. 89	667. 14			0. 08

【 0 3 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

2. 44. 250. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(ペンタン-3-イル)アセタミド	1. 0	653. 16			0. 05
2. 44. 251. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-イソプロピルアセタミド	0. 94	625. 14			0. 09
2. 44. 252. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3, 3-ジメチルブチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド	1. 04	667. 16			0. 32
2. 44. 253. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド	0. 96	673. 12			0. 16

【 0 3 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 9】

2. 44. 254. I.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセタミド	0. 96	665. 09			0. 13
2. 44. 255. I	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)アセタミド	1. 07	693. 95			0. 39

10

20

【0308】

実施例 2. 67. 226. I.

1- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (((2S, 3R, 4S, 5R, 6R) -5-ヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) -3-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) チオ) -2- (6-ヒドロキシスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) エタン-1-オン

30

1. 1- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (6-ヒドロキシスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) -2-メルカプトエタン-1-オン

1- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (6-ヒドロキシスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) -2-メルカプトエタン-1-オンを、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、エチル 2-メルカプトアセテート、4, 4-ジフルオロピペリジン及びスピロ [2. 5] オクタン-6-オンから、ベージュ色の固体として、中間体 12 の合成について記載した製法に従って合成する。LC-MS (A) $t_R = 0.95 \text{ min}$ 、 $[M+H]^+$: 320. 15。

【0309】

2. ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S) -3-アセトキシ-6- ((2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -1- (6-ヒドロキシスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) -2-オキソエチル) チオ) -5-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル アセテート

40

((2R, 3R, 4S, 5R, 6S) -3-アセトキシ-6- ((2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -1- (6-ヒドロキシスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) -2-オキソエチル) チオ) -5-メトキシ-4- (4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル アセテートを、この実験の工程 1.、1- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -2- (6-ヒドロキシスピロ [2. 5] オクタン-6-イル)

50

－２－メルカプトエタン－１－オン、及び中間体１４から、ベージュ色の固体として、中間体１３の合成について記載した製法に従って製造する。ＬＣ－ＭＳ（Ａ） $t_R=1.13\text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ ：７６１．２６。

【０３１０】

３． １－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－２－（（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシ－４－（４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）チオ）－２－（６－ヒドロキシスピロ〔２．５〕オクタン－６－イル）エタン－１－オン（２．６７．２２６．Ｉ．）

（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－３－アセトキシ－６－（（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－１－（６－ヒドロキシスピロ〔２．５〕オクタン－６－イル）－２－オキソエチル）チオ）－５－メトキシ－４－（４－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル アセテート（０．０５ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）のＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）中の溶液に、 K_2CO_3 （０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ、０．２ｅｑ）をｒｔにて加える。反応混合物をｒｔにて９０ｍｉｎ攪拌し、次いでＭｅＣＮ、次に水で希釈する。混合物を分取用ＨＰＬＣ／ＭＳ（Ｉ）で直接精製して、表題の化合物をベージュ色の固体（０．０４ｇ、７９％）として得る。ＬＣ－ＭＳ（Ａ） $t_R=1.02\text{ min}$ 、 $[M+H]^+$ ：６７７．１９。

【０３１１】

下記の実施例を、１－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）チオ）エタン－１－オン（中間体１２、工程１．－３．と同様に合成。）に対応するケトン及び中間体１４を出発物質として、実施例２．６７．２２６．Ｉ．と同様に製造した。ＬＣ－ＭＳ及びＧａｌ－３阻害データを下記の表１３に記載する。使用したＬＣ－ＭＳ条件はＬＣ－ＭＳ（Ａ）である。選択した実施例のエピマーＲ及びＳのキラルＨＰＬＣ（条件及び保持時間）及び阻害データも記載する。

【０３１２】

10

20

30

40

50

【表 70】

表 13

実施例	化合物名	t _R	[M+H] ⁺	HPLC 条件	t _R キラル	IC ₅₀ [μM]
2. 67. 226. 1.	1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(6-ヒドロキシスピロ[2.5]オクタン-6-イル)エタン-1-オン	1. 02	677. 19			0. 12
2. 68. 226. 1.	1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(1-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	1. 04	679. 23			0. 10
2. 69. 226R. 1. *	(R)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(7-ヒドロキシスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン	1. 05	691. 25	Chiralpak ID B:25%(1/1) MeCN/MeOH 5 min run	1. 94	0. 57

【0313】

10

20

30

40

50

【表 7 1】

2. 69. 226S. I. *	(S)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(7-ヒドロキシスピロ[3. 5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン	1. 06	691. 26	Chiralpak ID B:25%(1/1) MeCN/MeOH 5 min run	2. 2	0. 12
2. 70. 226. I.	1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(7-ヒドロキシ-2-オキサスピロ[3. 5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン	0. 91	694. 06			0. 11
2. 71. 226R. I. *	(R)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(8-ヒドロキシスピロ[4. 5]デカン-8-イル)エタン-1-オン	1. 07	705. 27	Chiralpak IA B:30%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 02	0. 67

【 0 3 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 7 2】

2. 71. 226S. I. *	(S)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(8-ヒドロキシスピロ[4. 5]デカン-8-イル)エタン-1-オン	1. 08	705. 28	Chiralpak IA B:30%(1/1) MeCN/EtOH 5 min run	2. 27	0. 1
2. 72. 226. I.	1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(9-ヒドロキシ-3-オキサスピロ[5. 5]ウンデカン-9-イル)エタン-1-オン	0. 96	721. 51			0. 06
2. 72. 226R. I. *	(R)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(9-ヒドロキシ-3-オキサスピロ[5. 5]ウンデカン-9-イル)エタン-1-オン	0. 96	721. 17	Chiralcel OZH B:45%(1/1) MeCN/MeOH 5 min run	1. 48	14. 9

【 0 3 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

2. 72. 226S. I. *	(S)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)-2-(9-ヒドロキシ-3-オキサスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エタン-1-オン	0.97	721.15	Chiralcel OZH B:45%(1/1) MeCN/MeOH 5 min run	2.23	0.04
2. 43. 226. I.	1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	1.0	713.43			0.25
2. 73. 226. I.	2-(1,1-ジフルオロ-6-ヒドロキシスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	0.92- 0.94	681.18			0.10

*エピマーは、分取用 HPLC/MS (I) 又は HPLC/MS (II) での精製の間に分離される。

【0316】

実施例 2. 44. 226. II.

2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-エトキシ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン

実施例 2. 44. 226. II. を、2-(4,4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-メルカプトエタン-1-オン(中間体 11 と同様に製造。)及び中間体 15 から、実施例 2. 67. 226. I. と同様に、ベージュ色の固体として製造する。LC-MS (A): $t_R = 1.0 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 701.21$.

【0317】

10

20

30

40

50

実施例 2. 4 4. 2 2 6. I I. の LC-MS 及び Gal-3 阻害データを下記の表 1 4 に記載する。使用した LC-MS 条件は LC-MS (A) である。

【 0 3 1 8 】

【表 7 4】

表 1 4

実施例	化合物名	t _R	[M+H] ⁺	IC ₅₀ [μM]
2. 44. 226. II.	2-(4, 4-ジフルオロ-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(((2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-エトキシ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)チオ)エタン-1-オン	1. 00	701. 21	0. 1

10

【 0 3 1 9 】

ガレクチン-1 酵素阻害データを下記の表 1 5 に記載する。選択した実施例のエピマー R 及び S の阻害データも記載する。

【 0 3 2 0 】

20

30

40

50

【表 7 5】

表 1 5

実施例	IC ₅₀ [μM]	実施例	IC ₅₀ [μM]	実施例	IC ₅₀ [μM]	実施例	IC ₅₀ [μM]
2. 53. 203.	35. 9	2. 31. 204.	2. 8	2. 41. 201.	1. 8	2. 41. 207R.	51. 5
2. 56. 203S.	36	2. 31. 205R.	20. 0	2. 41. 201R.	>100	2. 41. 207S.	0. 9
2. 41. 200.	0. 26	2. 31. 205S.	0. 82	2. 41. 201S.	0. 21	2. 41. 208.	0. 22
2. 41. 200R.	10. 9	2. 31. 206.	1. 4	2. 41. 202.	0. 11	2. 41. 208R.	32. 3
2. 41. 200S.	0. 11	2. 40. 200.	0. 19	2. 41. 204.	0. 95	2. 41. 208S.	0. 8
2. 31. 201.	1. 92	2. 40. 203.	0. 16	2. 41. 205R.	4. 9	2. 41. 209.	0. 31
2. 31. 203.	0. 88	2. 40. 207.	0. 59	2. 41. 205S.	0. 55	2. 41. 209S.	0. 17
2. 31. 203S.	0. 24	2. 40. 208.	0. 05	2. 41. 206.	1. 5	2. 41. 210.	1. 12
2. 31. 202.	2. 77	2. 40. 209.	0. 23	2. 41. 207.	0. 072	2. 41. 211.	0. 33
2. 41. 212.	0. 2	2. 39. 220.	8. 79	2. 44. 227R.	5. 13	2. 34. 222S.	0. 11
2. 41. 212R.	79. 8	2. 39. 222.	0. 12	2. 44. 227S.	0. 23	2. 34. 228.	0. 16
2. 41. 212S.	0. 08	2. 39. 222R.	38. 1	2. 38. 203.	1. 13	2. 34. 228R.	22. 6
2. 41. 213.	0. 2	2. 39. 222S.	0. 09	2. 38. 206.	0. 77	2. 34. 228S.	0. 09
2. 41. 214.	0. 12	2. 39. 224R.	2. 82	2. 38. 219.	0. 11	2. 33. 203R.	4. 2
2. 41. 215.	0. 37	2. 39. 224S.	0. 07	2. 38. 220.	0. 02	2. 33. 203S.	0. 11
2. 41. 216.	0. 38	2. 44. 201.	0. 23	2. 38. 228.	0. 17	2. 33. 206.	1. 71
2. 41. 216S.	0. 11	2. 44. 201R.	1. 71	2. 34. 203.	0. 64	2. 33. 218R.	0. 58
2. 41. 217.	0. 22	2. 44. 201S.	0. 18	2. 34. 203R.	28. 3	2. 33. 218S.	0. 06
2. 41. 218.	0. 19	2. 44. 203.	0. 14	2. 34. 203S.	0. 17	2. 32. 203.	1. 89
2. 41. 218R.	19. 03	2. 44. 206R.	1. 48	2. 34. 206.	2. 71	2. 32. 203R.	30. 8
2. 41. 218S.	0. 05	2. 44. 206S.	0. 19	2. 34. 206R.	6. 91	2. 32. 203S.	0. 73
2. 41. 203.	0. 42	2. 44. 208.	0. 21	2. 34. 206S.	0. 62	2. 32. 218.	1. 13
2. 41. 203R.	>39. 8	2. 44. 208S.	0. 03	2. 34. 208.	0. 52	2. 32. 222.	2. 06
2. 41. 203S.	0. 067	2. 44. 218.	0. 03	2. 34. 208R.	11. 5	2. 31. 207.	0. 57
2. 41. 219.	0. 21	2. 44. 218R.	1. 9	2. 34. 208S.	0. 14	2. 31. 208.	0. 03
2. 41. 236.	9. 9	2. 44. 218S.	0. 04	2. 34. 218.	0. 22	2. 31. 211R.	2. 15
2. 41. 235.	0. 09	2. 44. 221.	0. 06	2. 34. 218R.	20. 9	2. 31. 211S.	0. 53
2. 41. 235R.	6. 54	2. 44. 222.	0. 35	2. 34. 218S.	0. 07	2. 31. 215.	1. 68
2. 41. 235S.	0. 09	2. 44. 223.	0. 12	2. 34. 219.	0. 64	2. 31. 218.	0. 22
2. 39. 203.	0. 17	2. 44. 223R.	13. 44	2. 34. 219R.	33. 6	2. 31. 228.	1. 65
2. 39. 208.	0. 07	2. 44. 223S.	0. 08	2. 34. 219S.	0. 12	2. 31. 229.	0. 8
2. 39. 219R.	0. 55	2. 44. 225.	0. 15	2. 34. 222.	0. 22	2. 31. 230.	1. 25
2. 39. 219S.	0. 1	2. 44. 226.	0. 11	2. 34. 222R.	46	2. 60. 203.	1. 02

【 0 3 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 7 6】

2. 60. 206.	3. 4	2. 49. 226S. I.	1. 7	11. 41. 203.	0. 32	2. 44. 238. I.	0. 06
2. 60. 218	0. 2	2. 41. 232.	0. 06	14. 41. 203.	0. 03	2. 44. 243. I.	0. 17
2. 64. 203	1. 46	2. 41. 231.	0. 08	12. 41. 203.	0. 36	2. 44. 213. I.	0. 15
2. 64. 206.	5. 94	2. 41. 231R.	8. 26	13. 41. 203.	0. 13	2. 44. 244. I.	0. 1
2. 64. 218.	0. 34	2. 41. 231S.	0. 05	15. 41. 203.	0. 08	2. 44. 245. I.	0. 21
2. 65. 203.	3. 05	2. 41. 233R.	9. 8	16. 41. 203.	0. 13	2. 44. 246. I.	1. 2
2. 65. 206.	7. 29	2. 41. 233S.	0. 03	17. 41. 203.	0. 14	2. 44. 247. I.	0. 03
2. 65. 218.	3. 07	2. 41. 234R.	10. 9	18. 41. 203.	0. 35	2. 44. 248. I.	0. 73
2. 47. 203.	0. 11	2. 41. 234S.	0. 1	19. 41. 203.	0. 15	2. 44. 249. I.	0. 36
2. 47. 203R.	33. 9	2. 41. 233R. I.	7. 1	20. 41. 203.	0. 18	2. 44. 250. I.	0. 27
2. 47. 203S.	0. 03	2. 41. 233S. I.	0. 03	21. 44. 221R.	0. 22	2. 44. 251. I.	0. 19
2. 51. 203.	0. 07	2. 41. 237.	0. 02	21. 44. 221S.	0. 07	2. 44. 252. I.	0. 83
2. 51. 203R.	7. 5	2. 41. 220.	0. 03	2. 44. 222. I.	0. 22	2. 44. 253. I.	0. 67
2. 51. 203S.	0. 03	2. 44. 238. I.	0. 11	2. 44. 222R. I.	8. 78	2. 44. 254. I.	0. 3
2. 49. 203.	0. 07	2. 44. 238R. I.	>100	2. 44. 222S. I.	0. 07	2. 44. 255. I.	0. 83
2. 49. 203R.	4. 43	2. 44. 238S. I.	0. 03	2. 44. 226R. I.	5. 73	2. 67. 226. I.	0. 17
2. 49. 203S.	0. 06	2. 44. 239. I.	0. 02	2. 44. 226S. I.	0. 07	2. 68. 226. I.	0. 19
2. 50. 203.	0. 1	2. 44. 214. I.	0. 02	2. 44. 218. I.	0. 08	2. 69. 226R. I.	1. 64
2. 50. 203R.	10. 5	2. 44. 240. I.	0. 28	2. 44. 201. I.	0. 25	2. 69. 226S. I.	0. 27
2. 50. 203S.	0. 06	2. 44. 256. I.	0. 13	2. 44. 203. I.	0. 12	2. 70. 226. I.	0. 2
2. 58. 203R.	1. 18	2. 44. 257. I.	0. 18	2. 44. 241. I.	0. 65	2. 71. 226R. I.	1. 1
2. 58. 203S.	0. 1	10. 41. 203.	0. 27	2. 44. 242. I.	0. 11	2. 71. 226S. I.	0. 27
2. 49. 226. I.	0. 18	1. 41. 203.	0. 16	2. 44. 225. I.	0. 12	2. 72. 226. I.	0. 12
2. 49. 226R. I.	0. 08	3. 41. 203.	0. 68	2. 44. 217. I.	0. 11	2. 72. 226R. I.	39. 6
2. 72. 226S. I.	0. 1	2. 43. 226. I.	0. 46	2. 73. 226. I.	0. 15	2. 44. 226. II.	0. 1

【0 3 2 2】

生物学的試験

化合物の阻害活性（IC₅₀）の評価

化合物の阻害活性を競争的結合試験において決定する。この分光光度分析は、それぞれビオチン標識ヒトGal-3（hGal-3）又はヒトGal-1（hGal-1）のマイクロプレートに吸着させた糖タンパク質、アシアロフェチュイン（asialofetuin）（ASF）への結合を測定する（Proc Natl Acad Sci USA. 2013 Mar 26; 110 (13): 5052-7）。

【0 3 2 3】

要約すると、化合物をDMSO中で段階希釈する（試験用希釈液）。ASF-コート384ウェルプレートに、22.8 µL／ウェルのアッセイバッファー中ビオチン標識hGal-3又はhGal-1を添加し（すなわち、300-1000 ng／mLのビオチン標識hGal-3又はhGal-1）、それに1.2 µLの化合物試験用希釈液を加えて混合する。

【0 3 2 4】

プレートを4℃で3時間インキュベートし、次いで冷アッセイバッファー（3 x 50 µL）で洗浄し、25 µL／ウェルのストレプトアビジン-ペルオキシダーゼ溶液（アッセイバッファーで80 ng／mLに希釈）とともに4℃で1時間インキュベートし、次いでアッセイバッファー（3 x 50 µL）でさらに洗浄する。最後に、25 µL／ウェルのABTS基質を加える。30～45 min後にOD（410 nm）を記録し、IC₅₀値を算出する。

【0 3 2 5】

算出されるIC₅₀値は各日のアッセイ操作により変動するかもしれない。この種の変動は、当業者に既知である。数回の測定から得られるIC₅₀値を平均値として記載する。

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	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 0 5

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ダニエル ブル

スイス国 4 1 0 6 テルビル イム ローゼンガルテン 2 4

(72)発明者 ジョン ガットフィールド

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 コリンナ グリソストミ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ルボス レメン

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 コルネリア ツムブルン

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特表 2 0 1 8 - 5 0 3 6 6 0 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 8 9 0 8 0 (W O, A 1)

特表 2 0 1 9 - 5 2 2 0 0 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 6 7 7 0 2 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 3 5 6 9 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 H

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