

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6603712号

(P6603712)

(45) 発行日 令和1年11月6日 (2019. 11. 6)

(24) 登録日 令和1年10月18日 (2019. 10. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/06 (2006. 01)

C O 7 D 405/06 C S P

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14

C O 7 D 409/06 (2006. 01)

C O 7 D 409/06

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 Z

請求項の数 67 (全 1040 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-521031 (P2017-521031)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月30日 (2015. 6. 30)
 (65) 公表番号 特表2017-524734 (P2017-524734A)
 (43) 公表日 平成29年8月31日 (2017. 8. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/038712
 (87) 国際公開番号 W02016/004136
 (87) 国際公開日 平成28年1月7日 (2016. 1. 7)
 審査請求日 平成30年6月29日 (2018. 6. 29)
 (31) 優先権主張番号 62/019, 756
 (32) 優先日 平成26年7月1日 (2014. 7. 1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/185, 678
 (32) 優先日 平成27年6月28日 (2015. 6. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 500287639
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 MILLENNIUM PHARMACE
 UTICALS, INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン
 ストリート 4 O
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

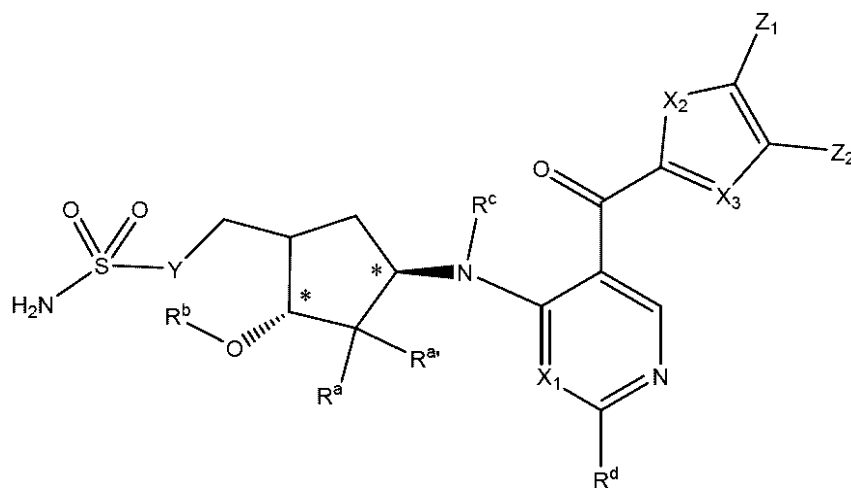
(54) 【発明の名称】 SUMO活性化酵素の阻害薬として有用なヘテロアリアル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 2 8 2】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩(式中、

アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、

Yは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-N(H)-$ であり、

R^a は、水素、フルオロ、 $-NH_2$ 、またはヒドロキシルであり、

$R^{a'}$ は、水素またはフルオロであるが、ただし、 R^a が $-NH_2$ またはヒドロキシルである場合、 $R^{a'}$ は、水素であり、

R^b は、水素または $-C(O)-R^{b'}$ であり、

$R^{b'}$ は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CH(R^{b''})-NH_2$ 、ピロリジニル、または $-L_b-OPO_3H_2$ であり、

$R^{b''}$ は、ヒドロキシル、フェニル、フェノリル、イミダゾリル、カルボキシル、アミノ、グアニジノ、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、またはインドリルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

L_b は、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-(CH_2)_{n_1}-$ フェニレン $-(CH_2)_{n_2}-$ から選択される二価リンカーであり、 n_1 が0または1であり、 n_2 が1または2であり、

R^c は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

X_1 は、 $C(H)$ 、 $C(F)$ 、またはNであり、

X_2 は、SまたはOであり、

X_3 は、 $C(R^{x3})$ またはNであり、

R^{x3} は、水素、メチル、またはハロゲンであり、

Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{z3} 、 $-S-R^{z3}$ 、 $-S(O)-R^{z3}$ 、または $-S(O)_2-R^{z3}$ であり、

R^{z3} は、任意に置換されているフェニル、任意に置換されている5～7員脂環族、任意に置換されている5～7員ヘテロシクリル、または任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

Z_2 が水素またはメチルである場合、 Z_1 は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではなく、

(a) Z_2 は、1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている5～7員脂環族を有する環系であって、該1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている5～7員脂環族が、

(i) 任意に置換されている5員ヘテロアリアル、または任意に置換されている6員アリアルもしくはヘテロアリアルに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 任意に置換されている9員ヘテロアリアル、または任意に置換されている10員アリアルもしくはヘテロアリアルに縮合して三環式基を形成している、環系であるか、

あるいは

(b) Z_2 は、 $L-R^e$ であり、Lは、 $-L_1-$ 、 $-V_1-L_2-$ 、または $-L_1-V_1-L_2-$ であり、

L_1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、この場合、1または2個の飽和炭素原子は、(R^f) ($R^{f'}$)によって任意に置換されており、

各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-N(R^h)$ ($R^{h'}$)、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、 $R^{f'}$ 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、または3～6員炭素環、または4～6員複素環であって、N(プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてもよい)、O、もしくはSから選択される1個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、前記複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記4～6員複素環を形成しており、

10

20

30

40

50

各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、 R^f 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、または 3～6 員炭素環、または 4～6 員複素環であって、N（プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてもよい）、O、もしくは S から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、前記複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記 4～6 員複素環を形成しており、 R^f がヒドロキシルである場合、 R^f は、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、またはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族ではなく、

R^h 及び R^h はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

V_1 は、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-N(R^g)-$ であり、

L_2 は、 $C_0 \sim 2$ アルキレン鎖であり、1 個の飽和炭素原子が、 $(R^f)(R^f')$ によって任意に置換されており、

R^g は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

(i) R^e は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるが、ただし、 R^f 及び R^f' が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではないか、

または (ii) R^e は、任意に置換されている 6 員アリール、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリール、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環は、任意に置換されている 6 員アリール、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリール、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルに任意で縮合している、環であるか、

あるいは

(c) Z_2 は、水素である)。

【請求項 2】

(a) Z_2 が、1～2 個のヘテロ原子を有する 5～7 員ヘテロシクリルまたは 5～7 員脂環族を有する環系であって、該 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～7 員ヘテロシクリルまたは 5～7 員脂環族が、

(i) 5 員ヘテロアリール、または 6 員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 9 員ヘテロアリール、または 10 員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、環系であり、

前記環系が、独立して存在する 1～3 のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6 員ヘテロアリール、6 員アリール、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ前記環系が、1 個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式 3～6 員炭素環、またはスピロ環式 4～6 員複素環で任意に置換されており、

存在する R^{z7} がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

存在する R^{z8} がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

T_2 が、 $C_1 \sim 2$ アルキレン鎖であり、

R^{z9} が、シアノ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{z7})_2$ であるか、または

10

20

30

40

50

(b) Z_2 が、 $L-R^e$ であり、

(i) R^e が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim 4$ 脂肪族で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるが、ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではないか、

または (i i) R^e が、6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環は、6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している、環であり、 R^e が、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されており、

存在する R^{z7} がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

存在する R^{z8} がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

T_2 が、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン鎖であり、

R^{z9} が、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

L が、 $-C(R^f)(R^{f'})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-C \equiv C-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-O-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-S-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2-$ 、または $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})-$ である、請求項1または請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Z_1 が、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{z3} 、 $-S-R^{z3}$ 、 $-S(O)-R^{z3}$ 、または $-S(O)_2-R^{z3}$ であり、

R^{z3} が、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される1個または複数個の R^{z4} で置換されてよく、

R^{z4} が、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z5})_2$ 、 $-C(O)R^{z6}$ 、 $-C(O)_2R^{z5}$ 、5～もしくは6員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、

存在する R^{z5} がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

存在する R^{z6} がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

Z_1 が、水素、ハロゲン、シアノ、独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、6員アリールに任意で縮合している5～7員脂環族もしくはヘテロシクリル(6員アリールに任意で縮合している前記5～7員脂環族もしくはヘテロシクリルは、独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されてい

10

20

30

40

50

る)、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、独立して選択されるもう1個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、5-もしくは6員脂環族、5-もしくは6員ヘテロシクリル、もしくは $-N(R^{z5})_2$ で任意に置換されている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族基である、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

Z_2 が、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族を有する環系であって、該1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族が、

(i) 5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 9員ヘテロアリール、または10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、
環系であり、

前記環系が、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルコキシ、 $S-C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $S-C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、またはヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ前記環系が、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されており、

存在する R^{z7} がそれぞれ独立して、水素または $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、

存在する R^{z8} がそれぞれ独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、

T_2 が、 $C_{1 \sim 2}$ アルキレン鎖であり、

R^{z9} が、シアノ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ である、請求項2～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

Z_2 が、5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリール環に縮合して二環式基を形成している、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族であり、前記環系が、請求項6で定義されるとおりに任意で置換されている、請求項6に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

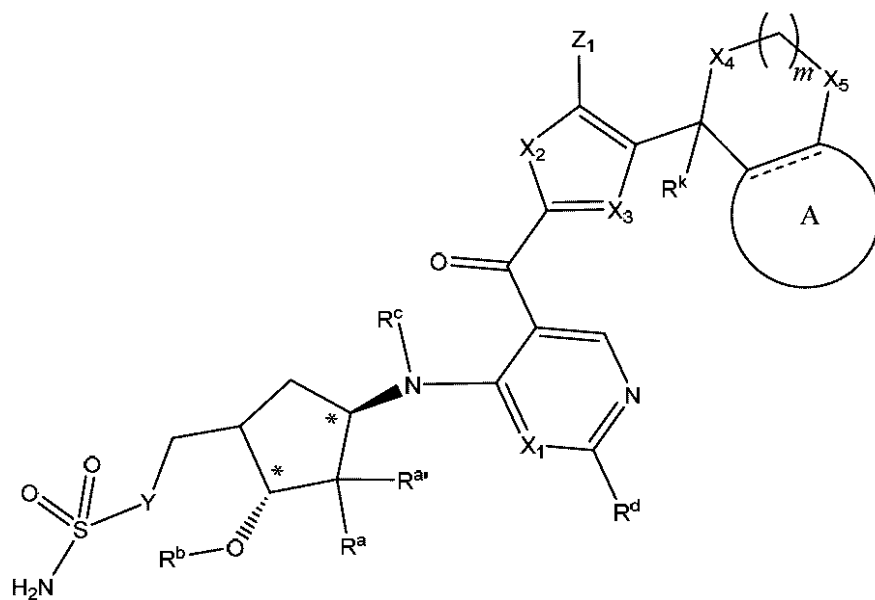
【請求項8】

Z_2 が、6員ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが1個のNまたはO原子を含有し、6員アリールまたはヘテロアリール環に縮合して二環式基を形成しており、前記環系が、請求項7で定義されるとおりに任意で置換されている、請求項7に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

前記化合物が、式(V)：

【化 2 8 3】



(V)

の化合物である、請求項6に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩（式中、

m は、0、1、または2であり、

X_4 は、S、O、またはN (R^{n4}) であり、

X_5 は、O、C(O)、またはC (R^{x5}) ($R^{x5'}$) であり、 X_4 がN (R^{n4}) またはSである場合、 X_5 は、Oではなく、

R^{n4} は、水素またはC₁～4アルキルであり、

R^{x5} は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、またはC₁～4アルキルであり、

$R^{x5'}$ は、水素、フルオロ、またはC₁～4アルキルであり、 R^{x5} がヒドロキシルである場合、 $R^{x5'}$ は、フルオロではないか、

または R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、スピロ環式3～6員炭素環、または1個のみのヘテロ原子を含むスピロ環式4～6員複素環を形成しており、前記ヘテロ原子は、O、N、またはSから選択され、

破線は、単結合または二重結合を示し、

環Aは、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁～4脂肪族、C₁～4フルオロ脂肪族、C₁～4アルコキシ、C₁～4フルオロアルコキシ、 $-S-C_{1-4}$ 脂肪族、 $-S-C_{1-4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されている縮合5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリールであり、

T_2 は、C₁～C₂アルキレン鎖であり、

R^{z9} は、シアノ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ であり、

R^k は、水素またはメチルである）。

【請求項10】

前記化合物が、式(VI)：

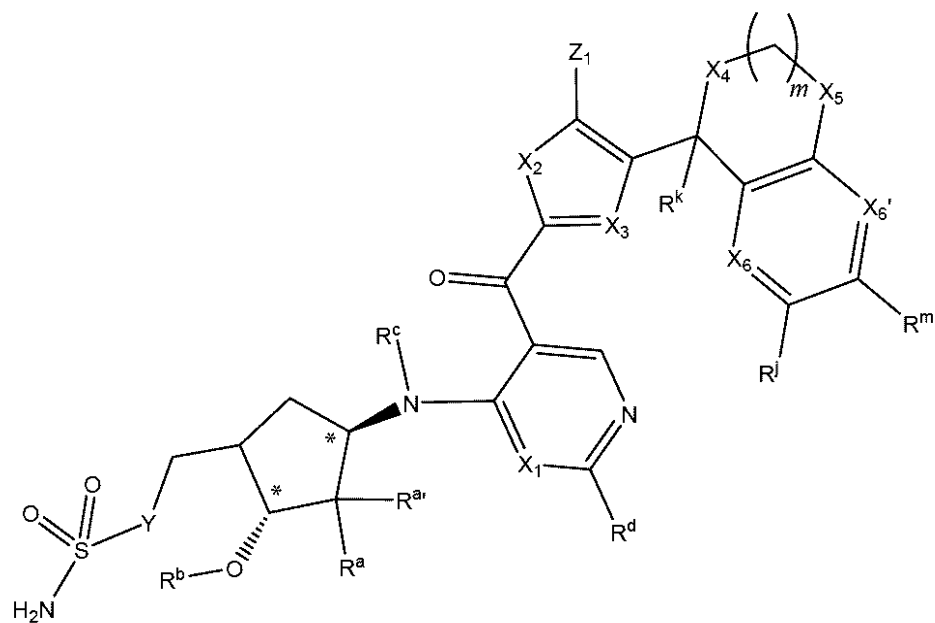
10

20

30

40

【化 2 8 4】



(VI)、

の化合物である、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩（式中、

m は、1 または 2 であり、

X_6 は、N または $C(R^{x6})$ であり、

X_6' は、N または $C(R^{x6'})$ であり、

R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 及び R^m の少なくとも 1 個は、水素である）。

【請求項 11】

m が、1 であり、

X_5 が、 CH_2 であり、

R^{n4} が、水素またはメチルであり、

R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれが独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、

R^{x6} 、 R^{x7} 、 R^j 、及び R^m の少なくとも 1 個が、水素である、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

X_4 が、O または $N(H)$ であり、

X_6 が、N または $C(H)$ であり、

X_6' が、 $C(H)$ であり、

R^m が、水素、フルオロ、またはクロロであり、

R^j が、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、または $-CF_3$ である、請求項 10 または 11 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記化合物が、式 (VIa) または (VIb)：

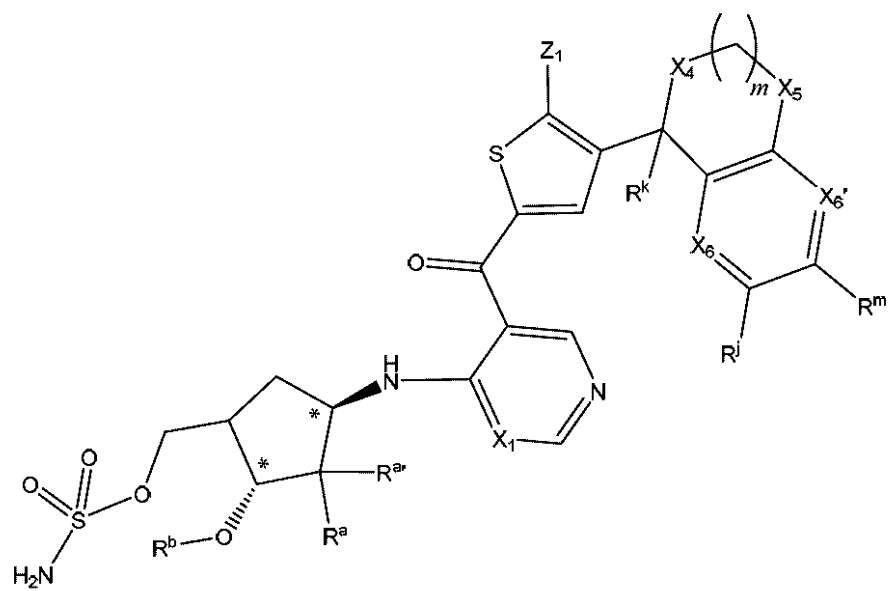
10

20

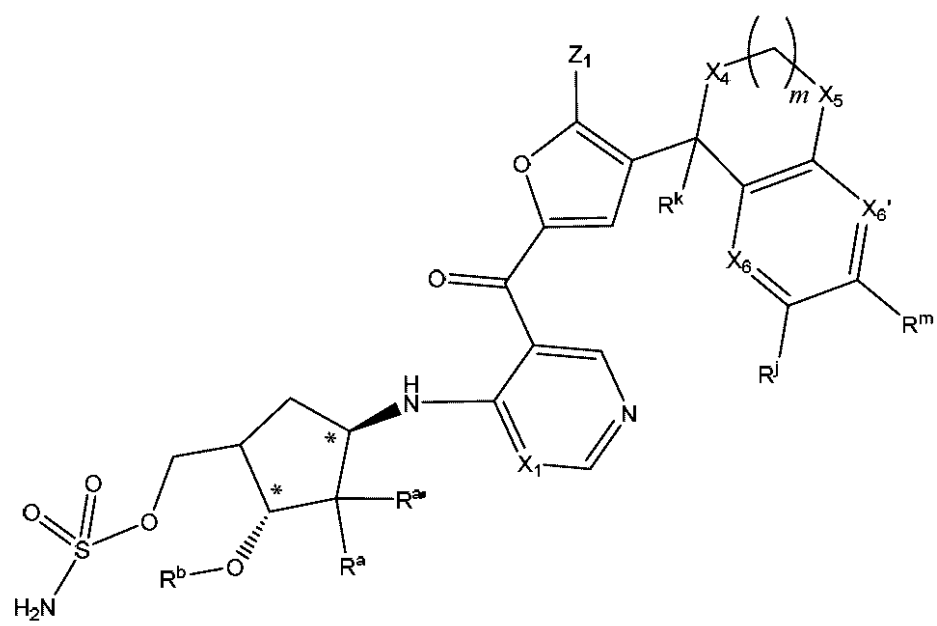
30

40

【化 2 8 5】



(V Ia)



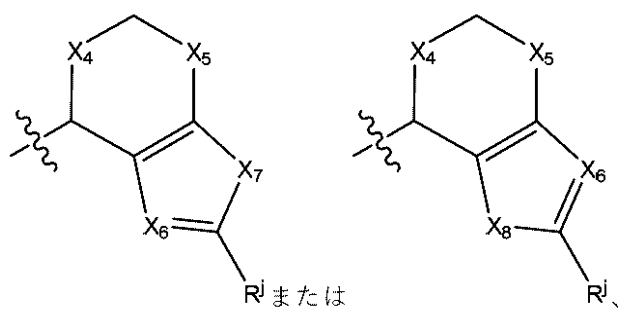
(V Ib)

の化合物である、請求項 10～12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

 Z_2 が、

【化 2 8 6】



10

20

30

40

50

であり、式中、

X_4 が、O または $N(R^{n4})$ であり、

X_5 が、 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ であり、

X_6 が、N または $C(R^{x6})$ であり、

X_7 が、O または S であり、

X_8 が、S または $N(H)$ であり、

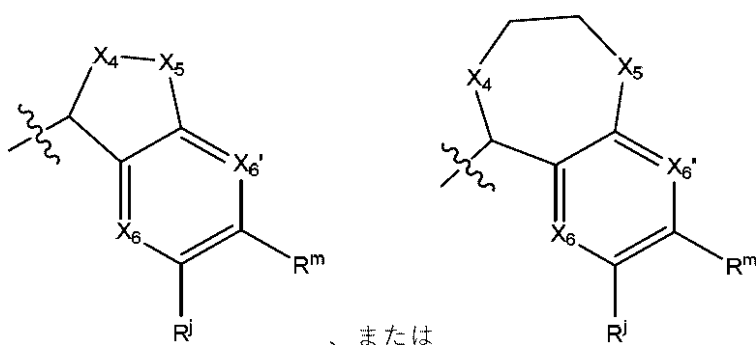
R^{x6} 及び R^j がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2N(R^{z7})_2$ 、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルである、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 15】

Z_2 が、

【化 287】



20

であり、式中、

X_4 が、O または $N(R^{n4})$ であり、

X_5 が、 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ であり、

X_6 が、N または $C(R^{x6})$ であり、

$X_{6'}$ が、N または $C(R^{x6})$ であり、

各 R^{x6} 、 R^j 、及び R^m が独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2N(R^{z7})_2$ 、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルであり、

30

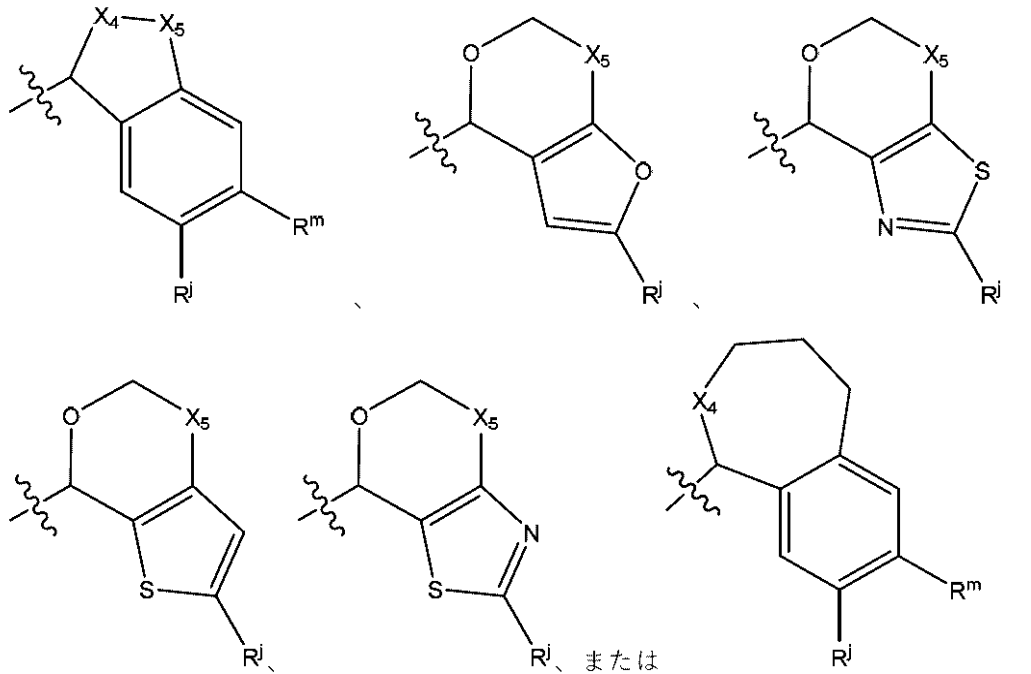
R^{x6} 、 R^j 、または R^m の少なくとも 1 個が、水素である、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 16】

Z_2 が、

【化 2 8 8】



10

20

であり、

X_5 が、 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ であり、

R^{x5} 及び $R^{x5'}$ が独立して、水素またはフルオロであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル環を形成しており、

R^j が、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、

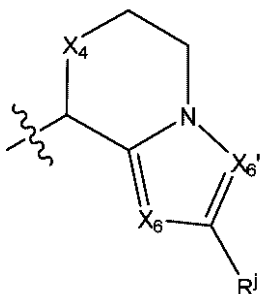
R^m が、水素、フルオロ、またはクロロである、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 17】

Z_2 が、

【化 2 8 9】



40

であり、

X_4 が、O または $N(R^{n4})$ であり、

X_6 が、N または $C(R^{x6})$ であり、

X_6' が、N または $C(R^{x6})$ であり、

R^{n4} が、水素または C_{1-4} アルキルであり、

R^{x6} または R^j のそれぞれが独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-4}

50

脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2 R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2 N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルである、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

Z_2 が $L-R^e$ である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

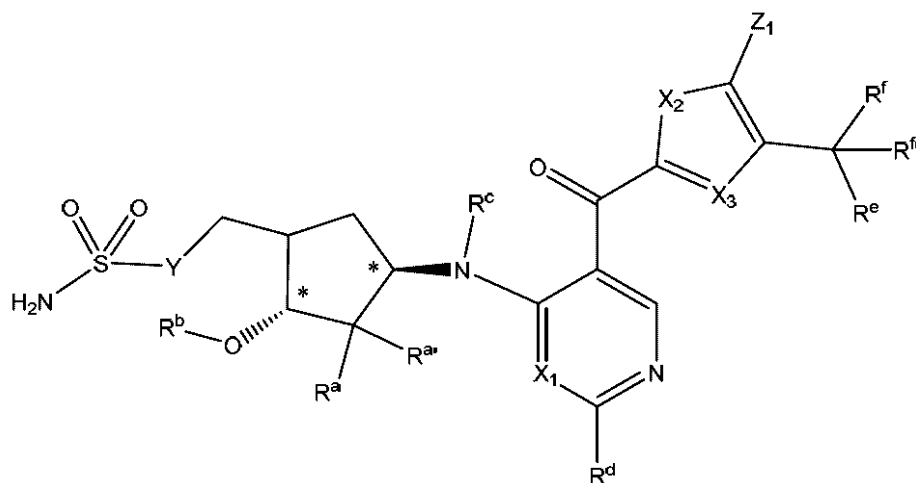
【請求項19】

L が、 $-C(R^f)(R^{f'})-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-O-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-S-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ 、または $-C(R^f)(R^{f'})-C \equiv C-$ である、請求項18に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

前記化合物が、式(VIII)：

【化290】



の化合物である、請求項18または19に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R^e が、3～7員脂環族または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環は、6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合して、かつ独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2 R^{z8}$ 、 $-C(O)_2 R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2 N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2 R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されていて、かつ1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されている、環であり、

存在する R^{z7} がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

存在する R^{z8} がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

T_2 が、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン鎖であり、

R^{z9} が、シアノ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2$

R^{z7} 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ である、請求項 18～20 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

各 R^f が独立して、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)(R^{h'})$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

各 $R^{f'}$ が独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

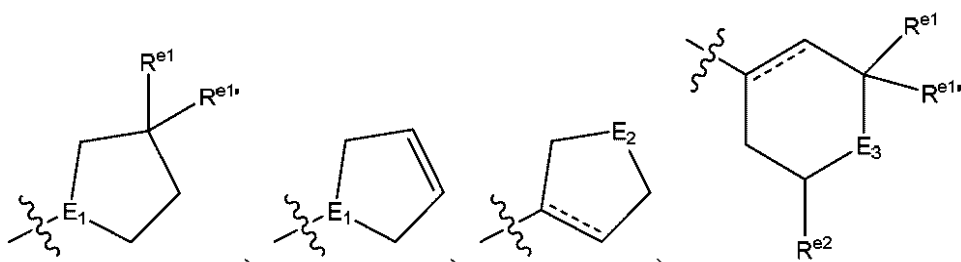
R^e が、5～7 員脂環族環または 1 個のみのヘテロ原子を有する 5～7 員ヘテロシクリルであり、前記環が、請求項 18～21 のいずれか一項で定義されるとおりに任意で置換されている、請求項 18～21 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 23】

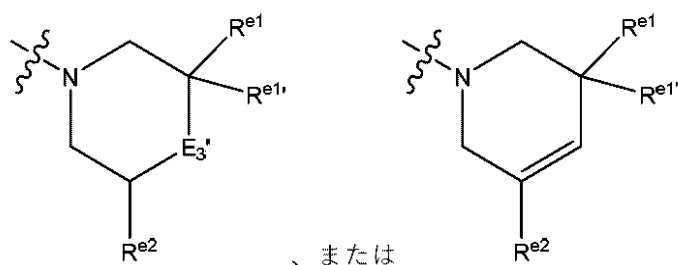
R^e が、

【化 291】



20

【化 292】



30

であり、式中、

破線が、単結合または二重結合を示し、

E_1 が、N または C(H) であり、

E_2 が、O、S、または CH_2 であり、

40

E_3 が、O、S、 $N(R^{e3})$ 、または C(H)(R^{e3}) であり、

E_3' が、O、 $N(R^{e3})$ 、または C(H)(R^{e3}) であり、

R^{e1} 及び $R^{e1'}$ がそれぞれ独立して、水素またはフルオロであり、

R^{e2} が、水素またはメチルであり、

R^{e3} が、水素またはメチルである、請求項 18～22 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^f 及び $R^{f'}$ がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、もしくはシクロプロピルであるか、または一緒になって、 $=CH_2$ を形成しており、

R^e が、6 員アリールまたは 5～6 員ヘテロアリールから選択される環であって、該環

50

は、6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、かつ独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、または3～6員脂環族もしくは4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されている、環である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

R^f が、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)(R^{h'})$ 、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、
 $R^{f'}$ が、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、それらが結合している炭素原子、 R^f 、及び $R^{f'}$ と一緒に、4～6員複素環であって、N（プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい）、O、またはSから選択される1個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記4～6員複素環を形成しており、

R^f 及び $R^{f'}$ の少なくとも1個が、少なくとも1個のヘテロ原子を含み、

R^e が、6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールから選択される環であって、該環は、6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、かつ1個または複数個のハロゲン、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、もしくは4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族で任意に置換されている、環である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

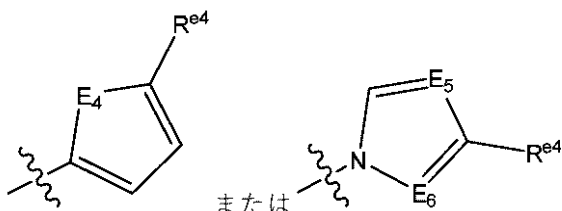
【請求項26】

R^e が、6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールから選択される環であって、該環は、独立して存在する1～3のクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C \equiv CH$ で任意に置換されている、環である、請求項18～20または24～25のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項27】

R^e が、

【化293】



であり、

E_4 が、SまたはOであり、

E_5 が、Nまたは $C(R^{e5})$ であり、

E_6 が、Nまたは $C(H)$ であり、

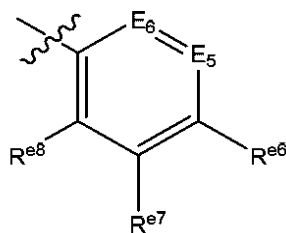
R^{e4} が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、または $-CF_3$ であり、

R^{e5} が、水素またはハロゲンである、請求項 18～20 または 24～26 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^e が、

【化 294】



10

であり、

E_5 が、N または C (R^{e5}) であり、

E_6 が、N または C (H) であり、

R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} のそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、

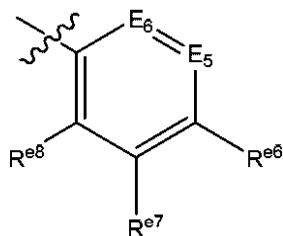
R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} の少なくとも 2 個が、水素である、請求項 18～20 または 24～26 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 29】

R^e が、

【化 295】



30

であり、

E_5 が、N または C (R^{e5}) であり、

E_6 が、N または C (H) であり、

R^{e5} が、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、

、

R^{e6} が、水素、フルオロ、またはクロロであり、

R^{e7} が、水素、フルオロ、またはクロロであり、

R^{e8} が、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、またはシアノであり、

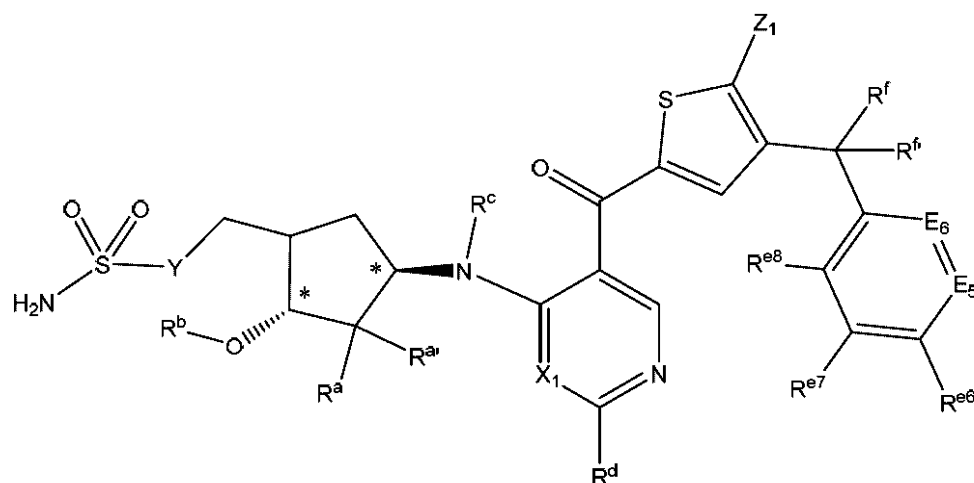
R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} の少なくとも 1 個が、水素である、請求項 18～20 または 24～26 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 30】

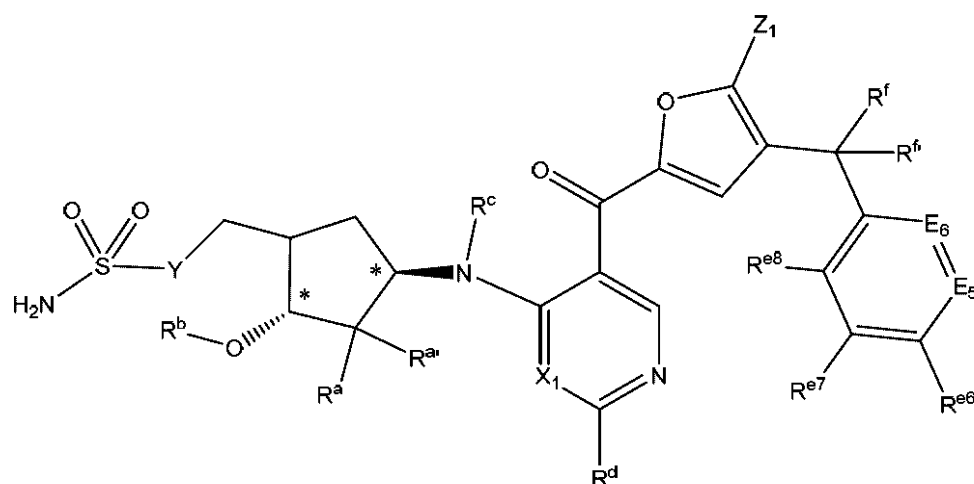
前記化合物が、式 (VII a) または (VII b) :

【化 2 9 6】



(VIII a)

10



(VIII b)

20

30

の化合物である、請求項 28 または 29 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R^e が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または 1 個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項 18 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

Z_1 が、水素、ハロゲン、シアノ、または 1 個もしくは複数個のヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-N(R^{z5})_2$ 、もしくはもう独立して選択される 1 個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

存在する R^{z5} がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

Z_1 が、水素、クロロ、またはメチルである、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

Z_2 が水素である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

50

【請求項 35】

R^b が、水素である、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

R^b が、 $-C(O)-R^{b\ x}$ であり、

R^{b\ x} が、C₁～4 アルキル、 $-CH(R^{b\ y})-NH_2$ 、ピロリジニル、または $-L_b-OPO_3H_2$ であり、

R^{b\ y} が、ヒドロキシル、フェニル、フェノリル、イミダゾリル、カルボキシル、アミノ、グアニジノ、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、またはインドリルで任意に置換されている C₁～4 アルキルであり、

L_b が、C₁～4 アルキレン、 $-(CH_2)_{n1}-$ フェニレン $-(CH_2)_{n2}-$ から選択される二価リンカーであり、n1 が 0 または 1 であり、n2 が 1 または 2 である、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

下記：

Y が、 $-O-$ である、

R^a が、水素である、

R^{a'} が、水素である、

R^c が、水素である、

X₁ が、N である、

R^d が、水素である、または

X₃ が、C(H) である

の少なくとも 1 つが当てはまる、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

前記化合物が、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2

10

20

30

40

50

50

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - フリル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル]

10

20

30

40

50

- アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2R) - 2 - (3-クロロフェニル) ピロリジン - 2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(2S) - 2-フェニルテトラヒドロフラン - 2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(2R) - 2-フェニルテトラヒドロフラン - 2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - ({5 - [4 - (3-クロロベンジル) - 5-メチル - 2-フロイル] ピリミジン - 4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - ({5 - [4 - (3-ブロモベンジル) - 5-メチル - 2-フロイル] ピリミジン - 4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3-クロロベンジル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(4-ヨード - 1H-ピラゾール - 1-イル) メチル] - 5-メチル - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2S) - 2 - (3-クロロフェニル) ピロリジン - 2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2R) - 2 - (3-クロロフェニル) ピロリジン - 2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(4-ブロモ - 1H-ピラゾール - 1-イル) メチル] - 5-メチル - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ - 4 - [(R) - (3-クロロ - 2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ - 4 - [(S) - (3-クロロ - 2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - (3-クロロベンジル) - 5 - [(2S) - テトラヒドロフラン - 2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - (3-クロロベンジル) - 5 - [(2R) - テトラヒドロフラン - 2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - {4 - [(R) - (3-クロロフェニル) (ヒド

ロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - メチル - 4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (シクロプロピル) ヒドロキシメチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (シクロプロピル) ヒドロキシメチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒドロキシ (フェニル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ヨードベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - ({ 5 - [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [5 - メチル - 4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(5 - クロロ - 2 - フリル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロ

10

20

30

40

50

ペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキセタン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキセタン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(R) - フェニルスルフィニル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(S) - フェニルスルフィニル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(5 - メチル - 4 - { (R) - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(5 - メチル - 4 - { (S) - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - エチニルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [5 - クロロ - 4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - ({ 5 - [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

{ (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - クロロ - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - フロイル]

50

ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(2-メトキシフェノキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [3- (メチルスルファニル) ベンジル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- ({5- [5- (3-ブロモベンジル) - 2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-イル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4- [(5- { [4- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(R) - ヒドロキシ (2-メトキシフェニル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(S) - ヒドロキシ (2-メトキシフェニル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(S) - (2-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(R) - (2-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4- { [5- (5-ベンジル-2-フロイル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- ({5- [(4-ベンジル-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4- [(5- { [4- (3-クロロベンジル) - 5-フルオロ-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(R) - (3-クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(S) - (3-クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (フェノキシメチル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) メチル] - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [5 - (3 - クロロベンジル) - 2 - フロイル]
ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ }
- 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ }
- 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル]
アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル]
アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - ベンジル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル]
ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - フルオロベンジル) - 2 - チエニル]
カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メ
チルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 - ブロモフェノキシ) メチル] - 2 -
チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]
メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (3 -
ヨードベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ]
シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [1 - (3 - クロロフェニル) ビニル] - 5 -
メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]
メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル]
カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル }
メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) -
1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 -
ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) -
1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 -
ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - チエニル)
(ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 -
ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - チエニル)
(ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 -
ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - チエニル]
カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル }
メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3 - メチル - 1 H - インドール -
1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 - フェニルエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - クロロ - 4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (2 - フェニルエチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - メチル - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - クロロ - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(5 - ベンジル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - ブロモ - 4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [5 - (トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチル) - 2 - フリル] メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル
 } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(3 - クロロフェノキシ) メチル] -
 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペ
 ンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(2 S)
) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ
 ジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(2 R)
) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ
 ジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - クロロ - 4 - { (R) - [3 - (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] スルフィニル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4
 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - クロロ - 4 - { (S) - [3 - (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] スルフィニル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4
 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (3 - メトキシベンジ
 ル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メ
 チルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - シアノフェノキシ) メチル] -
 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペ
 ンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - クロロ - 1 H - インドール - 1
 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 -
 ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - メトキシ - 2
 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}
 カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - (5 - ベンジル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4
 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ
 ジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - クロロフェノキシ) メチル] -
 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペ
 ンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(4 - { [4 - (トリフル
 オロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリ
 ミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - メチルフェノ
 キシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペ
 ンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - メチル - 1 H
 - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル
] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - { [5 - (5 - フェニル -
 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート
 、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル

50

) エチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ}
 - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル)
) エチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ}
 - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキ
 シ - 2 - フェニルエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ
 } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキ
 シ - 2 - フェニルエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ
 } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - メチル - 4 - (フェニ
 ルスルファニル) - 2 - チエニル} カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロ
 ペンチル} メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - { [(3 - クロロフェニル) (メチル)
 アミノ] メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 -
 ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - (4, 5 - ジベンジル - 2 - フロイル) ピリミジ
 ン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イルメ
 チル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ
 シクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキ
 シ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン
 - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキ
 シ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン
 - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - (3 - クロロベンジル) - 4 - (ヒドロ
 キシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒド
 ロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(3 - クロロフェニル) スルファニル
] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒ
 ドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4, 5 - ジベンジル - 2 - チエニル) カルボ
 ニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル
 ファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(5 - メチル - 4 - { [3 -
 (トリフルオロメチル) フェニル] スルファニル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミ
 ジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル]
 - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロ
 ペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - { [(2 - クロロフェニル) スルファニル
] メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒド
 ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(4 - ブロモ - 2 - シアノ - 1 H - ピ
 ロル - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 -
 イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (2, 5 - ジク

10

20

30

40

50

ロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5-クロロ-4- [(S) - (2, 5-ジクロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5-クロロ-4- [(1 R) - 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5-クロロ-4- [(1 S) - 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5- [(1 R) - 1- (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5- [(1 S) - 1- (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4- [(R) - (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4- [(S) - (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4- [(2 R) - 2- (3-クロロフェニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4- [(2 S) - 2- (3-クロロフェニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4- (2, 3-ジクロロベンジル) - 2-チエニル} カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4- [(2-エトキシフェノキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4- (4-クロロベンジル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({ 5- [5- (2-クロロフェニル) - 2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4- [(5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-イル) メチル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5 - ({ 4- [(3-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5 - ({ 4- [(2-ヨードフェノ

50

キシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - ベンジル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 - クロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [1 - (3 - ブロモフェニル) ビニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (2 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - シクロヘキシルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - シクロヘキシルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (6, 7 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - シアノ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3 - メチル - 1 H - ピロル - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒドロキシ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒドロキシ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(3 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [2 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(フェニルスルファニル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - シアノ - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2, 3 - ジクロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 - エチルフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1 - イル] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - シアノベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(5 - クロロ - 4 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルファニル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 - イソプロピルフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シ

10

20

30

40

50

クロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (1 H-ベンゾイミダゾ 1 - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(3 - シアノ - 1 H-ピロル - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H-ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

20

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - イソプロポキシフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - クロロ - 4 - (3 - クロロベンゾイル)

50

－2－チエニル}カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－4－{ [5－(4－ベンゾイル－2－フロイル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R)－4－[(5－{ [(2S)－2－(3－クロロフェニル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2, 3’－ピチオフェン－5’－イル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R)－4－[(5－{ [(2R)－2－(3－クロロフェニル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2, 3’－ピチオフェン－5’－イル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－4－{ [5－({4－[(5－クロロピリジン－3－イル)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R)－4－[(5－{ [5－クロロ－4－(ヒドロキシメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－({5－[5－(メトキシメチル)－2－フロイル]ピリミジン－4－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－4－({5－[(4－ベンゾイル－5－クロロ－2－チエニル)カルボニル]ピリミジン－4－イル}アミノ)－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－({5－[4－(ヒドロキシメチル)－2－フロイル]ピリミジン－4－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{ [4－(メトキシメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R)－4－[(5－{ [5－クロロ－4－(メトキシメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R)－4－[(5－{ [4－(2, 5－ジヒドロ－1H－ピロル－1－イルメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－({5－[4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－2－フロイル]ピリミジン－4－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R)－4－[(5－{ [4－({3－[(ジメチルアミノ)メチル]－1H－インドール－1－イル}メチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－4－{ [5－({4－[(ベンジルアミノ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－({5－[4－(メトキシメチル)－2－フロイル]ピリミジン－4－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－4－{ [5－({4－[(3, 3－ジフルオロピペリジン－1－イル)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－({5－[(4－{ [(3R)－3－メチルピペリジン－1－イル]メチル}－2－チエニル)カルボニル]ピリミジン－4－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [(3 S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - アセチル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - (3 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - (4 - アセチル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [2 - クロロ - 5 - (5 - フェニル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(5 - メチル - 2 - フリル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - シクロプロピルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - シクロプロピルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [5 - (フェニルスルホニル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

50

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - アセチル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(4 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジ
ヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピ
リミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

、
[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジ
ヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピ
リミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

、
[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 2 - クロロ -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カ
ルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス
ルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 2 - クロロ -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カ
ルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス
ルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H -
イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ
} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H -
イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ
} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル)
ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル)
ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H -
イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 -
イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H -
イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 -
イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒ
ドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリ
ミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒ
ドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリ
ミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(1 R)
- 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル]
- 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチル
スルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(1 S)
- 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル]
- 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチル
スルファマート、

50

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(8 R) - 2 - クロロ - 5, 5 - ジフルオロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(8 S) - 2 - クロロ - 5, 5 - ジフルオロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(7 S) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(7 R) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イ

50

ソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ]-
-2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -6, 7-ジフルオロ-3,
4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジ
ン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -6, 7-ジフルオロ-3,
4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジ
ン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-1, 2, 3,
4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-
4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-クロロ-1, 2, 3,
4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-
4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(4 S) -6, 7-ジヒドロ-4 H-
チエノ [3, 2-c] ピラン-4-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピ
リミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

、
[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(4 R) -6, 7-ジヒドロ-4 H-
チエノ [3, 2-c] ピラン-4-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピ
リミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

、
[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(8 S) -2-クロロ-
5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -2-チエニル}
カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(8 R) -2-クロロ-
5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -2-チエニル}
カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-シクロプロピル-3,
4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニ
ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
マート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-シクロプロピル-3,
4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニ
ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
マート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-3, 4-
ジヒドロ-1 H-イソチオクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミ
ジン-4-イル] アミノ} -2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマー
ト、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-クロロ-3, 4-
ジヒドロ-1 H-イソチオクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミ
ジン-4-イル] アミノ} -2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマー
ト、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 S) -1, 2, 3,
4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-
4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 R) -1, 2, 3,

10

20

30

40

50

4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1, 3-ベンゾジオキシ-4-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4H-1, 3-ベンゾジオキシ-4-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1'R)-1'H-スプロ[シクロプロパン-1, 4'-イソクロメン]-1'-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1'S)-1'H-スプロ[シクロプロパン-1, 4'-イソクロメン]-1'-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1S)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-6-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1S)-6-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-8-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-8-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-クロロ-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-8-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-クロロ-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-8-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 S) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 R) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 6, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 4, 4 - ジフルオロ - 3,

50

4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
 、
 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1S)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
 、
 [(1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(8S)-3-メチル-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(8R)-3-メチル-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(8S)-2-(トリフルオロメチル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-8-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(8R)-2-(トリフルオロメチル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-8-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-c]ピラン-4-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-c]ピラン-4-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
 、
 {(1R, 2S, 4R)-4-[(5-{5-クロロ-4-[(1R)-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-フロイル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、
 {(1R, 2S, 4R)-4-[(5-{5-クロロ-4-[(1S)-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-フロイル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジ
ドロー 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル }
カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジ
ドロー 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 -
イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジ
ドロー 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 -
イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1, 2
, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミ
ジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1, 2
, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミ
ジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ
- 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カ
ルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ
- 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カ
ルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 2 - メチル -
2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピ
リミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 2 - メチル -
2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピ
リミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(4 S)
- 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [4, 3 - d] [1, 3] チアゾール
- 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペン
チル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(4 R)
- 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [4, 3 - d] [1, 3] チアゾール
- 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペン
チル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル }
カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 2 - メチル -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル }
カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンゾアゼピン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンゾアゼピン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - シアノ - 4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - シアノ - 4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - [(1 R) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - [(1 S) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 3 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 3 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - { (1 R) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル } - 5 - メチル - 2 - チェニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - { (1 S) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル } - 5 - メチル - 2 - チェニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチルアミノアセタート

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(5 R) - 8, 8 - ジフルオロ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチル - 2 - チ

50

エニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]
メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(5S) - 8, 8-ジフルオロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] - 5-メチル-2-チ
エニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]
メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(4S) - 2-メチ
ル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-4-イル
] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチ
ルスルファマート、

10

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(4R) - 2-メチ
ル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-4-イル
] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチ
ルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(4S) - 3-メチ
ル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-4-イル
] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチ
ルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(4R) - 3-メチ
ル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-4-イル
] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチ
ルスルファマート、

20

tert-ブチル (1R) - 7-クロロ-1 - (5 - { [4 - ({ (1R, 3S, 4R)
- 3-ヒドロキシ-4 - [(スルファモイルオキシ)メチル]シクロペンチル}アミノ)
ピリミジン-5-イル]カルボニル} - 3-チエニル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン
- 2 (1H) - カルボキシラート

tert-ブチル (1S) - 7-クロロ-1 - (5 - { [4 - ({ (1R, 3S, 4R)
- 3-ヒドロキシ-4 - [(スルファモイルオキシ)メチル]シクロペンチル}アミノ)
ピリミジン-5-イル]カルボニル} - 3-チエニル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン
- 2 (1H) - カルボキシラート

30

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-1, 2, 3,
4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4
- イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-1, 2, 3,
4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4
- イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

tert-ブチル (1R) - 7-クロロ-1 - (2-クロロ-5 - { [4 - ({ (1R,
3S, 4R) - 3-ヒドロキシ-4 - [(スルファモイルオキシ)メチル]シクロペンチ
ル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル} - 3-チエニル) - 3, 4-ジヒドロ
イソキノリン-2 (1H) - カルボキシラート

40

tert-ブチル (1S) - 7-クロロ-1 - (2-クロロ-5 - { [4 - ({ (1R,
3S, 4R) - 3-ヒドロキシ-4 - [(スルファモイルオキシ)メチル]シクロペンチ
ル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル} - 3-チエニル) - 3, 4-ジヒドロ
イソキノリン-2 (1H) - カルボキシラート

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({5-メチル-4 - [(8S)
- 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1,
4] オキサジン-8-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]
アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({5-メチル-4 - [(8R)
- 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1,
4] オキサジン-8-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]
アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

50

1, 4] オキサジン-8-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

(1 S, 2 R, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2- [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S) -2-アミノ-3-メチルブタノアート

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(8 S) -2-メトキシ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(8 R) -2-メトキシ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(1 R) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(1 S) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(1 R) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(1 S) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5- [(1 R) -8-クロロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5- [(1 S) -8-クロロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -3, 4-ジヒドロ-1 H-[1, 4] オキサジノ [4, 3-a] ベンゾイミダゾール-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -3, 4-ジヒドロ-1 H-[1, 4] オキサジノ [4, 3-a] ベンゾイミダゾール-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

(1 S, 2 R, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2- [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル 3- [(ホスホノオキシ) メチル] ベンゾアート

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-エチル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリ

50

ミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(1S) - 7-エチル-3, 4-ジヒ
 ドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリ
 ミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(1R
) - 7-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル}
 カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(1S
) - 7-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル}
 カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8R
) - 2- (ピロリジン-1-イル) - 5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ [3, 4-b] ピ
 リジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シク
 ロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8S
) - 2- (ピロリジン-1-イル) - 5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ [3, 4-b] ピ
 リジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シク
 ロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(1R) - 6-クロロ-2, 3-ジヒ
 ドロ-1H-インデン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル
] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(1S) - 6-クロロ-2, 3-ジヒ
 ドロ-1H-インデン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル
] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4- ({5- [(5-ベンジル-1, 3-チアゾール-
 2-イル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロキシシクロ
 ペンチル] メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (3-メチルベンジル
) - 1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シク
 ロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2R, 3S, 4R) - 4- [(5- { [4- (3-クロロベンジル) - 5-メ
 チル-1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -
 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 4- [(5- { [4- (3-クロロベンジル) - 5-メチル-
 1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒ
 ドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2R, 3S, 4R) - 4- [(5- { [4- (3-ブromoベンジル) - 5-メ
 チル-1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -
 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(R) - (3-クロロフェニル) (ヒ
 ドロキシ) メチル] - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) ピリミ
 ジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(S) - (3-クロロフェニル) (ヒ
 ドロキシ) メチル] - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) ピリミ
 ジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項39】

前記化合物が、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(8R) - 2, 3-ジメチル-5, 6
 -ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-メ

10

20

30

40

50

チル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8S) - 2, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8R) - 2, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8S) - 2, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8R) - 2, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8S) - 2, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) - 5-メチル-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5- (ジフルオロメチル) - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルス

10

20

30

40

50

ルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S) - 2 - アミノプロパノアート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S, 3 S) - 2 - アミノ - 3 - メチルペンタノアート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル [4 - (ホスホノオキシ) フェニル] アセタート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 8 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 8 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 1】

対象においてがんを処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記組成物。

【請求項 4 2】

請求項 1 ～ 3 8 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、がんを処置するための組成物。

【請求項 4 3】

がんを処置するための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 3 8 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 4 4】

請求項 1 ～ 3 8 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための医薬組成物。

【請求項 4 5】

請求項 3 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担

10

20

30

40

50

体とを含む、医薬組成物。

【請求項 46】

対象においてがんを処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 39 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記組成物。

【請求項 47】

請求項 39 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、がんを処置するための組成物。

【請求項 48】

がんを処置するための医薬品の製造における請求項 39 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 49】

請求項 39 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための医薬組成物。

【請求項 50】

【化 2 9 7】

- I - 1 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - ブロモフェニ
 a ル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ
 ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル
 ファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3
 - ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カ
 ルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチ
 ル] メチルスルファマート、
 10
- I - 1 8 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - ブロモ
 b ピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル)
 ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル
 スルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S)
 - アミノ (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チ
 エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシ
 クロペンチル] メチルスルファマート、
 20
- I - 2 2 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - ブロモ
 b フェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン
 - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
 ートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3
 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピ
 リミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス
 ルファマート、
 30
- I - 2 4 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1,
 8 a 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チ
 エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシ
 40

【化 2 9 8】

クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 -
 {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
 キノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジ
 ン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
 マート、

10

1 - 2 4 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 -
 a ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ
 ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチ
 ルスルファマートまたは [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 -
 [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニ
 ル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシ
 シクロペンチル] メチルスルファマート、

20

1 - 2 5 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1,
 1 a 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チ
 エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシ
 クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 -
 {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
 キノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジ
 ン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
 マート、

30

1 - 2 5 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - エチニル - 3,
 2 b 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニ
 ル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロ
 ペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5

40

【化 2 9 9】

- ({ 4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 I - 2 5 [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 2 -
 3 a クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 I - 2 5 [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 3 , 4 - ジヒドロ
 4 b - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 I - 2 5 [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 -
 5 b クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
 または [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] -

【化 3 0 0】

2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

1-25 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

10

1-25 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

1-25 [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(1R)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(1S)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

20

30

1-25 [(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}カル

40

【化 3 0 1】

ボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

10

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

20

1 - 2 6 [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

30

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(8 S) - 5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシ

40

【化 3 0 2】

クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 -
 {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ
 [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ
 ジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル
 ファマート、

10

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 3,
 8 b 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニ
 ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メ
 チルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1
 S) - 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] -
 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロ
 キシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 S) - 4, 7 - ジヒドロ
 9 a - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエ
 ニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシク
 ロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5
 - ({4 - [(7 R) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラ
 ン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4
 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

1 - 2 7 {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4
 0 b - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイ
 ル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メ
 チルスルファマートまたは {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1
 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] -

40

【化 3 0 3】

5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

1-27 [(1R, 2R, 3R, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3, 4-ジ
1a ヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カ
ルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキ
シシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3R, 4
R)-4-{[5-({4-[(1S)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメ
ン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4
-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキシシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

10

1-27 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-シクロプロピ
7a ル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2
-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキ
シシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-4
- {[5-({4-[(1S)-7-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-1H
-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピ
リミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシシクロペンチル] メチルス
ルファマート、

20

30

1-28 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-7-
2b クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニ
ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロ
ペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-4-{[5
-({5-クロロ-4-[(1S)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-
イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-

40

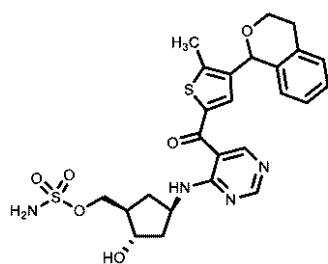
【化 3 0 4】

- イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
- 1 - 2 8 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ
5 a - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チ
エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシ
クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - 10
{[5 - ({4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b]
ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジ
ン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
マート、
- 1 - 6 a [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロロ
フェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン 20
- 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3
- クロロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピ
リミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス
ルファマート、
- 1 - 9 a [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - 30
クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ
ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル
ファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 -
[(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}
カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペン
チル] メチルスルファマート、 40

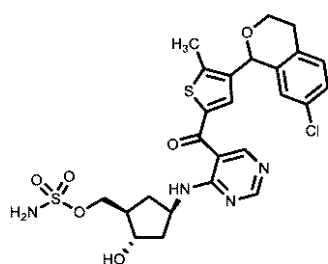
である化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

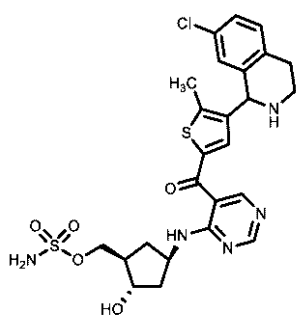
【化 4 0 1】

**I-256;**

10

**I-257;**

20

**I-263;**

30

およびその薬学的に許容される塩から選択される化合物。

【請求項 5 2】

前記化合物が、

【化 4 0 2】

[(1R,2S,4R)-4-[[5-([4-[(1S)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト;

I-256 および

[(1R,2S,4R)-4-[[5-([4-[(1R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチル スルファマト;

10

I-256a

[(1R,2S,4R)-4-[[5-([4-[(1S)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト;

I-256b

[(1R,2S,4R)-4-[[5-([4-[(1R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト;

20

ならびにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

式 I - 2 5 6 b の [(1R,2S,4R)-4-{{5-([4-[(1R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマトおよびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

21.1° ± 0.3°、22.8° ± 0.3°、20.1° ± 0.3° および 18.9° ± 0.3° の 2θ 角度にピークを有する XRPD パターンによって特徴付けられる、式 I - 2 5 6 b の [(1R,2S,4R)-4-{{5-([4-[(1R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマトの結晶形態 1 である、請求項 5 3 に記載の化合物。

30

【請求項 5 5】

【化 4 0 3】

	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート;	
I-257	および	
	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート;	10
I-257a	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート;	
	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート;	20
I-257b	[(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート;	

ならびにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

式 I - 2 5 7 b の [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートおよびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 5 5 に記載の化合物。 30

【請求項 5 7】

25.2° ± 0.3°、21.7° ± 0.3°、18.6° ± 0.3° および 14.5° ± 0.3° の 2θ 角度にピークを有する XRPD パターンによって特徴付けられる、式 I - 2 5 7 b の [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートの結晶形態 1 である、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

【化 4 0 4】

- I-263a [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート;
- I-263b [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート;

10

ならびにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

式 I-263a の [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートおよびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 5 8 に記載の化合物。

20

【請求項 6 0】

21.6 ± 0.3 °、19.5 ± 0.3 °、18.9 ± 0.3 °、27.2 ± 0.3 °、26.3 ± 0.3 °、15.1 ± 0.3 ° および 23.5 ± 0.3 ° の 2 θ 角度にピークを有する XRPD パターンによって特徴付けられる、式 I-263a の [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートの結晶形態 1 である、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

3.1 ± 0.3 °、13.0 ± 0.3 °、19.0 ± 0.3 ° および 22.0 ± 0.3 ° の 2 θ 角度にピークを有する XRPD パターンによって特徴付けられる、式 I-263a の [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートの結晶形態 2 である、請求項 5 9 に記載の化合物。

30

【請求項 6 2】

15.6 ± 0.3 °、16.2 ± 0.3 °、18.0 ± 0.3 °、19.2 ± 0.3 °、20.0 ± 0.3 °、22.3 ± 0.3 ° および 23.1 ± 0.3 ° の 2 θ 角度にピークを有する XRPD パターンによって特徴付けられる、式 I-263a の [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートの結晶形態 3 である、請求項 5 9 に記載の化合物。

40

【請求項 6 3】

式 I-263b の [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートおよびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 5 8 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

請求項 5 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 6 5】

50

がんを処置するための、請求項51～63のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項66】

がんを処置するための医薬品の製造のための請求項51～63のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項67】

がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための医薬組成物であって、請求項51～63のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、それらすべてが全体で参照によって本明細書に組み込まれる2014年7月1日出願の米国特許仮出願第62/019,756号及び2015年6月28日出願の米国特許仮出願第62/185,678号の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

低分子ユビキチン様修飾因子(SUMO)は、Ubコンジュゲーションと同様の手法で細胞タンパク質に共有結合によってコンジュゲートされるユビキチン様タンパク質(Ubl)ファミリーのメンバーである(Kerscher, O., Felberbaum, R., and Hochstrasser, M., 2006., Modification of proteins by ubiquitin and ubiquitin-like proteins., Annu Rev Cell Dev Biol. 22:159～80)。哺乳動物細胞は、3種の主なアイソフォーム、すなわちSUMO1、SUMO2、及びSUMO3を発現する。SUMO2及びSUMO3は、約95%のアミノ酸配列相同性を共有するが、SUMO1とは約45%の配列相動性を有する(Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H. P., Fukuda-Kamitani, T., and Yeh, E. T., 1998., Characterization of a second member of the sentrin family of ubiquitin-like proteins., J Biol Chem. 273(18):11349～53)。SUMOタンパク質は、タンパク質の単一のリシン残基にコンジュゲートされ得るか(モノSUMO化)、またはタンパク質にすでにコンジュゲートされている第2のSUMOタンパク質にコンジュゲートされて、SUMO鎖を形成し得る(ポリSUMO化)。内部コンセンサスSUMO修飾部位を保有するため、SUMO2/3のみが、そのような鎖を形成し得る(Tatham, M. H., Jaffray, E., Vaughan, O. A., Desterro, J. M., Bottling, C. H., Naismith, J. H., Hay, R. T., 2001., Polymeric chains of SUMO-2 and SUMO-3 are conjugated to protein substrates by SAE1/SAE2 and Ubc9., J Biol Chem. 276(38):35368～74)。追加のアイソフォームであるSUMO4は、腎臓、リンパ節、及び脾臓細胞において見出されているが、SUMO4が細胞タンパク質にコンジュゲートされ得るかどうかは知られていない。

20

30

40

【0003】

SUMO1、SUMO2、及びSUMO3は、SUMO活性化酵素(SAE)によってATP依存的に活性化される。SAEは、SAE1(SUMO活性化酵素サブユニット1)及びSAE2(UBA2)からなるヘテロ二量体である。SUMOのC末端グリシン残基をアデニル化するために、SAEは、他のE1活性化酵素と同様に、ATPを使用する

50

。第2のステップでは、チオエステル中間体が、SUMOのC末端グリシンとSAE2中のシステイン残基との間に形成される。次に、SUMOは、E1から、SUMOコンジュゲート酵素(E2)、UBC9のシステイン残基に移される。多くのE2酵素を含有するUb経路とは異なり、Ubc9は、現在のところ唯一公知である、SUMOのためのコンジュゲート酵素であり、SUMO1、SUMO2、及びSUMO3タンパク質と共に機能する。次いで、SUMOタンパク質は、直接的に、またはE3リガーゼと併せて、ターゲットタンパク質上のリシン側鎖のイプシロンアミノ基とのイソペプチド結合形成により、ターゲットタンパク質にコンジュゲートされる。PIAS(活性化シグナル伝達性転写因子タンパク質のタンパク質阻害物質)タンパク質、及びRan結合タンパク質2(RanBP2)、及びポリコム2(Pc2)を含む数種のSUMO E3リガーゼが特定されている(Johnson, E. S. and Gupta, A. A., 2001., An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins., *Cell*. 106(6): 735~44、Pichler, A., Gast, A., Seeler, J. S., Dejean, A., Melchior, F. 2002., The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity., *Cell*. 108(1): 109~20、Kagey, M. H., Melhuish, T. A., and Wotton, D., 2003., The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3., *Cell*. 113(1): 127~37)。
 細胞ターゲットに結合すると、SUMOは、基質タンパク質の機能、細胞内局在、複合体形成、及び/または安定性を調節する(Mueller, S., Hoege, C., Pyrowolakis, G., and Jentsch, S., 2001., SUMO, ubiquitin's mysterious cousin., *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2(3): 202~10)。SUMOコンジュゲーションは、SENPと呼ばれる脱SUMO化酵素の作用により可逆的であり(Hay, R. T., 2007., SUMO-specific proteases: a twist in the tail., *Trends Cell Biol*. 17(8): 370~6)、次いで、SUMOタンパク質は、追加のコンジュゲーションサイクルに関係し得る。

【0004】

SAE開始SUMOコンジュゲーションは、細胞周期調節、転写調節、細胞タンパク質ターゲティング、ゲノム完全性の維持、染色体分離、及びタンパク質安定性を含む多様な細胞プロセスの調節において主要な役割を果たしている(Hay, R. T., 2005., SUMO: a history of modification., *Mol Cell*. 18(1): 1~12、Gill, G., 2004., SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms?, *Genes Dev*. 18(17): 2046~59)。例えば、SUMOコンジュゲーションは、それを核膜孔複合体にターゲティングすることによって、RanGAP1の細胞内局在に変化をもたらす(Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., and Melchior, F., 1997., A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2., *Cell*. 88(1): 97~1070)。SUMO化は、ユビキチン化を妨害し、続いて、I κ Bの分解をブロックし、それによって、NF- κ B活性化を負に調節する(Desterro, J. M., Rodriguez, M. S., Hay, R. T., 1998., SUMO-1 modification of I κ B inhibits NF- κ B activation., *Mol Cell*. 2(2): 233~9)。SUMO化は、転写において重要な役割を果たし、抑制作用及び刺激作用の両方を示すと報告されている。調節される転写節の多くは、がん

において重要な役割を果たす。例えば、SUMO化は、p53及びHSF2などの転写因子の転写活性を刺激する(Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., Lain, S., Midgley, C. A., Lane, D. P., and Hay, R. T., 1999., SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53., EMB O J. 18 (22): 6455~61、Goodson, M. L., Hong, Y., Rogers, R., Matunis, M. J., Park-Sarge, O. K., Sarge, K. D., 2001., Sumo-1 modification regulates the DNA binding activity of heat shock transcription factor 2, a promyelocytic leukemia nuclear body associated transcription factor., J Biol Chem. 276 (21): 18513-8)。対照的に、SUMOコンジュゲーションは、LEF (Sachdev, S., Bruhn, L., Sieber, H., Pichler, A., Melchior, F., Grosschedl, R., 2001., PIASy, a nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies., Genes Dev. 15 (23): 3088~103)及びc-Myb (Bies, J., Markus, J., and Wolff, L., 2002., Covalent attachment of the SUMO-1 protein to the negative regulatory domain of the c-Myb transcription factor modifies its stability and transactivation capacity., J Biol Chem. 277 (11): 8999~9009)などの転写因子の転写活性を抑制する。したがって、SUMOコンジュゲーションは、がん細胞の生存に重要な遺伝子発現及び増殖制御経路を制御する。

【0005】

SAE経路構成要素の発現の変更が、多発性骨髄腫(Driscoll, J. J., Pelluru, D., Lefkimmatis, K., Fulciniti, M., Rabhala, R. H., Greipp, P. R., Barlogie, B., Tai, Y. T., Anderson, K. C., Shaughnessy, J. D. Jr., Annunziata, C. M., and Munshi, N. C., 2010., The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome., Blood. 115 (14): 2827~34)、及び乳がん(Chen, S. F., Gong, C., Luo, M., Yao, H. R., Zeng, Y. J., and Su, F. X., 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cancer. Chin J Cancer. 30 (9): 638~44)を含む様々ながん種において言及されている:(Moschos, S. J., Jukic, D. M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S. F., Fayewicz, S. L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R., and Becker, D., 2010., Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues., Hum Pathol. 41 (9): 1286~980)。加えて、前臨床研究は、Myc駆動がんが、SAE阻害に対して特に感受性があり得ることを示している(Kessler, J. D., Kahle, K. T., Sun, T., Meerbrey, K. L., Schlabach, M. R., Sch

mitt, E. M., Skinner, S. O., Xu, Q., Li, M. Z., Hartman, Z. C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A. C., Solimini, N. L., Bernardi, R. J., Yu, B., Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C. K., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Schiffrin, R., Shaw, C. A., Elledge, S. J., and Westbrook, T. F. 2012. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram is required for Myc-driven tumorigenesis. *Science*. 335 (6066) : 348~53、Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F. X., Rudelius, M., Laitinen, I. Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J. A., Cleveland, J. L., and Keller, U., 2014. Myc-induced SUMOylation is a therapeutic vulnerability for B-cell lymphoma. *Blood*. 124 (13) : 2081~90)。SUMOコンジュゲーションは腫瘍細胞の増殖及び生存の一因となる基本的な細胞機能を調節するため、SAEのターゲティングは、がんなどの増殖性障害を処置する一手法であり得る。

【0006】

また、SAE阻害薬は、腫瘍以外の他の疾患及び状態を処置に適用可能であり得る。例えば、SUMOは、神経変性疾患において重要な役割を果たすタンパク質を修飾する (Steffan, J. S., Agrawal, N., Pallos, J., Rockabrand, E., Trotman, L. C., Slepko, N., Illies, K., Lukacsovich, T., Zhu, Y. Z., Cattaneo, E., Pandolfi, P. P., Thompson, L. M., Marsh, J. L., 2004., SUMO modification of Huntington and Huntington's disease pathology. *Science*. 304 (5667) : 100~4)、Dorval, V. and Fraser, P. E., 2006., Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of natively unfolded proteins tau and alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 281 (15) : 9919~24、Ballatore, C., Lee, V. M., and Trojanowski, J. Q., 2007., Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 8 (9) : 663~72)。SUMO化はまた、病原性ウイルス感染症、炎症、及び心臓機能において重要な役割を果たすことが報告されている (Lee, H. R., Kim, D. J., Lee, J. M., Choi, C. Y., Ahn, B. Y., Hayward, G. S., and Ahn, J. H., 2004., Ability of the human cytomegalovirus IE1 protein to modulate sumoylation of PML correlates with its functional activities in transcriptional regulation and infectivity in cultured fibroblast cells. *J Virol*. 78 (12) : 6527~42、Liu, B. and Shuai, K., 2009., Summon SUMO to wrestle with inflammation. *Mol Cell*. 35 (6) : 731~2、Wang, J., and Schwartz, R. J., 2010. Sumoylation and regulation of cardiac gene expression. *Circ Res*. 107 (1) : 19~29)。

したがって、特に増殖性、炎症性、心臓血管、及び神経変性の障害を処置するために良好な治療特性を保有する新規のSAE阻害薬を提供することは有利である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Kerscher, O., Felberbaum, R., and Hochstrasser, M., 2006., Modification of proteins by ubiquitin and ubiquitin-like proteins., *Annu Rev Cell Dev Biol.* 22:159~80

【非特許文献2】Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H. P., Fukuda-Kamitani, T., and Yeh, E. T., 1998., Characterization of a second member of the sentrin family of ubiquitin-like proteins., *J Biol Chem.* 273(18):11349~53

【非特許文献3】Tatham, M. H., Jaffray, E., Vaughan, O. A., Desterro, J. M., Bottling, C. H., Naismith, J. H., Hay, R. T., 2001., Polymeric chains of SUMO-2 and SUMO-3 are conjugated to protein substrates by SAE1/SAE2 and Ubc9., *J Biol Chem.* 276(38):35368~74

【非特許文献4】Johnson, E. S. and Gupta, A. A., 2001., An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins., *Cell.* 106(6):735~44

【非特許文献5】Pichler, A., Gast, A., Seeler, J. S., Dejean, A., Melchior, F. 2002., The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity., *Cell.* 108(1):109~20

【非特許文献6】Kagey, M. H., Melhuish, T. A., and Wotton, D., 2003., The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3., *Cell.* 113(1):127~37

【非特許文献7】Mueller, S., Hoege, C., Pyrowolakis, G., and Jentsch, S., 2001., SUMO, ubiquitin's mysterious cousin., *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2(3):202~10

【非特許文献8】Hay, R. T., 2005., SUMO: a history of modification., *Mol Cell.* 18(1):1~12

【非特許文献9】Gill, G., 2004., SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms?, *Genes Dev.* 18(17):2046~59

【非特許文献10】Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., and Melchior, F., 1997., A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2., *Cell.* 88(1):97~1070

【非特許文献11】Desterro, J. M., Rodriguez, M. S., Hay, R. T., 1998., SUMO-1 modification of I κ B α inhibits NF- κ B activation., *Mol Cell.* 2(2):233~9

【非特許文献12】Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., La

10

20

30

40

50

in, S. , Midgley, C. A. , Lane, D. P. , and Hay, R. T. , 1999. , SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53. , EMBO J. 18 (22) : 6455~61

【非特許文献13】 Goodson, M. L. , Hong, Y. , Rogers, R. , Matunis, M. J. , Park-Sarge, O. K. , Sarge, K. D. , 2001. , Sumo-1 modification regulates the DNA binding activity of heat shock transcription factor 2, a promyelocytic leukemia nuclear body associated transcription factor. , J Biol Chem. 276 (21) : 18513-8

10

【非特許文献14】 Sachdev, S. , Bruhn, L. , Sieber, H. , Pichler, A. , Melchior, F. , Grosschedl, R. , 2001. , PIASy, a nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies. , Genes Dev. 15 (23) : 3088~103

【非特許文献15】 Bies, J. , Markus, J. , and Wolff, L. , 2002. , Covalent attachment of the SUMO-1 protein to the negative regulatory domain of the c-Myb transcription factor modifies its stability and transactivation capacity. , J Biol Chem. 277 (11) : 8999~9009

20

【非特許文献16】 Driscoll, J. J. , Pelluru, D. , Lefkimiatis, K. , Fulciniti, M. , Prabhala, R. H. , Gripp, P. R. , Barlogie, B. , Tai, Y. T. , Anderson, K. C. , Shaughnessy, J. D. Jr. , Annunziata, C. M. , and Munshi, N. C. , 2010. , The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome. , Blood. 115 (14) : 2827~34

30

【非特許文献17】 Chen, S. F. , Gong, C. , Luo, M. , Yao, H. R. , Zeng, Y. J. , and Su, F. X. , 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cancer. Chin J Cancer. 30 (9) : 638~44

【非特許文献18】 Moschos, S. J. , Jukic, D. M. , Athanassiou, C. , Bhargava, R. , . Dacic, S. , Wang, X. , Kuan, S. F. , Fayewicz, S. L. , Galambos, C. , Acquafondata, M. , Dhir, R. , and Becker, D. , 2010. , Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues. , Hum Pathol. 41 (9) : 1286~980

40

【非特許文献19】 Kessler, J. D. , Kahle, K. T. , Sun, T. , Meerbrey, K. L. , Schlabach, M. R. , Schmitt, E. M. , Skinner, S. O. , Xu, Q. , Li, M. Z. , Hartman, Z. C. , Rao, M. , Yu, P. , Dominguez-Vidana, R. , Liang, A. C. , Solimini, N. L. , Bernardi, R. J. , Yu, B. , Hsu, T. , Golding, I. , Luo, J. , Osborne, C. K. , Creighton, C. J. , Hilsenbeck, S. G. , Schiff, R. , S

50

haw, C. A. , Elledge, S. J. , and Westbrook, T. F. 2012. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram is required for Myc-driven tumorigenesis. , Science. 335 (6066) : 348 ~ 53

【非特許文献20】Hoellein, A. , Fallahi, M. , Schoeffmann, S. , Steidle, S. , Schaub, F. X. , Rudelius, M. , Laitinen, I. Nilsson, L. , Goga, A. , Peschel, C. , Nilsson, J. A. , Cleveland, J. L. , and Keller, U. , 2014. Myc-induced SUMOylation is a therapeutic vulnerability for B-cell lymphoma. , Blood. , 124 (13) : 2081 ~ 90

10

【非特許文献21】Steffan, J. S. , Agrawal, N. , Pallos, J. , Rockabrand, E. , Trotman, L. C. , Slepko, N. , Illies, K. , Lukacsovich, T. , Zhu, Y. Z. , Cattaneo, E. , Pandolfi, P. P. , Thompson, L. M. , Marsh, J. L. , 2004. , SUMO modification of Huntington and Huntington's disease pathology. , Science. , 304 (5667) : 100 ~ 4

【非特許文献22】Dorval, V. and Fraser, P. E. , 2006. , Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of natively unfolded proteins tau and alpha-synuclein. , J Biol Chem. , 281 (15) : 9919 ~ 24

20

【非特許文献23】Ballatore, C. , Lee, V. M. , and Trojanowski, J. Q. , 2007. , Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. , Nat Rev Neurosci. , 8 (9) : 663 ~ 72

【非特許文献24】Lee, H. R. , Kim, D. J. , Lee, J. M. , Choi, C. Y. , Ahn, B. Y. , Hayward, G. S. , and Ahn, J. H. , 2004. , Ability of the human cytomegalovirus IE1 protein to modulate sumoylation of PML correlates with its functional activities in transcriptional regulation and infectivity in cultured fibroblast cells. , J Virol. 78 (12) : 6527 ~ 42

30

【非特許文献25】Liu, B. and Shuai, K. , 2009. , Summon SUMO to wrestle with inflammation. , Mol Cell. , 35 (6) : 731 ~ 2, Wang, J. , and Schwartz, R. J. , 2010. Sumoylation and regulation of cardiac gene expression. Circ Res. 107 (1) : 19 ~ 29

40

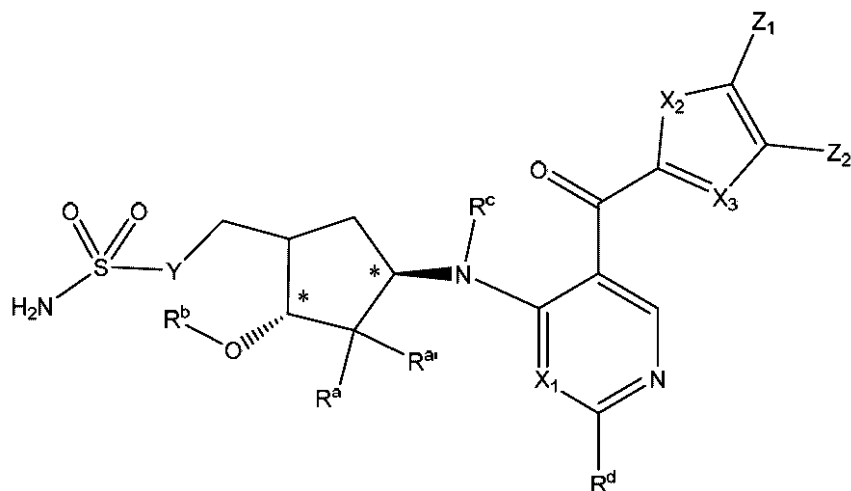
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本出願は、SAEの阻害薬であり、したがって、増殖性、炎症性、心臓血管、及び神経変性の障害を処置するために有用である化学成分を提供する。本開示の化学成分は、式(I)：

【化 1】



(1)

によって表されるものであるか、またはその薬学的に許容される塩である（式中、
 アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、
 Y は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{N}(\text{H})-$ であり、
 R^a は、水素、フルオロ、 $-\text{NH}_2$ 、またはヒドロキシルであり、
 $\text{R}^{a'}$ は、水素またはフルオロであるが、ただし、 R^a が $-\text{NH}_2$ またはヒドロキシル
 である場合、 $\text{R}^{a'}$ は水素であり、

R^b は、水素であるか、またはそれが結合している酸素と一緒に、プロドラッグを形成
 しており、

R^c は、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、

X_1 は、 $\text{C}(\text{H})$ 、 $\text{C}(\text{F})$ 、または N であり、

X_2 は、 S または O であり、

X_3 は、 $\text{C}(\text{R}^{x3})$ または N であり、

R^{x3} は、水素、メチル、またはハロゲンであり、

Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{z3} 、 $-\text{S}-\text{R}^{z3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{z3}$ 、また
 は $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{z3}$ であり、

R^{z3} は、任意に置換されているフェニル、任意に置換されている5～7員脂環族、任
 意に置換されている5～7員ヘテロシクリル、または任意に置換されている $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪
 族であり、

Z_2 が水素またはメチルでない場合、 Z_1 は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノ
 ではなく、

(a) Z_2 は、1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシ
 クリルまたは任意に置換されている5～7員脂環族を有する環系であって、該1～2個の
 ヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは任意に置換され
 ている5～7員脂環族が、

(i) 任意に置換されている5員ヘテロアリール、または任意に置換されている6員ア
 リールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 任意に置換されている9員ヘテロアリール、または任意に置換されている10
 員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、
環系であるか、または

(b) Z_2 は、 $\text{L}-\text{R}^e$ であり、 L は、 $-\text{L}_1-$ 、 $-\text{V}_1-\text{L}_2-$ 、または $-\text{L}_1-\text{V}$

$1-L_2$ であり、

L_1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、この場合、1 または 2 個の飽和炭素原子は、(R^f) ($R^{f'}$) によって任意に置換されていてよく、任意選択により、1 または 2 の不飽和度が存在し、

各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-N(R^h)$ ($R^{h'}$)、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、 $R^{f'}$ 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、または 3～6 員炭素環、または 4～6 員複素環であって、N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい)、O、もしくは S から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、
該ヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、4～6 員複素環を形成しており、

10

各 $R^{f'}$ は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、 R^f 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、または 3～6 員炭素環、または 4～6 員複素環であって、N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい)、O、もしくは S から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、該ヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している 4～6 員複素環を形成しており、 R^f がヒドロキシルである場合、 $R^{f'}$ は、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、またはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族ではなく、

20

R^h 及び $R^{h'}$ はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

V_1 は、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-N(R^g)-$ であり、

L_2 は、1 個の飽和炭素原子が (R^f) ($R^{f'}$) によって任意に置換されている $C_0 \sim 2$ アルキレン鎖であり、

R^g は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

(i) R^e は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるが、

ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではないか、

30

または (ii) R^e は、任意に置換されている 6 員アリール、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリール、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環は、第 2 の任意に置換されている 6 員アリール、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリール、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルに任意で縮合している、環であるか、または

Z_2 は、水素である)。

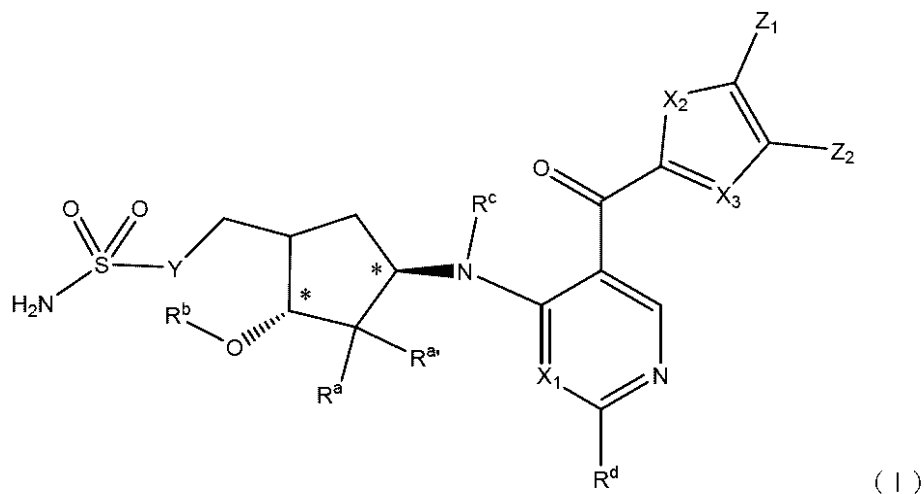
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I) :

40

【化 2 8 2】



10

の化合物または薬学的に許容される塩である化学成分(式中、

アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、

20

Y は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{N}(\text{H})-$ であり、

R^a は、水素、フルオロ、 $-\text{NH}_2$ 、またはヒドロキシルであり、

$\text{R}^{a'}$ は、水素またはフルオロであるが、ただし、 R^a が $-\text{NH}_2$ またはヒドロキシルである場合、 $\text{R}^{a'}$ は、水素であり、

R^b は、水素であるか、またはそれが結合している酸素と一緒に、プロドラッグを形成しており、

R^c は、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^d は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、

X_1 は、 $\text{C}(\text{H})$ 、 $\text{C}(\text{F})$ 、または N であり、

X_2 は、 S または O であり、

30

X_3 は、 $\text{C}(\text{R}^{\text{x}3})$ または N であり、

$\text{R}^{\text{x}3}$ は、水素、メチル、またはハロゲンであり、

Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $\text{R}^{\text{z}3}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{\text{z}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{\text{z}3}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{z}3}$ であり、

$\text{R}^{\text{z}3}$ は、任意に置換されているフェニル、任意に置換されている5～7員脂環族、任意に置換されている5～7員ヘテロシクリル、または任意に置換されている $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

Z_2 が水素またはメチルである場合、 Z_1 は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではなく、

(a) Z_2 は、1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている5～7員脂環族を有する環系であって、該1～2個のヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている5～7員脂環族は、

40

(i) 任意に置換されている5員ヘテロアリール、または任意に置換されている6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 任意に置換されている9員ヘテロアリール、または任意に置換されている10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、環系であるか、

または

(b) Z_2 は、 $\text{L}-\text{R}^e$ であり、 L は、 $-\text{L}_1-$ 、 $-\text{V}_1-\text{L}_2-$ 、または $-\text{L}_1-\text{V}$

50

$1-L_2$ であり、

L_1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、この場合、1 または 2 個の飽和炭素原子は、(R^f) ($R^{f'}$) によって任意に置換されていて、任意に、1 または 2 の不飽和度が存在し、

各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-N(R^h)$ ($R^{h'}$)、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、 $R^{f'}$ 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、または 3～6 員炭素環、または 4～6 員複素環であって、N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてもよい)、O、もしくは S から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、前記複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記 4～6 員複素環を形成しており、

各 $R^{f'}$ は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、 R^f 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、または 3～6 員炭素環、または 4～6 員複素環であって、N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてもよい)、O、もしくは S から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、前記複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記 4～6 員複素環を形成しており、 R^f がヒドロキシルである場合、 $R^{f'}$ は、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、またはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族ではなく、

R^h 及び $R^{h'}$ はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

V_1 は、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-N(R^g)-$ であり、

L_2 は、 $C_0 \sim 2$ アルキレン鎖であり、1 個の飽和炭素原子が、(R^f) ($R^{f'}$) によって任意に置換されており、

R^g は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

(i) R^e は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるが、ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではないか、

または (ii) R^e は、任意に置換されている 6 員アリール、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリール、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環は、第 2 の任意に置換されている 6 員アリール、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリール、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルに任意で縮合している、環であるか、または

(c) Z_2 は、水素である)。

(項目 2)

(a) Z_2 が、1～2 個のヘテロ原子を有する 5～7 員ヘテロシクリルまたは 5～7 員脂環族を有する環系であって、該 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～7 員ヘテロシクリルまたは 5～7 員脂環族が、

(i) 5 員ヘテロアリール、または 6 員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 9 員ヘテロアリール、または 10 員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、環系であり、

前記環系が、独立して存在する 1～3 のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R$

z^7)₂、 $-S(O)_2N(R^{z^7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z^7})_2$ 、 $-N(R^{z^7})C(O)R^{z^8}$ 、 $-N(R^{z^7})SO_2R^{z^8}$ 、 $-N(R^{z^7})C(O)OR^{z^8}$ 、 $T_2-R^{z^9}$ 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ前記環系が、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されており、

存在する R^{z^7} がそれぞれ独立して、水素または $C_{1\sim4}$ アルキルであり、

存在する R^{z^8} がそれぞれ独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキルであり、

T_2 が、 $C_{1\sim2}$ アルキレン鎖であり、

R^{z^9} が、シアノ、 $-N(R^{z^7})_2$ 、 $-OR^{z^7}$ 、 $-C(O)R^{z^8}$ 、 $-C(O)_2R^{z^7}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{z^7})_2$ であるか、または

(b) Z_2 が、 $L-R^e$ であり、

(i) R^e が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは $C_{1\sim4}$ 脂肪族で任意に置換されている $C_{1\sim4}$ 脂肪族であるが、ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではないか、

または(i i) R^e が、6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環が、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している、環であり、 R^e が、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z^7})_2$ 、 $-C(O)R^{z^8}$ 、 $-S(O)R^{z^8}$ 、 $-S(O)_2R^{z^8}$ 、 $-C(O)_2R^{z^7}$ 、 $-C(O)N(R^{z^7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z^7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z^7})_2$ 、 $-N(R^{z^7})C(O)R^{z^8}$ 、 $-N(R^{z^7})SO_2R^{z^8}$ 、 $-N(R^{z^7})C(O)OR^{z^8}$ 、 $T_2-R^{z^9}$ 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されており、

存在する R^{z^7} がそれぞれ独立して、水素または $C_{1\sim4}$ アルキルであり、

存在する R^{z^8} がそれぞれ独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキルであり、

T_2 が、 $C_{1\sim2}$ アルキレン鎖であり、

R^{z^9} が、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{z^7})_2$ 、 $-OR^{z^7}$ 、 $-C(O)R^{z^8}$ 、 $-C(O)_2R^{z^7}$ 、または $-C(O)N(R^{z^7})_2$ である、項目1に記載の化学成分。

(項目3)

L が、 $-C(R^f)(R^{f'})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-O-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-S-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2-$ 、または $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})-$ である、項目1または項目2に記載の化学成分。

(項目4)

Z_1 が、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{z^3} 、 $-S-R^{z^3}$ 、 $-S(O)-R^{z^3}$ 、または $-S(O)_2-R^{z^3}$ であり、

R^{z^3} が、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される1個または複数個の R^{z^4} で置換されていく、

R^{z^4} が、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z^5})_2$ 、 $-C(O)$

R^{z6} 、 $-C(O)_2R^{z5}$ 、5-もしくは6員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、

存在する R^{z5} がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

存在する R^{z6} がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルである、項目1～3のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目5)

Z_1 が、水素、ハロゲン、シアノ、独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、6員アリールに任意で縮合している5～7員脂環族もしくはヘテロシクリル(6員アリールに任意で縮合している前記5～7員脂環族もしくはヘテロシクリルは、独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されている)、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、独立して選択されるもう1個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、5-もしくは6員脂環族、5-もしくは6員ヘテロシクリル、もしくは $-N(R^{z5})_2$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族基である、項目4に記載の化学成分。

(項目6)

Z_2 が、

(i) 5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 9員ヘテロアリール、または10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族を有する環系であり、

前記環系が、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、またはヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ前記環系が、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されており、

存在する R^{z7} がそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

存在する R^{z8} がそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

T_2 が、 $C_1 \sim 2$ アルキレン鎖であり、

R^{z9} が、シアノ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ である、項目2～5のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目7)

Z_2 が、5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリール環に縮合して二環式基を形成している、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族であり、前記環系が、項目6で定義されるとおりに任意で置換されている、項目6に記載の化学成分。

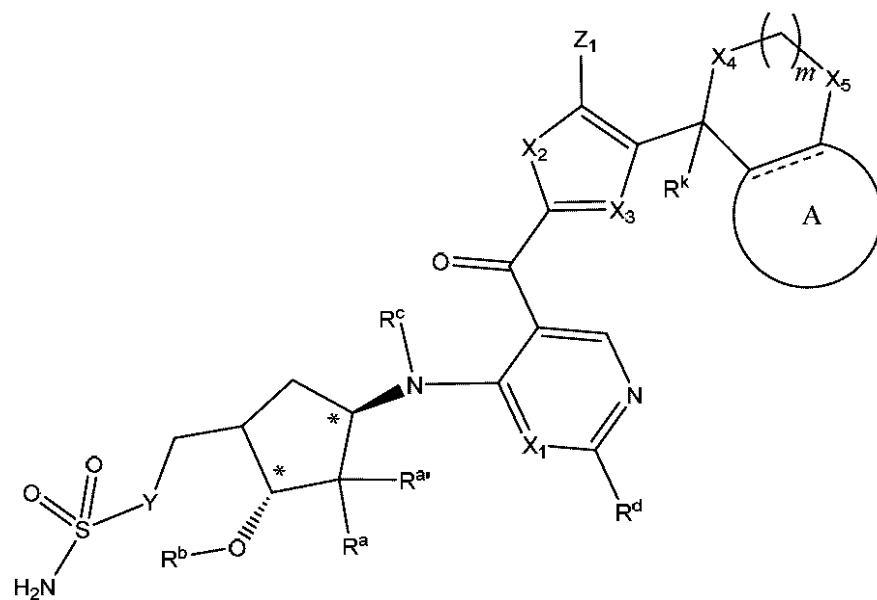
(項目8)

Z_2 が、6員ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが1個のNまたはO原子を含有し、6員アリールまたはヘテロアリール環に縮合して二環式基を形成しており、前記環系が、項目7で定義されるとおりに任意で置換されている、項目7に記載の化学成分。

(項目9)

式(V)：

【化 2 8 3】



(V)

の化合物または薬学的に許容される塩である、項目 6 に記載の化学成分（式中、

m は、0、1、または 2 であり、

X_4 は、S、O、または N (R^{n4}) であり、

X_5 は、O、C(O)、または C (R^{x5}) ($R^{x5'}$) であり、 X_4 が N (R^{n4}) または S である場合、 X_5 は、O ではなく、

R^{n4} は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^{x5} は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

$R^{x5'}$ は、水素、フルオロ、または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^{x5} がヒドロキシルである場合、 $R^{x5'}$ は、フルオロではないか、

または R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、スピロ環式 3～6 員炭素環、または 1 個のみのヘテロ原子を含むスピロ環式 4～6 員複素環を形成しており、前記ヘテロ原子は、O、N、または S から選択され、

破線は、単結合または二重結合を示し、

環 A は、独立して存在する 1～3 のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6 員ヘテロアリール、6 員アリール、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルで任意に置換されている縮合 5 員ヘテロアリール、または 6 員アリールもしくはヘテロアリールであり、

T_2 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン鎖であり、

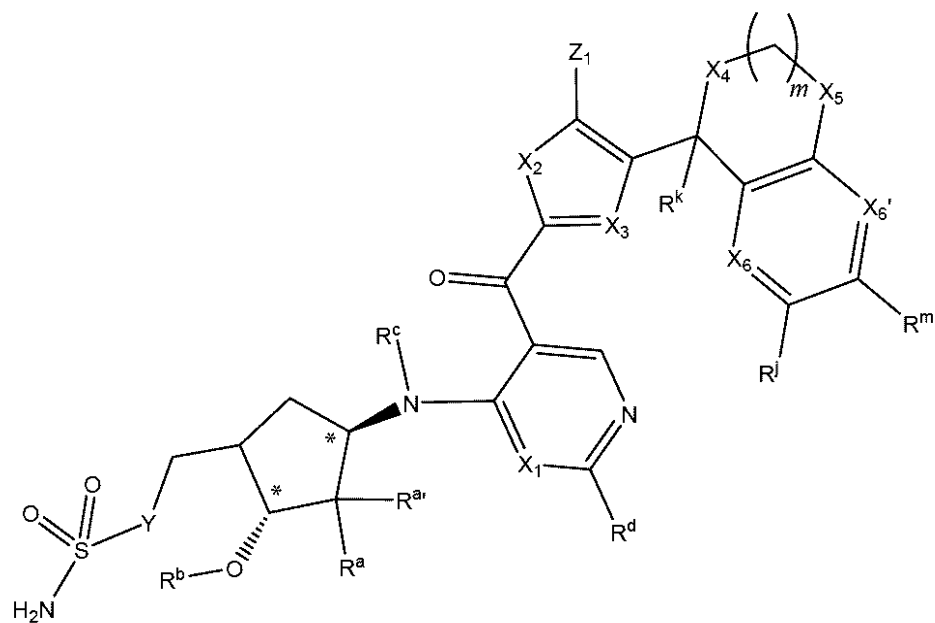
R^{z9} は、シアノ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ であり、

R^k は、水素またはメチルである。

(項目 10)

式 (VI) :

【化 2 8 4】



10

20

の化合物または薬学的に許容される塩である、項目 9 に記載の化学成分（式中、

m は、1 または 2 であり、

X_6 は、N または $C(R^{x6})$ であり、

X_6' は、N または $C(R^{x6'})$ であり、

R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 及び R^m の少なくとも 1 個は、水素である）。

30

（項目 11）

m が、1 であり、

X_5 が、 CH_2 であり、

R^{n4} が、水素またはメチルであり、

R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれが独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、

R^{x6} 、 R^{x7} 、 R^j 、及び R^m の少なくとも 1 個が、水素である、項目 10 に記載の化学成分。

（項目 12）

40

X_4 が、O または $N(H)$ であり、

X_6 が、N または $C(H)$ であり、

X_6' が、 $C(H)$ であり、

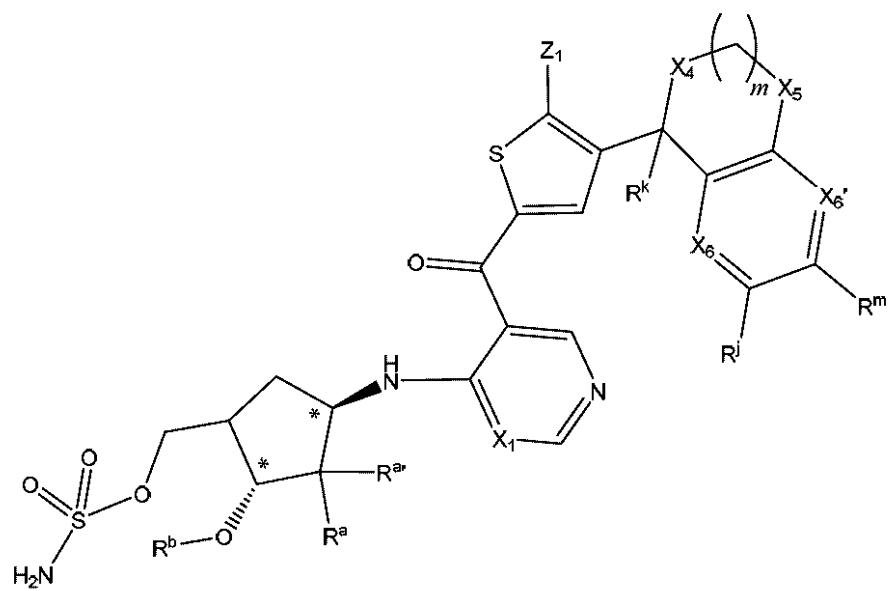
R^m が、水素、フルオロ、またはクロロであり、

R^j が、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、または $-CF_3$ である、項目 10 または 11 に記載の化学成分。

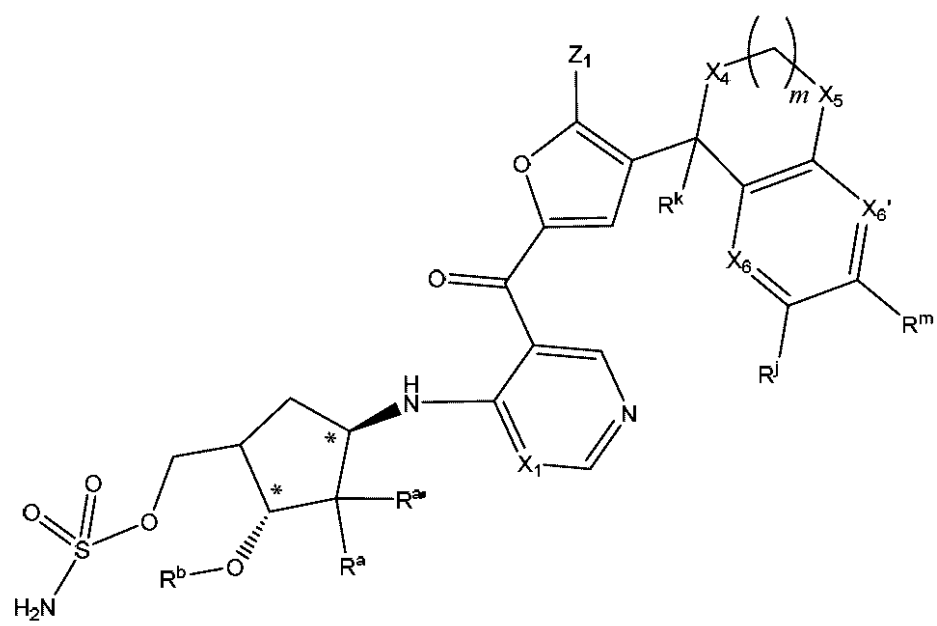
（項目 13）

式 (VI a) または (VI b)：

【化 2 8 5】



(V Ia)



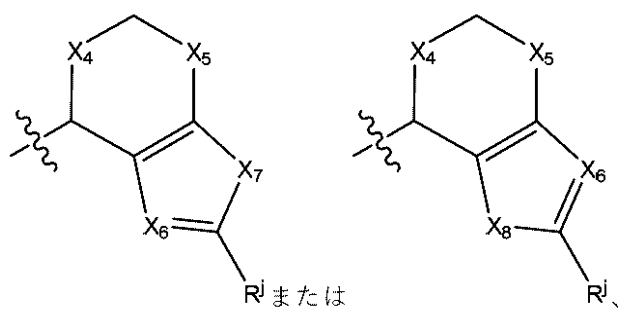
(V Ib)

の化合物または薬学的に許容される塩である、項目 10～12 のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目 14)

 Z_2 が、

【化 2 8 6】

 R^j または R^j

10

20

30

40

50

であり、式中、

X_4 が、O または $N(R^{n4})$ であり、

X_5 が、 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ であり、

X_6 が、N または $C(R^{x6})$ であり、

X_7 が、O または S であり、

X_8 が、S または $N(H)$ であり、

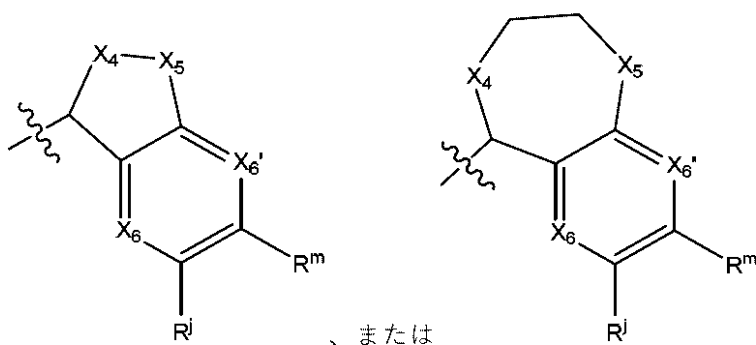
R^{x6} 及び R^j がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2N(R^{z7})_2$ 、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルである、項目 9 に記載の化学成分。

10

(項目 15)

Z_2 が、

【化 287】



20

30

であり、式中、

X_4 が、O または $N(R^{n4})$ であり、

X_5 が、 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ であり、

X_6 が、N または $C(R^{x6})$ であり、

X_6' が、N または $C(R^{x6})$ であり、

各 R^{x6} 、 R^j 、及び R^m が独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2N(R^{z7})_2$ 、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルであり、

40

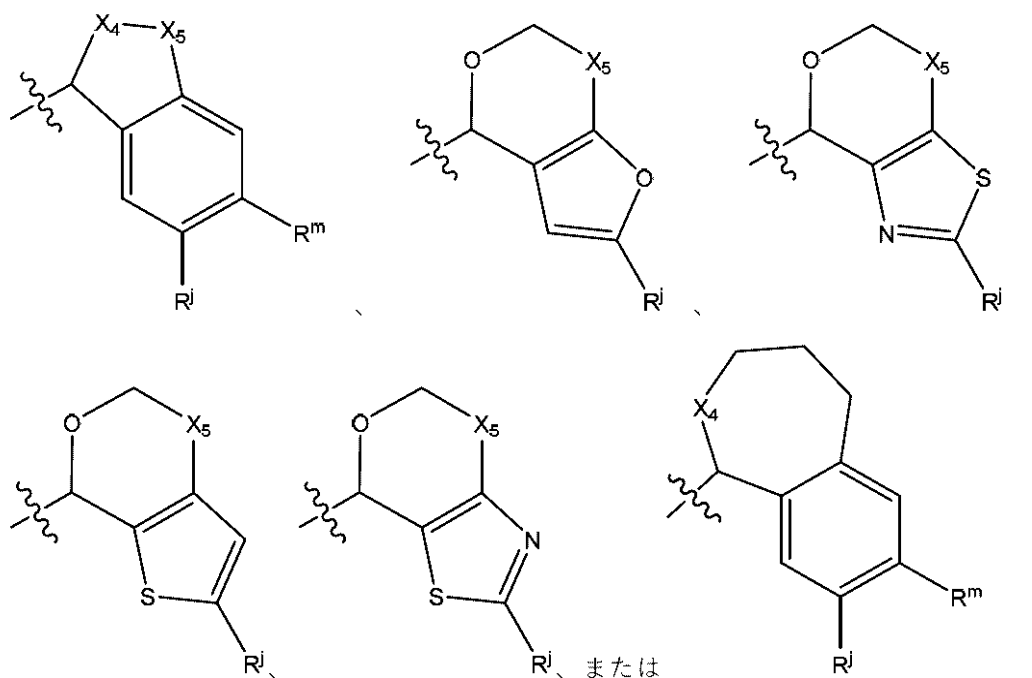
R^{x6} 、 R^j 、または R^m の少なくとも 1 個が、水素である、項目 9 に記載の化学成分

。

(項目 16)

Z_2 が、

【化 2 8 8】



10

20

であり、

X_5 が、 $C(R^{x5})(R^{x5'})$ であり、

R^{x5} 及び $R^{x5'}$ が独立して、水素またはフルオロであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル環を形成しており、

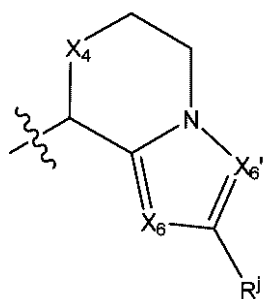
R^j が、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、

R^m が、水素、フルオロ、またはクロロである、項目 9 に記載の化学成分。

(項目 17)

Z_2 が、

【化 2 8 9】



40

であり、

X_4 が、O または $N(R^{n4})$ であり、

X_6 が、N または $C(R^{x6})$ であり、

X_6' が、N または $C(R^{x6})$ であり、

R^{n4} が、水素または C_{1-4} アルキルであり、

R^{x6} 、 R^j 、または R^m のそれぞれが独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアル

50

コキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^{\text{z}7}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{z}7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルである、項目9に記載の化学成分。

(項目18)

Z_2 が $\text{L}-\text{R}^{\text{e}}$ である、項目1～5のいずれか一項に記載の化学成分。

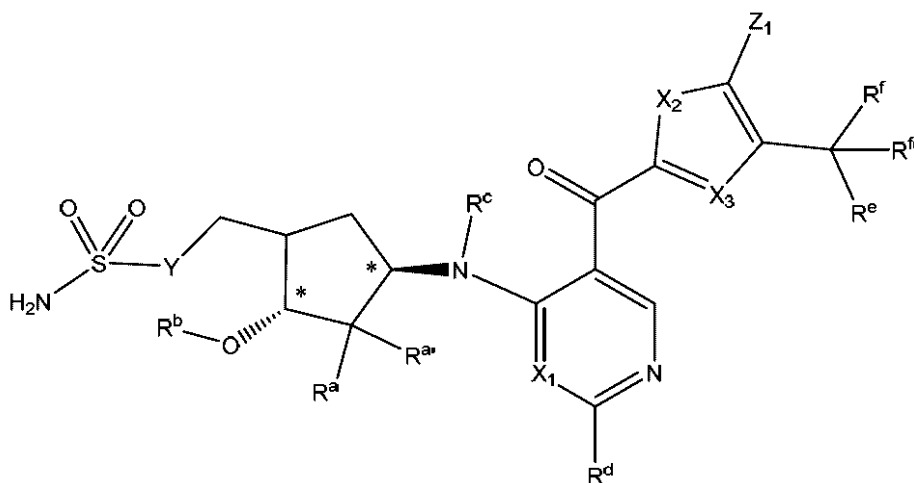
(項目19)

Lが、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{f}})(\text{R}^{\text{f}'})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{f}})(\text{R}^{\text{f}'})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{f}})(\text{R}^{\text{f}'})-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{f}})(\text{R}^{\text{f}'})-\text{N}(\text{R}^{\text{g}})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{f}})(\text{R}^{\text{f}'})-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^{\text{f}})(\text{R}^{\text{f}'})-\text{C}\equiv\text{C}-$ である、項目18に記載の化学成分。

(項目20)

式(VIII)：

【化290】



(VIII)

の化合物または薬学的に許容される塩である、項目18または19に記載の化学成分。

(項目21)

R^{e} が、3～7員脂環族または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、かつ独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_{1\sim4}$ 脂肪族、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $\text{S}-\text{C}_{1\sim4}$ 脂肪族、 $\text{S}-\text{C}_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{SO}_2\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{z}8}$ 、 $\text{T}_2-\text{R}^{\text{z}9}$ 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されていて、かつ1個の飽和炭素において、オキシ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されている、環であり、

存在する $\text{R}^{\text{z}7}$ がそれぞれ独立して、水素または $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり、

存在する $\text{R}^{\text{z}8}$ がそれぞれ独立して、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり、

T_2 が、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキレン鎖であり、

$\text{R}^{\text{z}9}$ が、シアノ、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{OR}^{\text{z}7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}7}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ である、項目18～20のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目22)

各 R^f が独立して、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)$ ($R^{h'}$)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

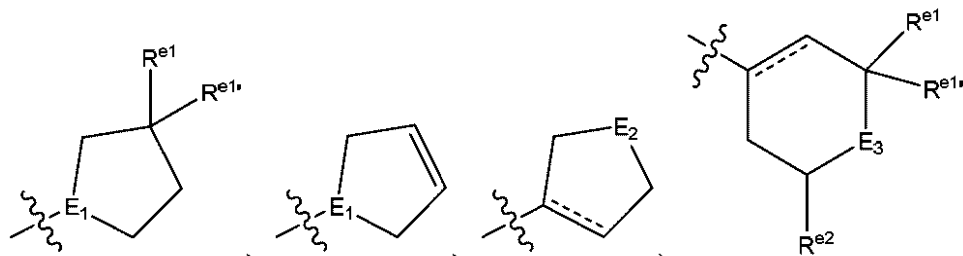
各 $R^{f'}$ が独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^e が、5～7員脂環族環または1個のみのヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルであり、前記環が、項目18～21のいずれか一項で定義されるとおりに任意で置換されている、項目18～21のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目23)

R^e が、

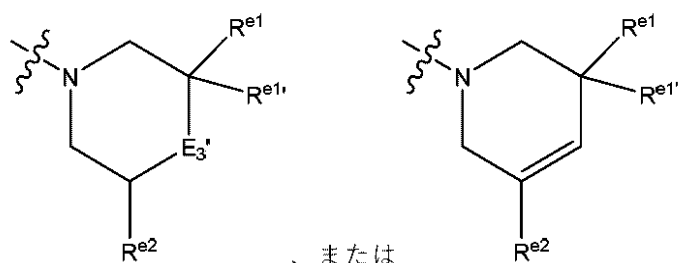
【化291】



10

20

【化292】



、または

30

であり、式中、

破線が、単結合または二重結合を示し、

E_1 が、NまたはC(H)であり、

E_2 が、O、S、または CH_2 であり、

E_3 が、O、S、 $N(R^{e3})$ 、またはC(H) (R^{e3})であり、

E_3' が、O、 $N(R^{e3})$ 、またはC(H) (R^{e3})であり、

R^{e1} 及び $R^{e1'}$ がそれぞれ独立して、水素またはフルオロであり、

R^{e2} が、水素またはメチルであり、

R^{e3} が、水素またはメチルである、項目18～22のいずれか一項に記載の化学成分

40

。

(項目24)

R^f 及び $R^{f'}$ がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、もしくはシクロプロピルであるか、または一緒になって、 $=CH_2$ を形成しており、

R^e が、6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールから選択される環であって、該環は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、かつ独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2 R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})$

50

)₂、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、または3～6員脂環族もしくは4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されている、環である、項目20に記載の化学成分。

(項目25)

R^f が、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)(R^{h'})$ 、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

$R^{f'}$ が、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、それらが結合している炭素原子、 R^f 、及び $R^{f'}$ と一緒に、4～6員複素環であって、 N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい)、 O 、または S から選択される1個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭

素に直接隣接して位置している、前記4～6員複素環を形成しており、

R^f 及び $R^{f'}$ の少なくとも1個が、少なくとも1個のヘテロ原子を含み、

R^e が、6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールから選択される環であって、該環は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、かつ1個または複数個のハロゲン、独立して

存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、もしくは4～6員ヘテロシクリルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族で任意に置換されている、環である、項目20に記載の化学成分。

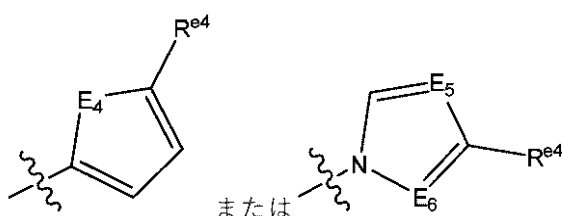
(項目26)

R^e が、6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールから選択される環であって、該環は、独立して存在する1～3のクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C \equiv CH$ で任意に置換されている、環である、項目18～20または24～25のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目27)

R^e が、

【化293】



であり、

E_4 が、 S または O であり、

E_5 が、 N または $C(R^{e5})$ であり、

E_6 が、 N または $C(H)$ であり、

R^{e4} が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、または $-CF_3$ であり、

R^{e5} が、水素またはハロゲンである、項目18～20または24～26のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目28)

R^e が、

10

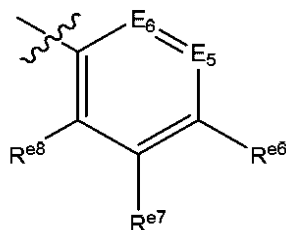
20

30

40

50

【化 2 9 4】



10

であり、

E₅ が、N または C (R^{e 5}) であり、E₆ が、N または C (H) であり、

R^{e 5}、R^{e 6}、R^{e 7}、及び R^{e 8} のそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、-OCH₃、-CF₃、または -C≡CH であり、

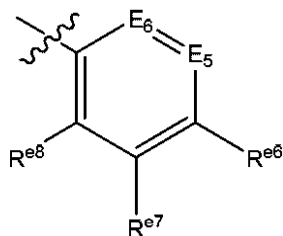
R^{e 5}、R^{e 6}、R^{e 7}、及び R^{e 8} の少なくとも 2 個が、水素である、項目 18～20 または 24～26 のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目 29)

R^e が、

【化 2 9 5】

20



30

であり、

E₅ が、N または C (R^{e 5}) であり、E₆ が、N または C (H) であり、R^{e 5} が、水素、ハロゲン、メチル、-OCH₃、-CF₃、または -C≡CH であり、

、

R^{e 6} が、水素、フルオロ、またはクロロであり、R^{e 7} が、水素、フルオロ、またはクロロであり、R^{e 8} が、水素、ハロゲン、メチル、-OCH₃、またはシアノであり、

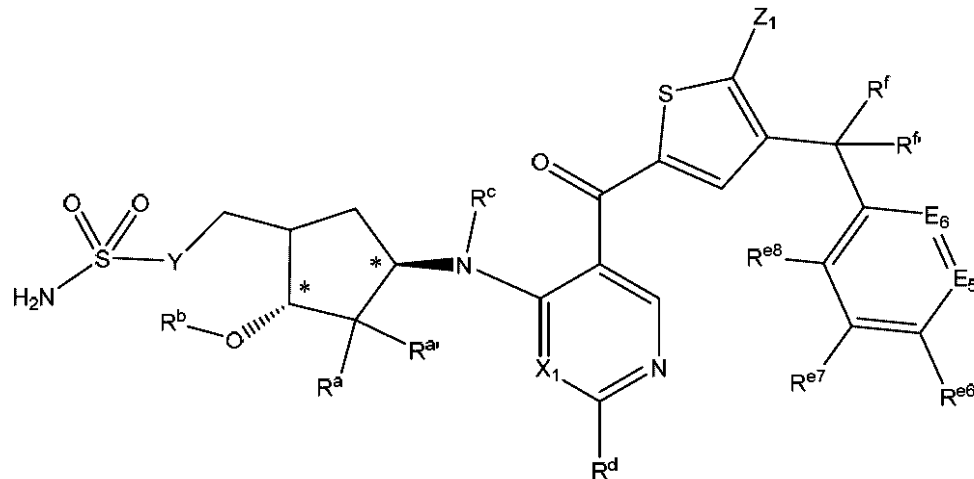
R^{e 6}、R^{e 7}、及び R^{e 8} の少なくとも 1 個が、水素である、項目 18～20 または 24～26 のいずれか一項に記載の化学成分。

40

(項目 30)

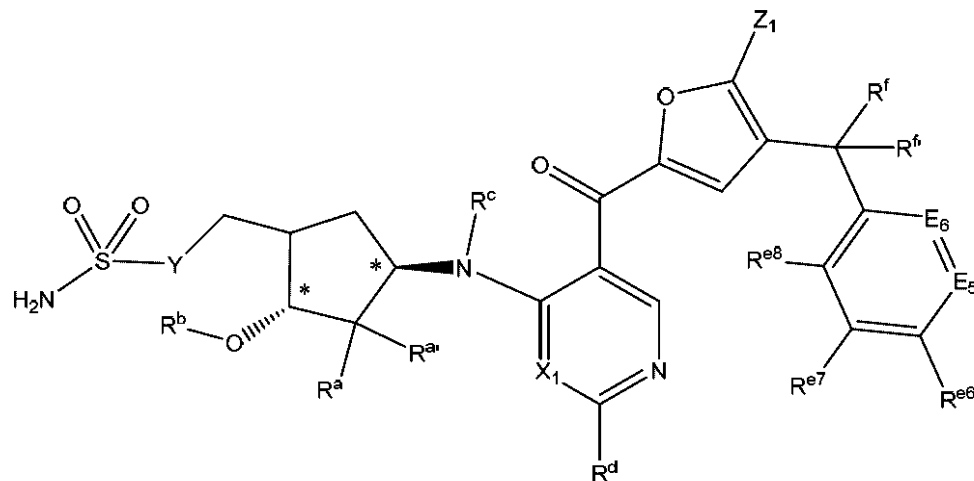
式 (V I I I a) または (V I I I b) :

【化 2 9 6】



(VIII a)

10



(VIII b)

20

30

の化合物または薬学的に許容される塩である、項目 2 8 または 2 9 に記載の化学成分。

(項目 3 1)

R^e が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、または 1 個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されている $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである、項目 1 8 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目 3 2)

Z_1 が、水素、ハロゲン、シアノ、または 1 個もしくは複数個のヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{z5})_2$ 、もしくはもう独立して選択される 1 個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されている $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

40

存在する R^{z5} がそれぞれ独立して、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである、項目 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目 3 3)

Z_1 が、水素、クロロ、またはメチルである、項目 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目 3 4)

Z_2 が水素である、項目 5 に記載の化学成分。

(項目 3 5)

R^b が、水素である、項目 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化学成分。

50

(項目 36)

R^b が、 $-C(O)-R^{bx}$ であり、

R^{bx} が、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CH(R^{by})-NH_2$ 、ピロリジニル、または $-L_b-OPO_3H_2$ であり、

R^{by} が、ヒドロキシル、フェニル、フェノリル、イミダゾリル、カルボキシル、アミノ、グアニジノ、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、またはインドリルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

L_b が、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-(CH_2)_{n1}-$ フェニレン $-(CH_2)_{n2}-$ から選択される二価リンカーであり、 $n1$ が 0 または 1 であり、 $n2$ が 1 または 2 である、項目 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化学成分。

10

(項目 37)

下記：

Y が、 $-O-$ である、

R^a が、水素である、

$R^{a'}$ が、水素である、

R^c が、水素である、

X_1 が、N である、

R^d が、水素である、または

X_3 が、 $C(H)$ である

の少なくとも 1 つが当てはまる、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化学成分

20

(項目 38)

$[(1R, 2R, 3S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(1S)-1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート$

$[(1R, 2R, 3S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(1R)-1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{5-クロロ-4-[(S)-(6-クロロピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

30

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{5-クロロ-4-[(R)-(6-クロロピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

40

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(R)-(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(S)-(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル\}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ\}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、$

$[(1R, 2S, 4R)-4-\{[5-(\{4-[(1S)-1-(3-クロロフェニル)$

50

〔(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

50

〔(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ }

50

- 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ }
 - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] ア
 ミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] ア
 ミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル
] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル
] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チ
 エニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペ
 ンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] ア
 ミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] ア
 ミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) スル
 フィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ }
 - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) スル
 フィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ }
 - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 -
 イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] ア
 ミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - (6 - クロロピリジン - 2 -
 イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] ア
 ミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル)
 - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒド
 ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル)
 - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒド
 ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェ
 ニル) ピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル]
 アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェ
 ニル) ピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル]
 アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(2 S) - 2 - フェ

ニルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(2R) - 2-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- ({5- [4- (3-クロロベンジル) - 5-メチル-2-フロイル]ピリミジン-4-イル}アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- ({5- [4- (3-ブロモベンジル) - 5-メチル-2-フロイル]ピリミジン-4-イル}アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

10

{ (1R, 2S, 4R) - 4- [(5- { [4- (3-クロロベンジル) - 5- (ヒドロキシメチル) - 2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(R) - アミノ (3-クロロフェニル)メチル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(S) - アミノ (3-クロロフェニル)メチル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

20

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)メチル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(2S) - 2- (3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(2R) - 2- (3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

30

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(R) - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(S) - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- (3-クロロベンジル) - 5- [(2S) - テトラヒドロフラン-2-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

40

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- (3-クロロベンジル) - 5- [(2R) - テトラヒドロフラン-2-イル] - 2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R) - 4- [(5- {4- [(R) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ)メチル] - 2-フロイル}ピリミジン-4-イル)アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

{ (1R, 2S, 4R) - 4- [(5- {4- [(S) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ)メチル] - 2-フロイル}ピリミジン-4-イル)アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

50

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - メチル - 4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (シクロプロピル) ヒドロキシメチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (シクロプロピル) ヒドロキシメチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 -

10

20

30

40

50

イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(4 - クロロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒドロキシ (フェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ヨードベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2R, 3R, 4R) - 4 - ({5 - [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2R, 3R, 4R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [5 - メチル - 4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(5 - クロロ - 2 - フリル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(2R) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキセタン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(2S) - 2 - (3 - ク

10

20

30

40

50

ロロフェニル) オキセタン-2-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(R) -フェニルスルフィニル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(S) -フェニルスルフィニル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [(5-メチル-4- { (R) - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル} -2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [(5-メチル-4- { (S) - [3- (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル} -2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- { [4- (3-エチニルベンジル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(6-クロロピリジン-2-イル) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- ({5- [5-クロロ-4- (3-クロロベンジル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(R) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(S) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) -4- ({5- [4- (3-クロロベンジル) -5-メチル-2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) -3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) -4- [(5- { [4- (3-ブロモベンジル) -5-クロロ-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- (3-クロロベンジル) -5- [(ジメチルアミノ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- ({5- [4- (3-クロロベンジル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(2-メトキシフェノキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [3 - (メチルスルファニル) ベンジル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [5 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 2 - チェニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒドロキシ (2 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒドロキシ (2 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (2 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (2 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - (5 - ベンジル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - ベンジル - 2 - チェニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - フルオロ - 2 - チェニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (フェノキシメチル) - 2 - チェニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チェニル } カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [5 - (3 - クロロベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

- 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(S) - (3-クロロフェニル) スルフィニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(R) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(S) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - ({5 - [(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3-フルオロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2-ブロモフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 { (1R, 2R, 3R, 4R) - 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-4 - [(5 - { [4 - (3-ヨードベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [1 - (3-クロロフェニル) ビニル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 { (1R, 2R, 3R, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3-ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(S) - (5-クロロ-2-チエニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(R) - (5-クロロ-2-チエニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、
 { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 4-ジクロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(3-メチル-1H-インドール-1-イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 1-フェニルエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマト、
 [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 1-フェ

10

20

30

40

50

ニルエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - クロロ - 4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (2 - フェニルエチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - メチル - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

10

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - エチルベンジル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - クロロ - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - ベンジル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - ブロモ - 4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(4 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - フリル] メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(3 - クロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(2 S) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(2 R) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - クロロ - 4 - { (R) - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - クロロ - 4 - { (S) - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (3 - メトキシベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - シアノフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 -

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - (5 - ベンジル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - クロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(4 - { [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - メチルフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(6 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - { [5 - (5 - フェニル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - メチル - 4 - (フェニルスルファニル) - 2 - チエニル } カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - { [(3 - クロロフェニル) (メチル) アミノ] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - (4, 5 - ジベンジル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - (3 - クロロベンジル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3 - クロロフェニル) スルファニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4, 5 - ジベンジル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(5 - メチル - 4 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルファニル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - { [(2 - クロロフェニル) スルファニル] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 - ブロモ - 2 - シアノ - 1 H - ピロル - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - (2, 5 - ジクロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - (2, 5 - ジクロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 3 - シクロプロピル - 1 - ヒドロキシプロパ - 2 - イン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 3 - シクロプロピル - 1 - ヒドロキシプロパ - 2 - イン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 - エトキシフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 - ヨードフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - ベンジル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 - クロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [1 - (3 - ブロモフェニル) ビニル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (2 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - シクロヘキシルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - シクロヘキシルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (6, 7 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(6 - シアノ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3 - メチル - 1 H - ピロル - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒドロキシ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒドロキシ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(3 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [2 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(フェニルスルファニル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - シアノ - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2, 3 - ジクロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 - エチルフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1 - イル] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - シアノベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(4 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(5 - クロロ - 4 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルファニル } - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 - イソプロピルフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - ベンゾイミダゾ 1 - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) メ

10

20

30

40

50

チル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(3 - シアノ - 1 H - ピロル - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(2 - イソプロポキシフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - クロロ - 4 - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - (3 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - クロロ - 4 - (3 - クロロベンゾイル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - (4 - ベンゾイル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2

10

20

30

40

50

- , 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビチオフエン-5'-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) -4- [(5- { [(2R) -2- (3-クロロフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビチオフエン-5'-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(5-クロロピリジン-3-イル) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) -4- [(5- { [5-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [5- (メトキシメチル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -4- ({5- [(4-ベンゾイル-5-クロロ-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [4- (ヒドロキシメチル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (メトキシメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) -4- [(5- { [5-クロロ-4- (メトキシメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) -4- [(5- { [4- (2, 5-ジヒドロ-1H-ピロル-1-イルメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1R, 2S, 4R) -4- [(5- { [4- ({3- [(ジメチルアミノ) メチル] -1H-インドール-1-イル} メチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(ベンジルアミノ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [4- (メトキシメチル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [(4- { [(3R) -3-メチルピペリジン-1-イル] メチル} -2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [(4- { [(3S) -3-メチルピペリジン-1-イル] メチル} -2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1S) -1-ヒドロキシエチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロ

キシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - アセチル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

20

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [5 - (3 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - (4 - アセチル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [2 - クロロ - 5 - (5 - フェニル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(5 - メチル - 2 - フリル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 S) - 2 - シクロプロピルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - シクロプロピルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [5 - (フェニルスルホニル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミ

50

ノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({ 5 - [(4 - アセチル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジ

50

ヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

、
[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(8S) -2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-8-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(8R) -2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-8-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1R) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1S) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1R) -7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1S) -7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1R) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1S) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1R) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1S) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(1R) -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(1S) -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2R, 3S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1R) -7-ブromo-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2R, 3S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1S) -7-ブromo-1, 2

50

, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(8 R) -2-クロロ-5, 5-ジフルオロ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(8 S) -2-クロロ-5, 5-ジフルオロ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 R) -6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

20

, [(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 S) -6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

, [(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -6-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

, [(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -6-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

, [(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(8 S) -5, 8-ジヒ

50

ドロー6H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(8 R) -5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(7 S) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-7-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(7 R) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-7-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {4- [(1 R) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {4- [(1 S) -7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 S) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {4- [(1 R) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

{ (1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {4- [(1 S) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) -4- { [5- ({4- [(1 R) -6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 6, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 S) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 2 - c] ピラン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 R) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 2 - c] ピラン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 R) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

20

30

40

50

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 S) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1' R) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソクロメン] - 1' - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1' S) - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソクロメン] - 1' - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(8 S) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(8 R) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(4 S) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(4 R

10

20

30

40

50

)-2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [3, 4-d] [1, 3] チアゾール-4-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1R) -7-クロロ-4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1S) -7-クロロ-4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1R) -7-クロロ-4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1S) -7-クロロ-4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1R) -6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1S) -6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8S) -2-メチル-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8R) -2-メチル-5, 8-ジヒドロ-6H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(1S) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(1R) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1R) -4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(1S) -4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1R) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

50

- 、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
- 、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 S) - 3 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 R) - 3 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 R) - 2 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - フロ [3, 2 - c] ピラン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 S) - 2 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - フロ [3, 2 - c] ピラン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - フロイル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒ

ドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({5-メチル-4 - [(4S) - 2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] [1, 3] チアゾール-4-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({5-メチル-4 - [(4R) - 2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] [1, 3] チアゾール-4-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-2-メチル-

50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(1 R) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(1 S) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8 S) - 2-メチル-5, 6-ジヒドロ-8 H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8 R) - 2-メチル-5, 6-ジヒドロ-8 H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 R) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 S) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 R) - 7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(1 S) - 7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(1 R) - 7-シアノ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(1 S) - 7-シアノ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(1 R) - 8-クロロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(1 S) - 8-クロロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(4 S) - 2- (トリフルオロメチル) - 6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラノ [3, 4-d] [1, 3] チアゾール-4-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(4 R

50

) - 2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [3, 4-d] [1, 3] チアゾール-4-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピラノ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピラノ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソチオクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソチオクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 5-クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 5-クロロ-2-メチル-

50

2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

、
[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピラノ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピラノ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-シアノ-4 - [(1R) - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-シアノ-4 - [(1S) - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - [(1R) - 5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5 - [(1S) - 5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 6-クロロ-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 6-クロロ-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1R, 2S, 4R) - 4 - ({5 - [(4 - { (1R) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル} - 5-メチル-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - ({5 - [(4 - { (1S) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル} - 5-メチル-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

(1S, 2R, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチルアミノアセタート

40

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(5R) - 8, 8-ジフルオロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(5S) - 8, 8-ジフルオロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル

50

] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 S) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 R) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 S) - 3 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(4 R) - 3 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

t e r t - ブチル (1 R) - 7 - クロロ - 1 - (5 - { [4 - ({ (1 R, 3 S, 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] カルボニル } - 3 - チエニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラート

20

t e r t - ブチル (1 S) - 7 - クロロ - 1 - (5 - { [4 - ({ (1 R, 3 S, 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] カルボニル } - 3 - チエニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラート

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

t e r t - ブチル (1 R) - 7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 5 - { [4 - ({ (1 R, 3 S, 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] カルボニル } - 3 - チエニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラート

t e r t - ブチル (1 S) - 7 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 5 - { [4 - ({ (1 R, 3 S, 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] カルボニル } - 3 - チエニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラート

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (

50

2 S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノアート [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(8 S) - 2 - メトキシ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(8 R) - 2 - メトキシ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - [(1 R) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({5 - [(1 S) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル 3 - [(ホスホノオキシ) メチル] ベンゾアート

40

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({5 - メチル - 4 - [(1 R) - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}

50

カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(1 S)
) - 7-メチル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル}
 カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8 R)
) - 2- (ピロリジン-1-イル) - 5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピ
 リジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シク
 ロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({5-メチル-4- [(8 S)
) - 2- (ピロリジン-1-イル) - 5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピ
 リジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シク
 ロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(1 R) - 6-クロロ-2, 3-ジヒ
 ドロ-1 H-インデン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル
] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(1 S) - 6-クロロ-2, 3-ジヒ
 ドロ-1 H-インデン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル
] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4- ({5- [(5-ベンジル-1, 3-チアゾール-
 2-イル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2, 3-ジヒドロキシシクロ
 ペンチル] メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (3-メチルベンジル)
) - 1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シク
 ロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4- [(5- { [4- (3-クロロベンジル) - 5-メ
 チル-1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -
 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4- [(5- { [4- (3-クロロベンジル) - 5-メチル-
 1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒ
 ドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 { (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4- [(5- { [4- (3-ブロモベンジル) - 5-メ
 チル-1, 3-チアゾール-2-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -
 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(R) - (3-クロロフェニル) (ヒ
 ドロキシ) メチル] - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) ピリミ
 ジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(S) - (3-クロロフェニル) (ヒ
 ドロキシ) メチル] - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) ピリミ
 ジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 またはその薬学的に許容される塩である、項目1に記載の化学成分。

(項目39)

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(8 R) - 2, 3-ジメチル-5,
 6-ジヒドロ-8 H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-
 メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシ
 シクロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(8 S) - 2, 3-ジメチル-5, 6
 -ジヒドロ-8 H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル] - 5-メ
 チル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシ
 クロペンチル] メチルスルファマート、
 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- { [5- ({4- [(8 R) - 2, 3-ジメチル-5, 6

10

20

30

40

50

ージヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-5-メ
チル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシ
クロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8S) - 2, 3-ジメチル-5, 6-
ージヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-5-メ
チル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシ
クロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8R) - 2, 3-ジメチル-5, 6-
ージヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-5-メ
チル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシ
クロペンチル]メチルスルファマート、

10

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(8S) - 2, 3-ジメチル-5, 6-
ージヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル]-5-メ
チル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシ
クロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 6-クロロ-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-
イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 6-クロロ-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-
イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

20

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 6-クロロ-1, 3-ジヒ
ドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピ
リミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

、
[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 6-クロロ-1, 3-ジヒ
ドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピ
リミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

、
[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 6-クロロ-1, 3-ジヒ
ドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピ
リミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

30

、
[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 6-クロロ-1, 3-ジヒ
ドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピ
リミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

、
{ (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキ
ノリン-1-イル)-5-メチル-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)
アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

40

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5- (ジフルオロメチル)-2-チエニル}カル
ボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルス
ルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5- (ジフルオロメチル)-2-チエニル}カル
ボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルス
ルファマート、

(1S, 2R, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒ
ドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミ

50

ジン-4-イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S) - 2 - アミノプロパノアート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S, 3 S) - 2 - アミノ-3-メチルペンタノアート、

(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル [4 - (ホスホノオキシ) フェニル] アセタート、

10

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 8-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 8-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

またはその薬学的に許容される塩である、項目1に記載の化学成分。

(項目40)

項目1～38のいずれか一項に記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

(項目41)

対象においてがんを処置する方法であって、がんを有する対象に、治療有効量の項目1～38のいずれか一項に記載の化学成分を投与することを含む、前記方法。

30

(項目42)

がんの処置において使用するための、項目1～38のいずれか一項に記載の化学成分。

(項目43)

がんを処置するための、項目1～38のいずれかに記載の化学成分の使用。

(項目44)

がんを処置するための医薬品の製造における、項目1～38のいずれかに記載の化学成分の使用。

(項目45)

40

項目1～38のいずれかに記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための医薬組成物。

(項目46)

項目39に記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

(項目47)

対象においてがんを処置する方法であって、がんを有する対象に、治療有効量の項目39に記載の化学成分を投与することを含む、前記方法。

(項目48)

がんの処置において使用するための、項目39に記載の化学成分。

(項目49)

50

がんを処置するための、項目 39 に記載の化学成分の使用。

(項目 50)

がんを処置するための医薬品の製造における項目 39 に記載の化学成分の使用。

(項目 51)

項目 39 に記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための医薬組成物。

(項目 52)

【化 297】

- I - 16 [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、 10
- I - 18 [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6-ブロモピリジン-2-イル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6-ブロモピリジン-2-イル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、 20
- I - 22 [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-ブロモフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3-ブロモフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、 30
- I - 24 [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1S) - 7-ブromo-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシ 40

【化 2 9 8】

クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 -
 {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
 キノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジ
 ン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
 マート、

10

1 - 2 4 [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 -
 a ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ
 ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチ
 ルスルファマートまたは [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 -
 [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニ
 ル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシ
 シクロペンチル] メチルスルファマート、

20

1 - 2 5 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 1,
 1 a 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チ
 エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシ
 クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 -
 {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
 キノリン - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジ
 ン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
 マート、

30

1 - 2 5 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - エチニル - 3,
 2 b 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニ
 ル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロ
 ペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5

40

【化 2 9 9】

- ({ 4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 I - 2 5 [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 2 -
 3 a クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 I - 2 5 [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 3 , 4 - ジヒドロ
 4 b - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
 I - 2 5 [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 -
 5 b クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
 または [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] -

【化 3 0 0】

2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

1-25 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

10

1-25 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

1-25 [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(1R)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({5-メチル-4-[(1S)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート、

20

30

1-25 [(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}カル

40

【化 3 0 1】

ボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

10

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

20

1 - 2 6 [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、

30

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(8 S) - 5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシ

40

【化 3 0 2】

クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 -
 {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ
 [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ
 ジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル
 ファマート、

10

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 3,
 8 b 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニ
 ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メ
 チルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1
 S) - 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] -
 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロ
 キシシクロペンチル] メチルスルファマート、

20

1 - 2 6 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 S) - 4, 7 - ジヒドロ
 9 a - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエ
 ニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシク
 ロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5
 - ({4 - [(7 R) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラ
 ン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4
 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

30

1 - 2 7 {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4
 0 b - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイ
 ル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メ
 チルスルファマートまたは {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1
 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] -

40

【化 3 0 3】

5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート、

1-27 [(1R, 2R, 3R, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3, 4-ジ
1a ヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カ
ルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキ
シシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3R, 4
R)-4-{[5-({4-[(1S)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメ
ン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4
-イル] アミノ} -3-フルオロ-2-ヒドロキシシシクロペンチル] メチル
スルファマート、

10

1-27 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-シクロプロピ
7a ル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2
-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキ
シシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-4
- {[5-({4-[(1S)-7-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-1H
-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピ
リミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシシクロペンチル] メチルス
ルファマート、

20

30

1-28 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-7-
2b クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニ
ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロ
ペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-4-{[5
-({5-クロロ-4-[(1S)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-
イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-

40

【化 3 0 4】

- イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
- 1 - 2 8 [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ
5 a - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チ
エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシ
クロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - 10
[5 - ({4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b]
ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジ
ン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ
マート、
- 1 - 6 a [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロロ
フェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン 20
- 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ
ートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3
- クロロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピ
リミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス
ルファマート、
- 1 - 9 a [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - 30
クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ
ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル
ファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 -
[(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}
カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペン
チル] メチルスルファマート、 40

である化学成分、またはその薬学的に許容される塩。

【図面の簡単な説明】

【0 0 0 9】

【図 1】化合物 I-257b 形態 1 の XRPD パターンである。

【図 2】化合物 I-263a 形態 1 の XRPD パターンである。

【図 3】化合物 I-256b 形態 1 の XRPD パターンである。

【図 4】I-263a 形態 1 での示差走査熱分析 (DSC) サーモグラムである。

【図 5】I-263a 形態 1 での熱重量分析 (TGA) サーモグラムである。

【図 6】 $500\text{ cm}^{-1} \sim 3000\text{ cm}^{-1}$ の領域のデータを含む、I-263a 形態 1 でのラマンパターンである。

【図 7】 $200\text{ cm}^{-1} \sim 1600\text{ cm}^{-1}$ の領域のデータを含む、I-263a 形態 1 でのラマンパターンである。

【図 8】I-257b 形態 1 での示差走査熱分析 (DSC) サーモグラムである。

10

【図 9】I-257b 形態 1 での熱重量分析 (TGA) サーモグラムである。

【図 10】 $500\text{ cm}^{-1} \sim 3000\text{ cm}^{-1}$ の領域のデータを含む、I-257b 形態 1 でのラマンパターンである。

【図 11】 $200\text{ cm}^{-1} \sim 1600\text{ cm}^{-1}$ の領域のデータを含む、I-257b 形態 1 でのラマンパターンである。

【図 12】I-256b 形態 1 での示差走査熱分析 (DSC) サーモグラムである。

【図 13】I-256b 形態 1 での熱重量分析 (TGA) サーモグラムである。

【図 14】化合物 I-263a 形態 2 の XRPD パターンである。

【図 15】化合物 I-263a 形態 3 の XRPD パターンである。

【図 16】I-263a 形態 3 での熱重量分析 (TGA) サーモグラムである。

20

【図 17】I-263a 形態 3 での示差走査熱分析 (DSC) サーモグラムである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本開示の化学成分は、上記式 (I) で一般に記載されるものを含み、本明細書において開示するクラス、サブクラス、及び種によってさらに例示される。本明細書に記載の各可変要素について記載される好ましいサブセットは、構造サブセットのいずれについても使用され得ることを理解されたい。本明細書において使用する場合、別段に示さない限り、次の定義が適用されることとする。

【0011】

本明細書に記載される本開示の化学成分は、上記で全体的に開示されるもの、または本明細書において開示する特定のクラス、サブクラス、及び種によって例示されるものなどの 1 個または複数個の置換基で任意に置換されていてよい。「任意に置換されている」という語句は、「置換または非置換の」という語句と互換的に使用されることを理解されたい。一般に、「置換 (置換されている)」という用語は、「任意に」という用語が先行しなくても、指定部分の水素ラジカルが規定の置換基のラジカルで置き換えられていることを意味するが、ただし、その置換は、安定しているか、または化学的に実現可能な化学成分をもたらすことを条件とする。「置換可能な」という用語は、指定の原子に関連して使用する場合、その原子に結合しているのが水素ラジカルであり、その水素原子を適切な置換基のラジカルで置き換えることができることを意味する。別段に示さない限り、「任意に置換されている」基は、その基の各置換可能な位置に置換基を有してよく、任意の所与の構造中で 1 個よりも多い位置が、規定の基から選択される 1 個よりも多い基で置換されていてよい場合、置換基は、すべての位置で、同じでも異なってもよい。本開示によって構想される置換基の組合せは、例えば、安定しているか、または化学的に実現可能な化学成分の形成をもたらすものである。

30

40

【0012】

安定な化学成分または化学的に実現可能な化学成分は、水分または他の化学的反応性条件の不在下で少なくとも 1 週間にわたって約 -80°C ~ 約 $+40^{\circ}\text{C}$ の温度で維持された場合でも化学構造が実質的に変化しないか、または患者への治療的もしくは予防的投与に有用であるために十分に長期にわたってその完全性を維持する化学成分である。

【0013】

50

「1個または複数個の置換基」という語句は、本明細書において使用する場合、利用可能な結合部位の数に基づいて想定される置換基の1個～最大数に相当する数を指すが、ただし、安定性及び化学的実現可能性の上記の条件を満たすことを条件とする。

【0014】

本明細書において使用する場合、「独立して選択される」という用語は、単一の化学成分における所与の可変要素の複数の事例について、同じまたは異なる値を選択してよいことを意味する。

【0015】

本明細書において使用する場合、「窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～7員飽和、部分不飽和、もしくは芳香族単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員部分不飽和、もしくは芳香族二環式環系」には、脂環族、複素環式、アリール、及びヘテロアリール環が含まれる。

10

【0016】

本明細書において使用する場合、「芳香族」という用語には、下記及び本明細書において全体的に記載されるアリール及びヘテロアリール基が含まれる。

【0017】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書において使用する場合、完全に飽和しているか、または1つまたは複数の不飽和ユニットを含有するが、芳香族ではない、任意に置換されている直鎖もしくは分枝C₁～₁₂炭化水素、または環式C₁～₁₂炭化水素を意味する（本明細書では、「炭素環」、「脂環族」、「シクロアルキル」、または「シクロアルケニル」とも称される）。例えば、適切な脂肪族基には、任意に置換されている直鎖、分枝、または環式アルキル、アルケニル、アルキニル基、及びそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルが含まれる。別段の指定がない限り、様々な実施形態において、脂肪族基は、1～12、1～10、1～8、1～6、1～5、1～4、1～3、または1～2の炭素原子を有する。

20

【0018】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルキル」という用語は、1～12、1～10、1～8、1～6、1～5、1～4、1～3、または1～2の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を指す。

30

【0019】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の二重結合を有し、かつ2～12、2～10、2～8、2～6、2～5、2～4、または2～3の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0020】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の三重結合を有し、かつ2～12、2～10、2～8、2～6、2～5、2～4、または2～3の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

40

【0021】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「脂環族」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語は、3～約14個の環炭素原子を有する任意に置換されている飽和または部分不飽和環式脂肪族環系を指す。一部の実施形態では、脂環族基は、3～8または3～6の環炭素原子を有する任意に置換されている単環式炭化水素である。脂環族基には、任意に置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルが含まれるが、これらに限定されない。「脂環族」、「炭素環」、「

50

カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語には、6～12、6～10、または6～8の環炭素原子を有し、二環式系中の任意の個々の環が3～8の環炭素原子を有する任意に置換されている架橋または縮合二環式環も含まれる。

【0022】

「シクロアルキル」という用語は、約3～約10個の環炭素原子の任意に置換されている飽和環系を指す。例示的な単環式シクロアルキル環には、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が含まれる。

【0023】

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有し、かつ約3～約10個の炭素原子を有する任意に置換されている非芳香族単環式または多環式環系を指す。例示的な単環式シクロアルケニル環には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルが含まれる。

10

【0024】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルコキシ」という用語は、場合によって1個または複数個のハロゲン原子で置換されている脂肪族、アルキル、アルケニル、またはアルコキシ基を指す。本明細書において使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、全フッ素置換脂肪族基を含む、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族を指す。フルオロ脂肪族基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2-トリフルオロエチル、1, 2, 2-トリフルオロエチル、及びペンタフルオロエチルが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0025】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の1つまたは複数を指す（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態の、任意の塩基性窒素の第四級化形態または、複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリル中においてなど)、NH(ピロリジニル中においてなど)、もしくはNR⁺(N-置換ピロリジニル中においてなど)を含む)。

【0026】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アリール」及び「アル(ar)-」という用語、例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」は、1～3個の芳香環を含む任意に置換されているC_{6~14}芳香族炭化水素部分を指す。少なくとも1つの実施形態では、アリール基は、C_{6~10}アリール基である。アリール基には、任意に置換されているフェニル、ナフチル、またはアントラセニルが含まれるが、これらに限定されない。「アリール」及び「アル(ar)-」という用語には、本明細書において使用する場合、アリール環が1個または複数個の脂環族環に縮合して、任意に置換されている環式構造、例えば、テトラヒドロナフチル、インデニル、またはインダニル環を形成している基も含まれる。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール環」、及び「芳香環」という用語と互換的に使用され得る。

30

【0027】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、そのいずれかが独立して任意に置換されている、アルキル基に共有結合により結合したアリール基を含む。少なくとも1つの実施形態では、アラルキル基は、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含むがそれらに限定されないC_{6~10}アリールC_{1~6}アルキルである。

40

【0028】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル(heteroar)-」という用語、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」は、5～14の環原子、例えば、5、6、9、または10の環原子を有し、環式アレイにおいて共有される6、10、または14のπ電子を有し、かつ炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基は、単環式、

50

二環式、三環式、または多環式、例えば単環式、二環式、または三環式、例えば、単環式または二環式であってよい。「ヘテロアル」成分に関連して、「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態、及び塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。例えば、ヘテロアリーの窒素原子は、塩基性窒素原子であってよく、対応するN-オキシドに任意で酸化されていてもよい。ヘテロアリーが、ヒドロキシ基によって置換されている場合、これは、その対応する互変異性体も含む。「ヘテロアリー」及び「ヘテロアルー」という用語には、本明細書において使用する場合、ヘテロ芳香環が1個または複数個のアリー、脂環族、またはヘテロ脂環族環に縮合している基も含まれる。ヘテロアリー基の非限定的例には、チエニル、フラニル、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、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジニ-3(4H)-オンが含まれる。「ヘテロアリー」という用語は、いずれの用語は、任意に置換されている環を含む「ヘテロアリー環」、「ヘテロアリー基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用されてよい。「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアリーによって置換されているアルキル基を指し、この場合、アルキル及びヘテロアリー部分は独立して、任意に置換されている。

【0029】

本明細書において使用する場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は、互換的に使用され、飽和または部分不飽和であり、炭素原子に加えて、上記で定義したとおりの1個または複数個、例えば1~4個のヘテロ原子を有する安定な3~8員単環式または7~10員二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関連して使用する場合、「窒素」という用語は、置換窒素を含む。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0~3のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和環では、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおいてのとおり)、N-H(ピロリジニルにおいてのとおり)、またはNR⁺(N-置換ピロリジニルにおいてのとおり)であってよい。

【0030】

複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基に結合していてよく、環原子のいずれも、任意に置換されていてよい。そのような飽和または部分不飽和複素環式ラジカルの例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキソアゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びチアモルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、例えば、単環式、二環式、または三環式、例えば、単環式または二環式であってよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指し、この場合、アルキル及びヘテロシクリル部分は独立して、任意に置換されている。加えて、複素環式環には、複素環式環が1個または複数個のアリー環に縮合されている基も含まれる。

【0031】

本明細書において使用する場合、「部分不飽和」という用語は、環原子間に少なくとも1個の二重または三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、不飽和の多数の部位を有する環を包含することが意図するが、本明細書において定義しているとおり、芳香族(例えば、アリールまたはヘテロアリール)部分を含むことは意図しない。

【0032】

10

20

30

40

50

「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ である（式中、 n は、正の整数、例えば、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2、または2～3である）。任意に置換されているアルキレン鎖は、1個または複数個のメチレン水素原子が置換基で任意に置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について下記に記載するものが含まれ、本明細書において記載するものも含まれる。アルキレン基の2個の置換基が一緒になって、環系を形成してもよいことを理解されたい。ある特定の実施形態では、2個の置換基は一緒になって、3～7員環を形成し得る。置換基は、同じまたは異なる原子上に存在し得る。

【0033】

10

アルキレン鎖は、官能基によって任意に中断されていてもよい。、内部メチレンユニットが官能基によって中断されている場合に、アルキレン鎖は官能基によって「中断」されている。適切な「中断官能基」の例は、本明細書及び特許請求の範囲に記載されており、それには、アルキレン鎖中の炭素間の二重及び／または三重結合が含まれる。

【0034】

明瞭化を目的として、例えば、上記のアルキレン鎖リンカーを含む本明細書に記載の二価基はすべて左から右へと読み取り、それに対応して、可変要素が出現する式または構造は左から右へ読み取ることを意図している。

【0035】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキル及びヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、1個または複数個の置換基を含有してよく、したがって、「任意に置換されて」よい。上記及び本明細書において定義される置換基に加えて、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、一般に、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^+$ 、 $-C(R^+)=C(R^+)_2$ 、 $-C^{\circ}C-R^+$ 、 $-OR^+$ 、 $-SR^{\circ}$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-SO_2R^{\circ}$ 、 $-SO_3R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^+$ 、 $-NR^+C(S)R^+$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(S)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-R^{\circ}$ 、 $-NR^+CO_2R^+$ 、 $-NR^+SO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-O-C(O)R^+$ 、 $-O-CO_2R^+$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(S)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)-C(O)R^+$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)N(R^+)-OR^+$ 、 $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-OR^+$ 、 $-N(R^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$ 、 $-C(R^{\circ})=N-OR^+$ 、 $-P(O)(R^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^+)_2$ 、 $-O-P(O)-OR^+$ 、及び $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ も包含し、かつ一般にそれらから選択され、式中、 R^+ は独立して、水素、または任意に置換されている脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環族、もしくはヘテロシクリル基であるか、または独立して存在する2つの R^+ は、それらの介在原子（複数可）と一緒に、任意に置換されている5～7員アリール、ヘテロアリール、脂環族、またはヘテロシクリルを形成している。各 R° は独立して、任意に置換されている脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環族、またはヘテロシクリル基である。

20

30

40

【0036】

脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環式もしくは複素環式環は、1個または複数個の置換基を含有してよく、したがって、「任意に置換されて」よい。上記及び本明細書において別段に定義されていない限り、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環式もしくは複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記で列挙したものから選択され、加えて、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^*)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R^{\circ}$ 、 $=N-NHSO_2R^{\circ}$ 、または $=N-R^*$ を包含し、式中、 R°

50

は、上記で定義されており、各 R^* は、水素または任意に置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択される。

【0037】

上記及び本明細書において定義した置換基に加えて、非芳香族複素環式環の窒素上の任意の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ も包含し、かつそれらから一般に選択され、式中、各 R^+ は、上記で定義したものとなる。ヘテロアリールまたは非芳香族複素環式環の環窒素原子はまた、酸化されて、対応する N -ヒドロキシまたは N -オキシド化学成分を形成していてもよい。酸化環窒素原子を有するそのようなヘテロアリールの非限定的な例は、 N -オキシドピリジルである。

10

【0038】

上記で詳述したとおり、一部の実施形態では、独立して存在する 2 つの R^+ （または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義される任意の他の可変要素）は、それらの介在原子（複数可）と一緒にあって、3～13 員脂環族、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～12 員ヘテロシクリル、6～10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールから選択される単環式または二環式環を形成している。

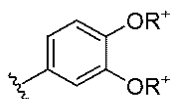
20

【0039】

独立して存在する 2 つの R^+ （または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）が、それらの介在原子（複数可）と一緒にあった場合に形成される例示的な環には、a) 同じ原子に結合し、その原子と一緒にあって環を形成している、独立して存在する 2 つの R^+ （または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）、例えば、 $N(R^+)_2$ （この場合、存在する R^+ の両方が、窒素原子と一緒にあって、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成している）、及び b) 異なる原子に結合し、それらの原子の両方と一緒にあって環を形成している、独立して存在する 2 つの R^+ （または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）、例えば、フェニル基

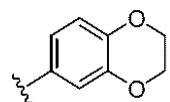
30

【化 2】



で置換されていて、独立して存在するこれら 2 つの R^+ が、それらが結合している酸素原子と一緒にあって、酸素含有縮合 6 員環：

【化 3】



40

を形成しているものが含まれるが、これらに限定されない。独立して存在する 2 つの R^+ （または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）が、それらの介在原子（複数可）と一緒にあった場合に、様々な他の環（例えば、スピロ及び架橋環）が形成され得ること、及び上記で詳述した例が、限定を意図したものではないことを理解されたい。

【0040】

別段に示されない限り、本明細書において示す構造は、構造のすべての異性（例えば、

50

鏡像異性、ジアステレオ、及び幾何（または配座異性）形態、例えば、各不斉中心での R 及び S 配置、（Z）及び（E）二重結合異性体、ならびに（Z）及び（E）配座異性体も包含することが意図されている。したがって、単一の立体化学異性体、さらには、本化学成分の鏡像異性、ジアステレオ、及び幾何（または配座異性）混合物も、本開示の範囲内のものである。別段に述べない限り、本明細書において開示する化学成分のすべての互変異性型は、本開示の範囲内でのものがある。加えて、別段に述べない限り、本明細書において示す構造は、1 個または複数個の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化学成分も含むことが意図されている。例えば、水素がジュウテリウムまたはトリチウムに置き換えられているか、または炭素が ^{13}C —または ^{14}C —濃縮炭素によって置き換えられている本構造を有する化学成分は、本開示の範囲内でのものがある。そのような化学成分は、非限

10

【0041】

開示する化学成分が少なくとも 1 個のキラル中心を有する場合、本開示は、対応する光学異性体を含まない阻害薬の 1 つの鏡像異性体、阻害薬のラセミ混合物、及びその対応する光学異性体に対して 1 つの鏡像異性体で濃縮されている混合物を包含することを理解されたい。混合物が、その光学異性体に対して 1 つの鏡像異性体で濃縮されている場合、混合物は、例えば、少なくとも 50%、75%、90%、95%、99%、または 99.5% の鏡像異性体過剰率を含む。

【0042】

本開示の鏡像異性体は、当業者に公知の方法によって、例えば、例えば結晶化によって分離することができるジアステレオ異性体塩の形成、例えば結晶化、気液、もしくは液体クロマトグラフィーによって分離することができるジアステレオ異性誘導体もしくは複合体の形成、鏡像異性体特異的試薬との 1 つの鏡像異性体の選択的反応、例えば、酵素的エステル化、またはキラル環境下での、例えばキラル支持体、例えば、結合キラルリガンドを含むシリカ上で、もしくはキラル溶媒の存在下の気液もしくは液体クロマトグラフィーによって分割することができる。所望の鏡像異性体を、上記の分離手順の 1 つによって別の化学成分に変換する場合、所望の鏡像異性形態を遊離するために、さらなるステップが必要である。別法では、特定の鏡像異性体を、光学的に活性な試薬、基質、触媒、もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または不斉変換により 1 つの鏡像異性体を他のものに

20

30

【0043】

開示する化学成分が少なくとも 2 個のキラル中心を有する場合、本開示は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマー対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、1 つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）に対して濃縮されているジアステレオマーの混合物、ならびに 1 つのジアステレオマー対が他のジアステレオマー対（複数可）に対して濃縮されているジアステレオマー対の混合物を包含する。混合物が、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）に対して 1 つのジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）で濃縮されている場合、その混合物は、例えば、化学成分に対して、少なくとも 50%、75%、90%、95%、99% または 99.5% のモル過剰で、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）に対して、図示または言及されているジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）で濃縮されている。

40

【0044】

ジアステレオ異性体対を、当業者に公知の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離してよく、各対内の個々の鏡像異性体を、上記のとおり分離してよい。本明細書において開示する化学成分の調製において使用される前駆体のジアステレオマー対をクロマトグラフィーによって分離するための具体的な手順は、本明細書において実施例で提示する。

【0045】

疑義を回避するために、本明細書に記載の化学成分について、化学成分が単一のジアス

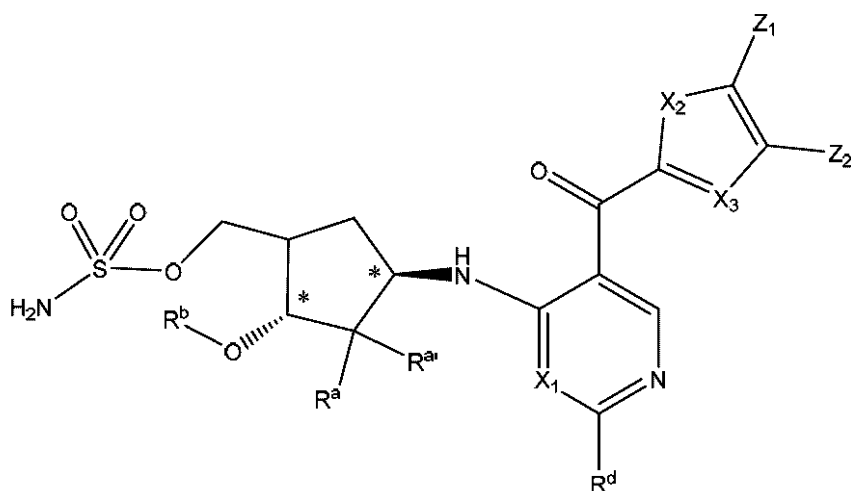
50

テレオマーであり、かつそのキラル中心の絶対配置が既知である場合には、化学成分の名称は、各立体化学中心で帰属する配置を反映する（例えば、化学成分 I-43：{（1R，2S，4R）-4-〔（5-〔4-（3-クロロベンジル）-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル）アミノ〕-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート）。化学成分が単一のジアステレオマーであり、かつ絶対配置が一部のキラル中心では既知であるが1つのキラル中心では未知である場合、名称は2つの可能性を反映し、「または」によって分離される（例えば、化学成分 I-1a：〔（1R，2R，3S，4R）-4-〔〔5-（〔4-〔（1S）-1-（6-ブロモピリジン-2-イル）-1-ヒドロキシエチル〕-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2，3-ジヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマートまたは〔（1R，2R，3S，4R）-4-〔〔5-（〔4-〔（1R）-1-（6-ブロモピリジン-2-イル）-1-ヒドロキシエチル〕-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2，3-ジヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマート）。化学成分が2種以上のジアステレオマーの混合物である場合、その名称は、混合物を構成している個々のジアステレオマーの名称間に「及び」を使用することによって、2つ以上の可能性を反映する（例えば、化学成分 I-1：〔（1R，2R，3S，4R）-4-〔〔5-（〔4-〔（1S）-1-（6-ブロモピリジン-2-イル）-1-ヒドロキシエチル〕-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2，3-ジヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマート及び〔（1R，2R，3S，4R）-4-〔〔5-（〔4-〔（1R）-1-（6-ブロモピリジン-2-イル）-1-ヒドロキシエチル〕-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2，3-ジヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマート）。

【0046】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（I-a）：

【化4】



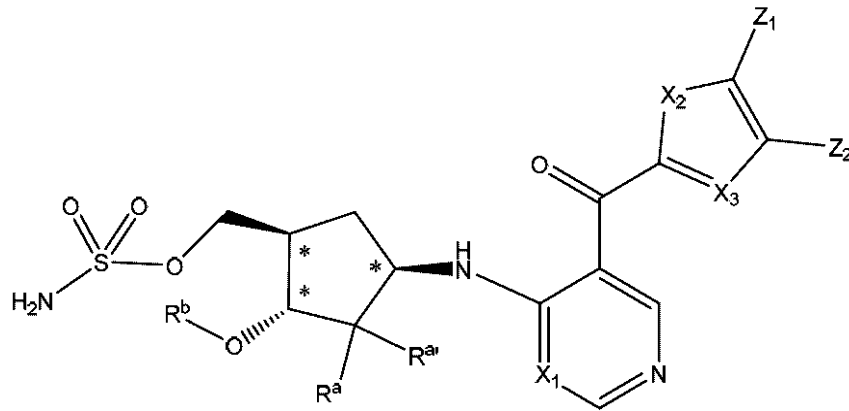
(I-a)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、X₁、X₂、X₃、R^d、Z₁、及びZ₂は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【0047】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（I I）：

【化 5】



10

(I I)

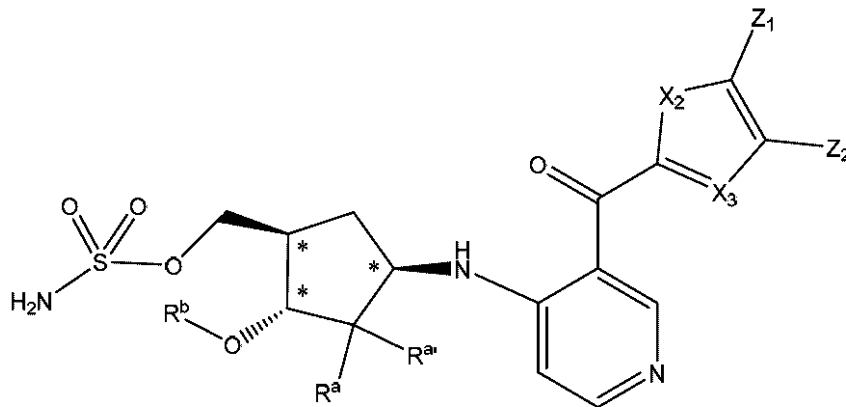
によって表される（式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Z_1 、及び Z_2 は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（II-a）もしくは（II-b）：

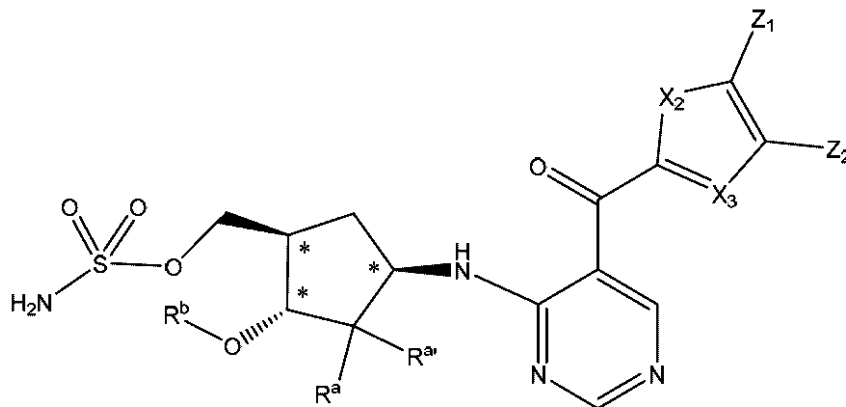
【化 6】

20



30

(I I - a)



40

(I I - b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 X_2 、 X_3 、 Z_1 、及び Z_2 は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（II-a）によって表される（式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 X_2 、 X_3

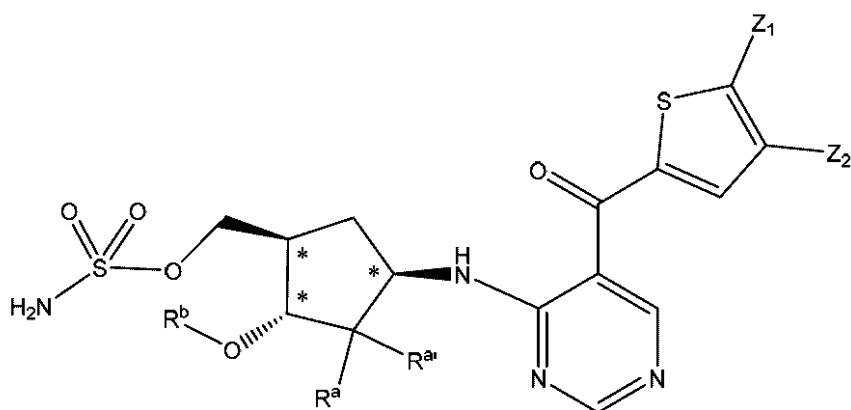
50

、 Z_1 、及び Z_2 が本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す)。一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(III-b)によって表される(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 X_2 、 X_3 、 Z_1 、及び Z_2 が本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す)。

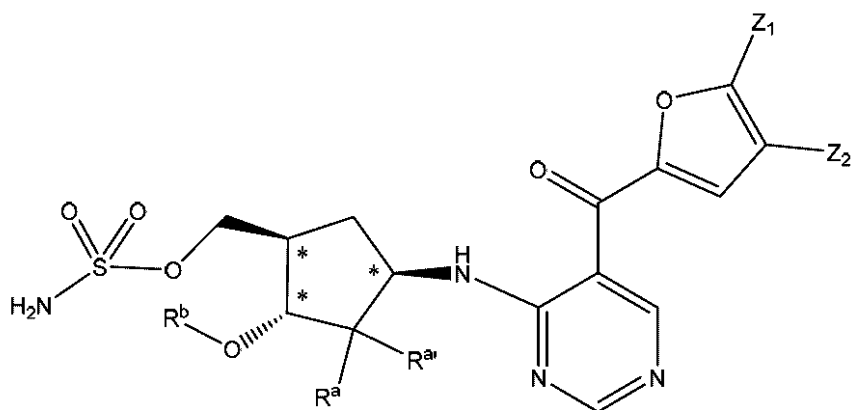
【0049】

一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(III-a)もしくは(III-b)：

【化7】



(III-a)



(III-b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 Z_1 、及び Z_2 は、本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す)。一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(III-a)によって表される(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 Z_1 、及び Z_2 が本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す)。一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(III-b)によって表される(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 Z_1 、及び Z_2 が本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す)。

【0050】

一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(IV-a)もしくは(IV-b)：

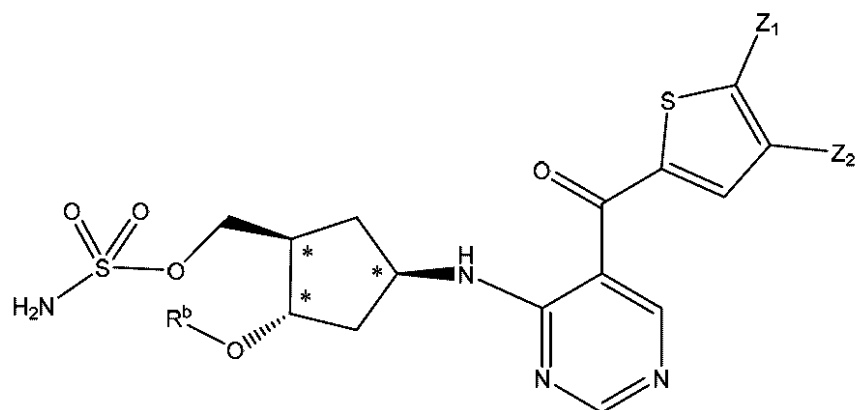
10

20

30

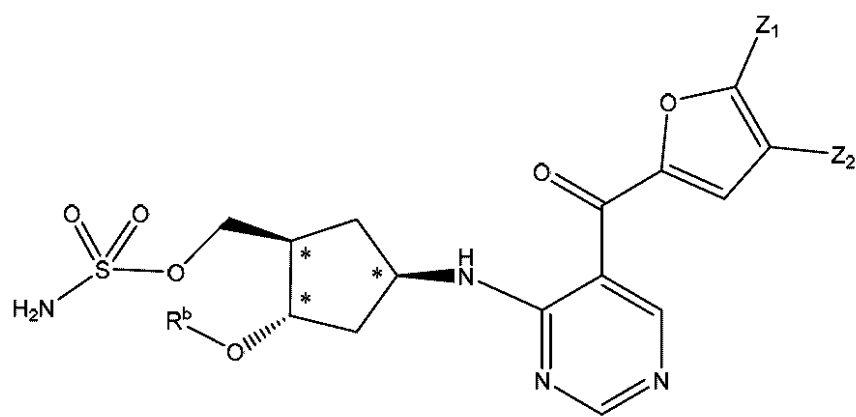
40

【化 8】



10

(IV-a)



20

(IV-b)

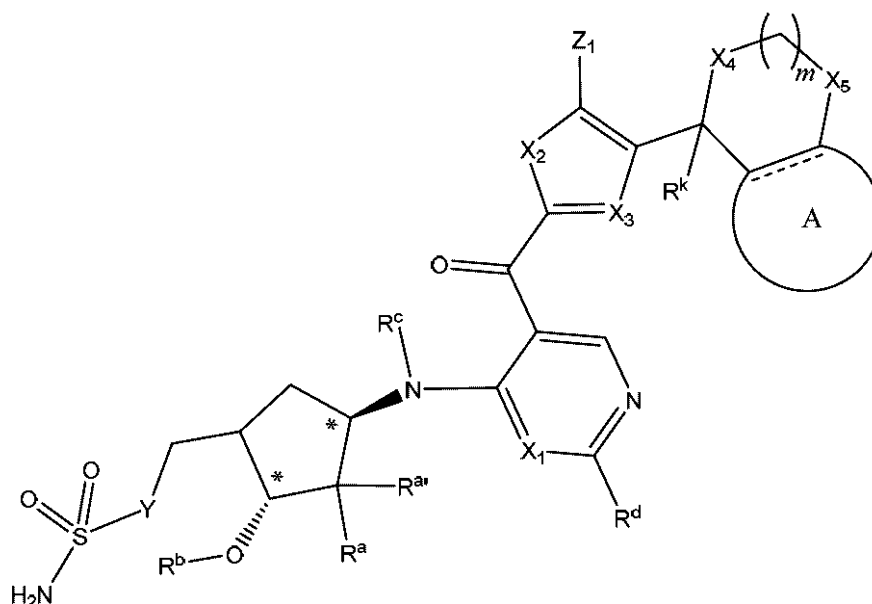
またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、 R^b 、 Z_1 、及び Z_2 は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（IV-a）
 によって表される（式中、 R^b 、 Z_1 、及び Z_2 が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（IV-b）によって表される（式中、 R^b 、 Z_1 、及び Z_2 が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

30

【0051】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（V）：

【化 9】



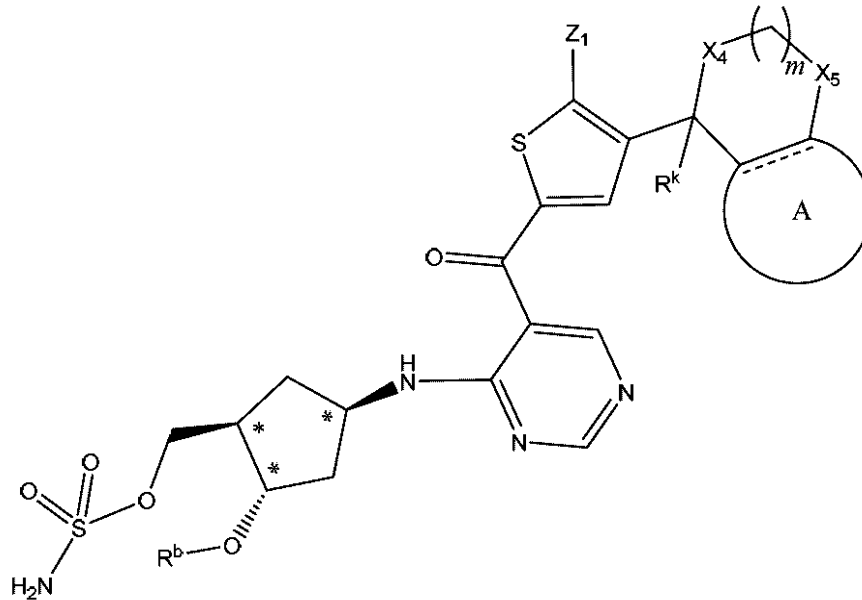
(V)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、破線は、単結合または二重結合を示し、 Y 、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R^d 、 Z_1 、 R^k 、 X_4 、 X_5 、 m 、及び環 A は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

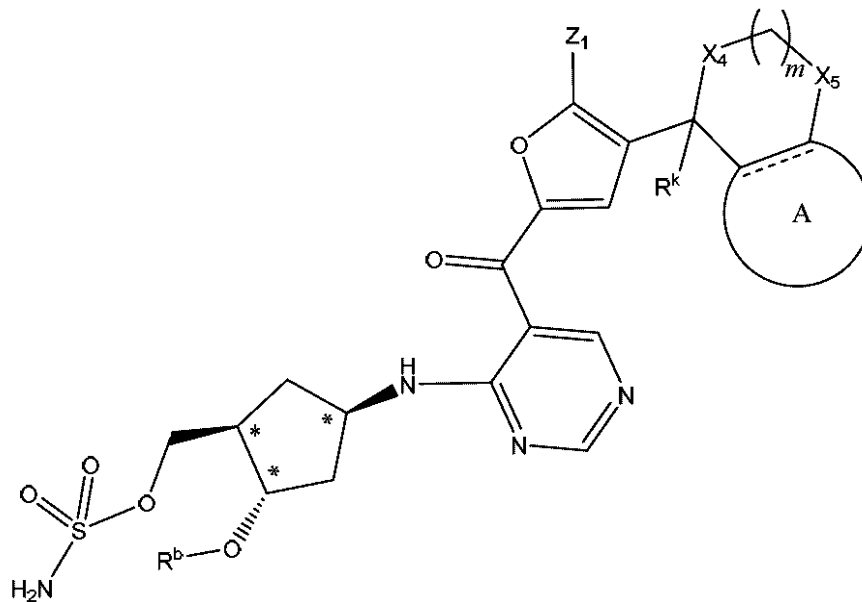
【0052】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（V-a）もしくは（V-b）：

【化 10】



(V - a)



(V - b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、破線は、単結合または二重結合を示し、 R^b 、 Z_1 、 R^k 、 X_4 、 X_5 、 m 、及び環 A は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式 (I) の化学成分は式 (V-a) によって表される（式中、 R^b 、 Z_1 、 R^k 、 X_4 、 X_5 、 m 、及び環 A が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式 (I) の化学成分は式 (V-b) によって表される（式中、 R^b 、 Z_1 、 R^k 、 X_4 、 X_5 、 m 、及び環 A が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【0053】

一部の実施形態では、式 (I) の化学成分は、式 (VI) :

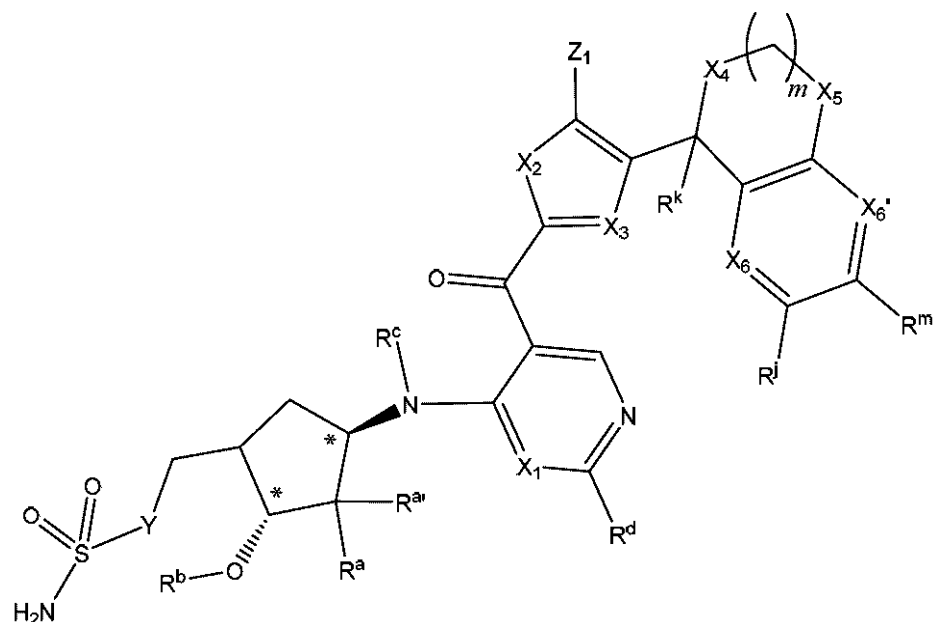
10

20

30

40

【化 1 1】



10

(V I)

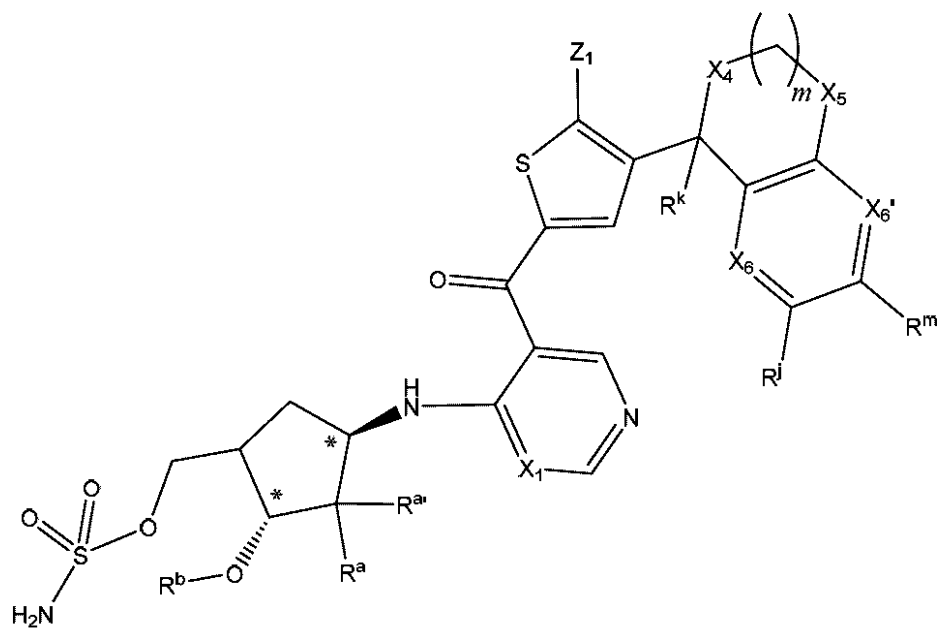
20

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Y、R^a、R^{a'}、R^b、R^c、X₁、X₂、X₃、R^d、Z₁、R^k、X₄、X₅、m、X₆、X_{6'}、R^j、及び R^mは、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【0054】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（V I - a）もしくは（V I - b）：

【化 1 2】

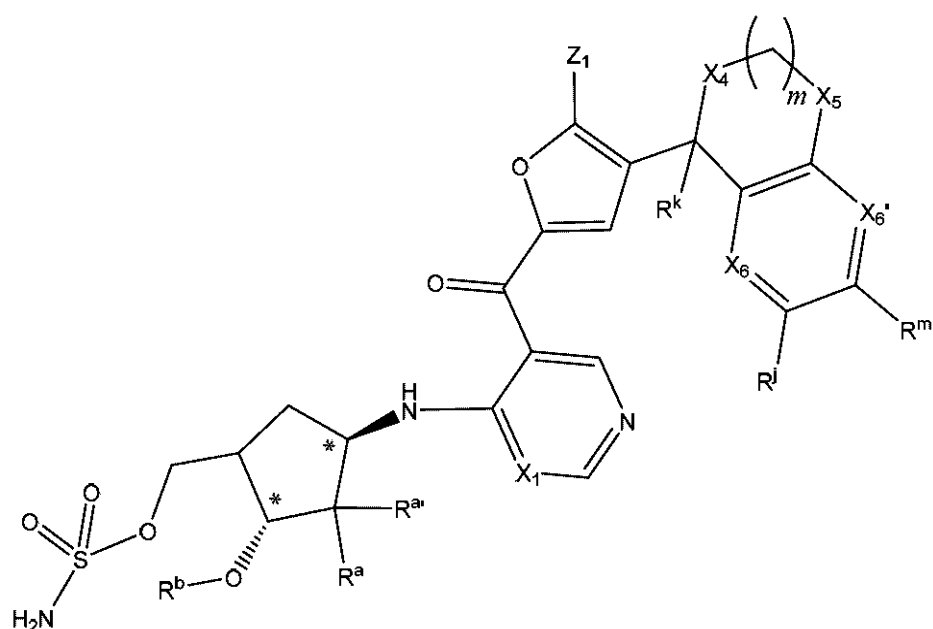


30

40

(V I - a)

【化 1 3】



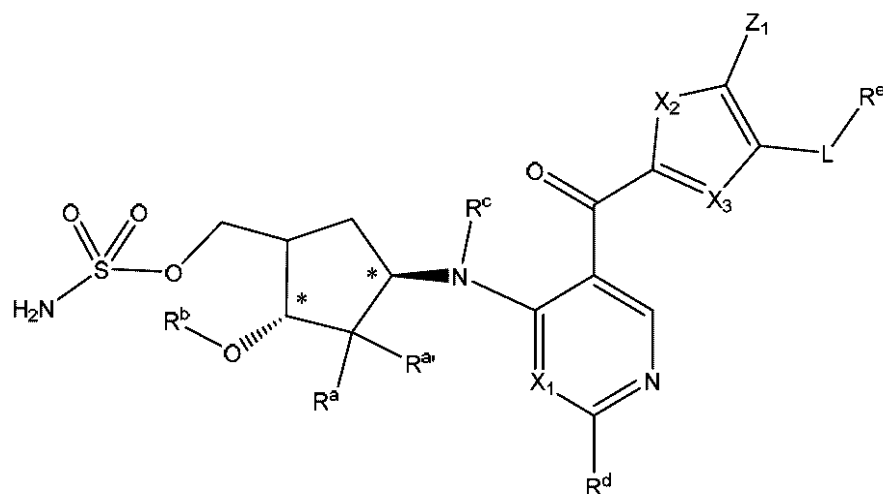
(VI-b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、X₁、Z₁、R^k、X₄、X₅、m、X₆、X₆'、R^j、及びR^mは、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は式（VI-a）によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、X₁、Z₁、R^k、X₄、X₅、m、X₆、X₆'、R^j、及びR^mが本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は式（VI-a）によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、X₁、Z₁、R^k、X₄、X₅、m、X₆、X₆'、R^j、及びR^mが本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【0055】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（VII）：

【化 1 4】



(VII)

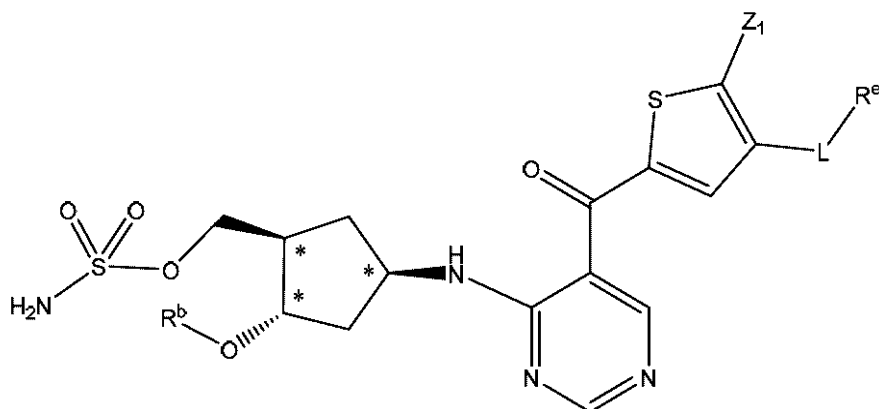
によって表される

(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 X_1 、 R^d 、 Z_1 、 X_2 、 X_3 、 L 、及び R^e は、本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す)。

【0056】

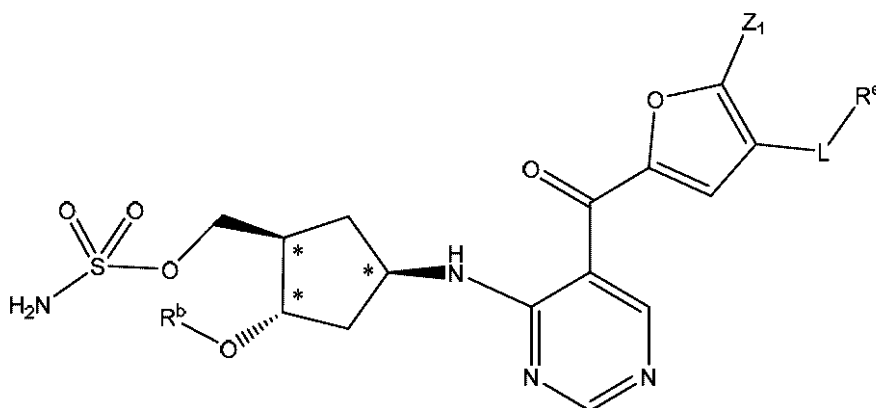
一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(VII-a)もしくは(VII-b)：

【化15】



(VII-a)

【化16】



(VII-b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される(式中、 R^b 、 Z_1 、 L 、及び R^e は、本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す)。一部の実施形態では、式(I)の化学成分は式(VII-a)によって表される(式中、 R^b 、 Z_1 、 L 、及び R^e が本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す)。一部の実施形態では、式(I)の化学成分は式(VII-b)によって表される(式中、 R^b 、 Z_1 、 L 、及び R^e が本明細書に記載の値を有し、アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す)。

【0057】

一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(VIII)：

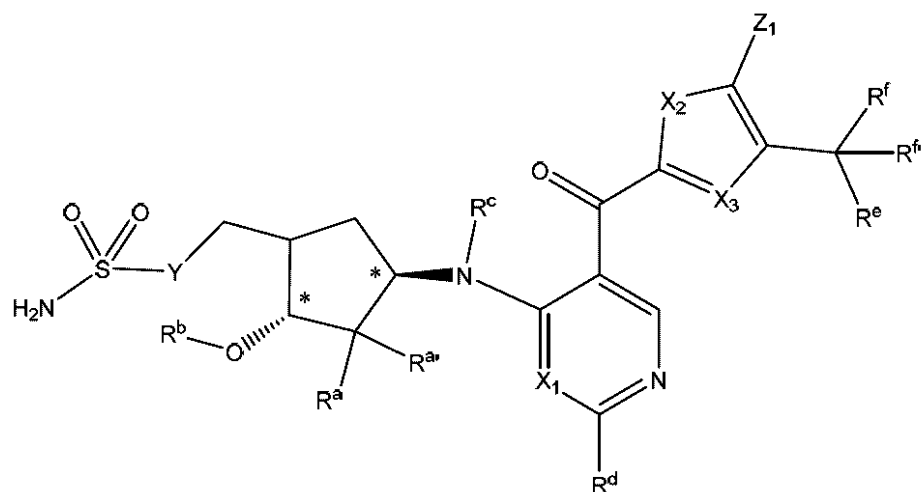
10

20

30

40

【化 1 7】



10

(V I I I)

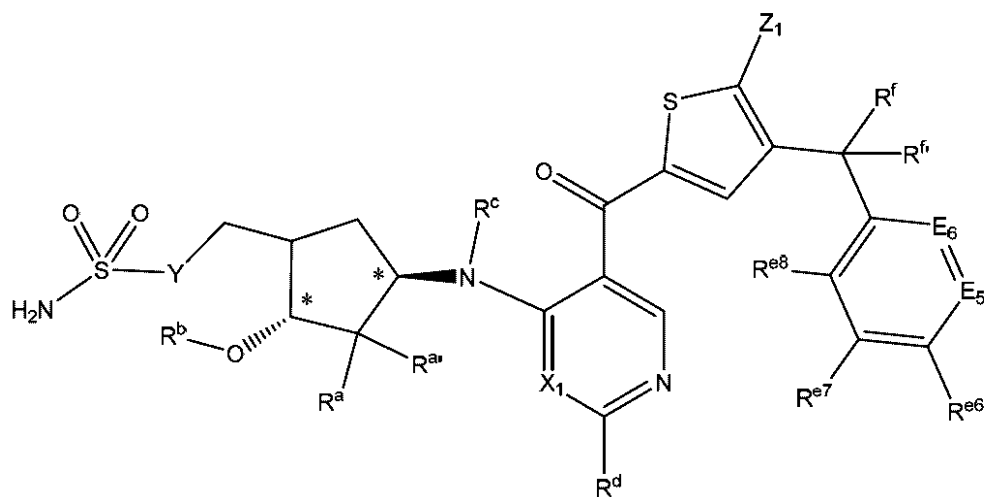
またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Y、R^a、R^{a'}、R^b、R^c、X₁、X₂、X₃、R^d、Z₁、R^f、R^{f'}、及びR^eは、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

20

【0058】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（V I I I - a）もしくは（V I I I - b）：

【化 1 8】

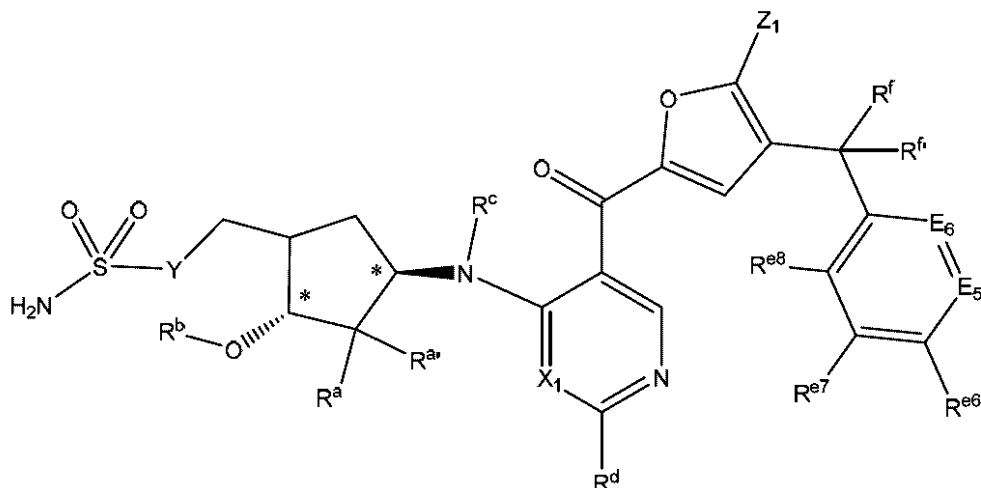


30

(V I I I - a)

40

【化 19】



10

(VIII-b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Y、R^a、R^{a'}、R^b、X₁、R^c、R^d、Z₁、R^f、R^{f'}、E₅、E₆、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は式（VIII-a）によって表される（式中、Y、R^a、R^{a'}、R^b、X₁、R^c、R^d、Z₁、R^f、R^{f'}、E₅、E₆、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は式（VIII-b）によって表される（式中、Y、R^a、R^{a'}、R^b、X₁、R^c、R^d、Z₁、R^f、R^{f'}、E₅、E₆、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

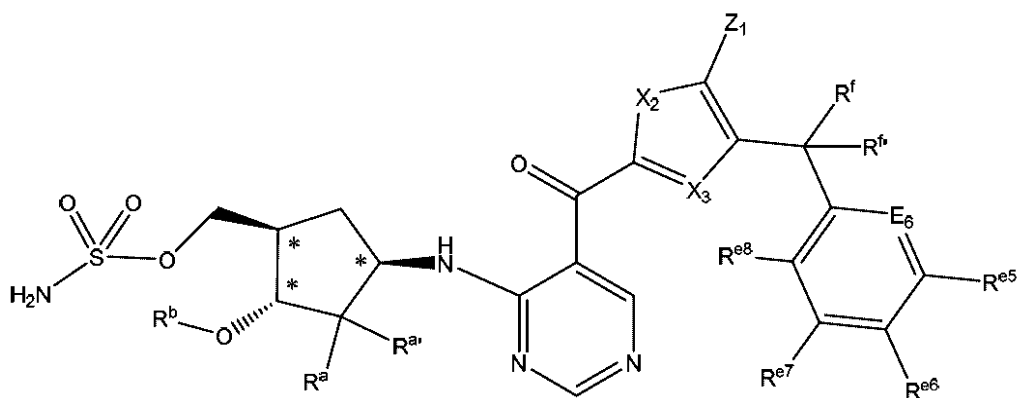
20

【0059】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（IX）：

30

【化 20】



40

(IX)

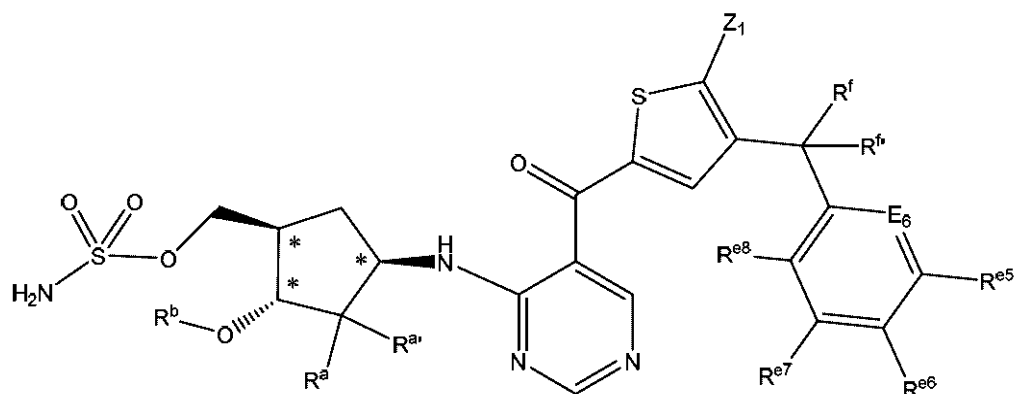
またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、X₂、X₃、Z₁、R^f、R^{f'}、R^{e5}、E₆、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【0060】

一部の実施形態では、式（I）の化学成分は、式（IX-a）もしくは（IX-b）：

50

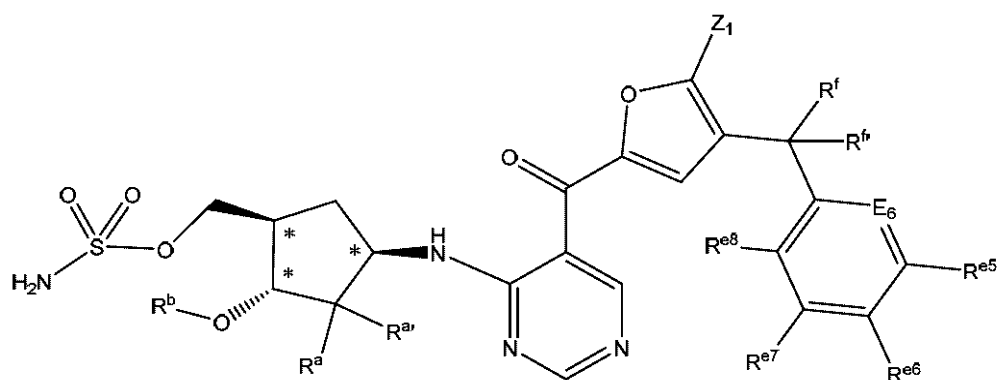
【化 2 1】



10

(IX-a)

【化 2 2】



20

(IX-b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、Z₁、R^f、R^{f'}、R^{e5}、E₆、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は式（IX-a）によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、Z₁、R^f、R^{f'}、R^{e5}、E₆、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（I）の化学成分は式（IX-b）によって表される（式中、R^a、R^{a'}、R^b、Z₁、R^f、R^{f'}、R^{e5}、E₆、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

30

【0061】

次の値を、式（I）、（I-a）、（II）、（II-a）、（II-b）、（III-a）、（III-b）、（IV-a）、（IV-b）、（V）、（V-a）、（V-b）、（VI）、（VI-a）、（VI-b）、（VII）、（VII-a）、（VII-b）、（VIII）、（VIII-a）、（VIII-b）、（IX）、（IX-a）、または（IX-b）のいずれかについて記載する。

40

【0062】

一部の実施形態では、Yは、-O-、-CH₂-、または-N(H)-である。一部の実施形態では、Yは、-O-である。一部の実施形態では、Yは、-CH₂-である。一部の実施形態では、Yは、-N(H)-である。

【0063】

一部の実施形態では、R^aは、水素、フルオロ、-NH₂、または-OHである。一部

50

の実施形態では、 R^a は、水素、フルオロ、または $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^a は、水素または $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^a は、水素である。一部の実施形態では、 R^a は、 $-OH$ である。

【0064】

一部の実施形態では、 $R^{a'}$ は、水素またはフルオロであるが、ただし、 R^a が $-NH_2$ または $-OH$ である場合、 $R^{a'}$ は水素である。一部の実施形態では、 $R^{a'}$ は、水素である。

【0065】

一部の実施形態では、 R^a は、水素であり、 $R^{a'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^a は、フルオロであり、 $R^{a'}$ は、フルオロである。一部の実施形態では、 R^a は、 $-NH_2$ であり、 $R^{a'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^a は、水素であり、 $R^{a'}$ は、フルオロである。一部の実施形態では、 R^a は、 $-OH$ であり、 $R^{a'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^a は、フルオロまたは水素であり、 $R^{a'}$ は、フルオロである。

10

【0066】

一部の実施形態では、 R^c は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^c は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^c は、水素である。

【0067】

一部の実施形態では、 R^d は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^d は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^d は、水素である。

20

【0068】

一部の実施形態では、 X_1 は、 $C(H)$ 、 $C(F)$ 、または N である。一部の実施形態では、 X_1 は、 $C(H)$ または N である。一部の実施形態では、 X_1 は、 $C(H)$ である。一部の実施形態では、 X_1 は、 N である。

【0069】

一部の実施形態では、 X_2 は、 S または O である。一部の実施形態では、 X_2 は、 S である。一部の実施形態では、 X_2 は、 O である。

【0070】

一部の実施形態では、 X_3 は、 $C(R^{x3})$ または N であり、 R^{x3} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_3 は、 $C(R^{x3})$ であり、 R^{x3} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_3 は、 N である。一部の実施形態では、 X_3 は、 $C(H)$ である。

30

【0071】

一部の実施形態では、 R^{x3} は、水素、メチル、またはハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{x3} は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{x3} は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{x3} は、水素である。

【0072】

一部の実施形態では、 Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{z3} 、 $-S-R^{z3}$ 、 $-S(O)-R^{z3}$ 、または $-S(O)_2-R^{z3}$ であり、 R^{z3} は、本明細書に記載の値を有し、 Z_2 が水素またはメチルである場合、 Z_1 は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。

40

【0073】

一部の実施形態では、 Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、独立して選択される1個もしくは複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、6員アリアルに任意で縮合している5～7員脂環族もしくはヘテロシクリル（6員アリアルに任意で縮合している5～7員脂環族もしくはヘテロシクリルは、独立して選択される1個もしくは複数個のハロゲンで任意に置換されている）、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、または1個もしくは複数個のヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、独立して選択されるもう1個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、5-もしくは6員脂環族、5-もしくは6員ヘテロシクリル、もしくは

50

は $-N(R^{z5})_2$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり、各 R^{z5} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 Z_2 が水素またはメチルである場合、 Z_1 は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。一部の実施形態では、 Z_1 は、フェニル、ハロフェニル、または6員アリアルに任意で縮合している5～7員脂環族もしくはヘテロシクリルであり、6員アリアルに任意で縮合している5～7員脂環族またはヘテロシクリルは、1個または複数個のハロゲンで任意に置換されている。一部の実施形態では、 Z_1 は、

(i) 1個または複数個のフェニル、ハロフェニル、5-または6員脂環族またはヘテロシクリルで置換されていて、かつ(ii) 1個または複数個のヒドロキシル、 $-OC_1 \sim 4$ 脂肪族、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、アセチル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、シアノ、 $-N(R^{z5})_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、または $-CF_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり、各 R^{z5} は独立して、本明細書に記載の値を有する。

10

【0074】

一部の実施形態では、 Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $-N(R^{z5})_2$ 、もしくは独立して選択されるもう1個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、各 R^{z5} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 Z_2 が水素またはメチルである場合、 Z_1 は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。一部の実施形態では、 Z_1 は、水素、クロロ、またはメチルであり、 Z_2 は、水素またはメチルではない。一部の実施形態では、 Z_1 は、水素であり、 Z_2 は、水素またはメチルではない。一部の実施形態では、 Z_1 は、クロロであり、 Z_2 は、水素またはメチルではない。一部の実施形態では、 Z_1 は、メチルであり、 Z_2 は、水素またはメチルではない。

20

【0075】

一部の実施形態では、 R^{z3} は、任意に置換されているフェニル、任意に置換されている5～7員脂環族、任意に置換されている5～7員ヘテロシクリル、または任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、存在するn個の R^2 で任意に置換されており、n及び R^2 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される1個または複数個の R^{z4} で置換されていてよく、各 R^{z4} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される1～3個の R^{z4} で任意に置換されており、各 R^{z4} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される1～2個の R^{z4} で置換されていてよく、各 R^{z4} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、1個の R^{z4} で置換されていてよく、 R^{z4} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、1～3個の R^{z4} で置換されていてよく、各 R^{z4} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、1個の R^{z4} で置換されていてよく、 R^{z4} は、本明細書に記載の値を有する。

30

40

【0076】

一部の実施形態では、存在する R^{z4} のそれぞれは独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z5})_2$ 、 $-C(O)R^{z6}$ 、 $-C(O)_2R^{z5}$ 、5-もしくは6員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、各 R^{z5} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^{z6} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在する

50

R^{z4} のそれぞれは独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族である。一部の実施形態では、存在する R^{z4} のそれぞれは独立して、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルである。一部の実施形態では、存在する R^{z4} のそれぞれは独立して、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルである。一部の実施形態では、存在する R^{z4} のそれぞれは独立して、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。

10

【0077】

一部の実施形態では、各 R^{z5} は独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^{z5} は独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{z5} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{z5} は、メチルである。一部の実施形態では、各 R^{z5} は独立して、メチルまたはエチルである。

【0078】

一部の実施形態では、 R^{z6} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{z6} は、メチルである。一部の実施形態では、 R^{z6} は、メチルまたはエチルである。

20

【0079】

一部の実施形態では、(a) Z_2 は、1～2のヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている5～7員脂環族を有する環系であって、該1～2のヘテロ原子を有する任意に置換されている5～7員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている5～7員脂環族は、

(i) 任意に置換されている5員ヘテロアリール、または任意に置換されている6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 任意に置換されている9員ヘテロアリール、または任意に置換されている10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、環系であるか、

30

または(b) Z_2 は、 $L-R^e$ であり、L及び R^e は本明細書に記載の値を有するか、または(c) Z_2 は、水素である。

【0080】

一部の実施形態では、(a) Z_2 は、1～2のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族を有する環系であって、該1～2のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族は、

(i) 5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

40

(ii) 9員ヘテロアリール、または10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、環系であり、

その環系が、存在するn個の R^2 によって任意に置換されており、n及び R^2 が本明細書に記載の値を有するか、または

(b) Z_2 は、 $L-R^e$ であり、Lは、 $-L_1-$ 、 $-V_1-L_2-$ 、または $-L_1-V_1-L_2-$ であり、 R^e は、

(i) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または1個もしくは複数個のヒド

50

ロキシル、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim 4$ 脂肪族で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族（ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではない）、

または (i i) 3～7員脂環族または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であって、該環は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している、環 (R^e 環 (複数可) は、存在する n 個の R^2 によって任意に置換されており、 n 及び R^2 は、本明細書に記載の値を有する) のいずれかであり、

L_1 は、1または2の飽和炭素原子が、(R^f) ($R^{f'}$) によって任意に置換されており、任意に、1または2の不飽和度が存在する $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、

V_1 は、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-N(R^g)-$ であり、 R^g は、本明細書に記載の値を有し、

L_2 は、1個の飽和炭素原子が (R^f) ($R^{f'}$) によって任意に置換されている $C_0 \sim 2$ アルキレン鎖であり、

R^f 及び $R^{f'}$ は、本明細書に記載の値を有する。

10

【0081】

一部の実施形態では、(a) Z_2 は、1～2のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族を有する環系であって、該1～2のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族は、

20

(i) 5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(i i) 9員ヘテロアリール、または10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、環系であり、

その環系は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、かつその環系は、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、または4～6員複素環で任意に置換されており、

30

存在する R^{z7} のそれぞれは独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

存在する R^{z8} のそれぞれは独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

T_2 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン鎖であり、

R^{z9} は、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ であるか、

または

40

(b) Z_2 は、 $L-R^e$ であり、

(i) R^e は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim 4$ 脂肪族で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり

(ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではない)、

または (i i) R^e は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であり (R^e は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $S-C_1$

50

～₄ 脂肪族、 $S-C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されている）、

存在する R^{z7} のそれぞれは独立して、水素または $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、

存在する R^{z8} のそれぞれは独立して、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、

T_2 は、 $C_1\sim C_2$ アルキレン鎖であり、

R^{z9} は、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-OR^{z7}$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、または $-C(O)N(R^{z7})_2$ である。

10

【0082】

一部の実施形態では、(a) Z_2 は、

(i) 5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 9員ヘテロアリール、または10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族を有する環系であり、

その環系は、存在する n 個の R^2 によって任意に置換されており、 n 及び R^2 は、本明細書に記載の値を有する。

20

【0083】

一部の実施形態では、 Z_2 は、

(i) 5員ヘテロアリール、または6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

(ii) 9員ヘテロアリール、または10員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族を有する環系であり、

その環系は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-S-C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、その環系は、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、または4～6員複素環で任意に置換されており、

30

各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^{z8} 、 T_2 、及び R^{z9} は、本明細書に記載の値を有する。

40

【0084】

一部の実施形態では、 Z_2 は、5員ヘテロアリールまたは6員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成している、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルまたは5～7員脂環族を有する環系であり、その環系は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-S-C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})$

50

$\text{SO}_2\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{z}8}$ 、 $\text{T}_2-\text{R}^{\text{z}9}$ 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルの1～3回の独立した出現によって任意に置換されており、その環系は、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、またはスピロ環式4～6員複素環で任意に置換されており、各 $\text{R}^{\text{z}7}$ は独立して、本明細書に記載の値を有し、 $\text{R}^{\text{z}8}$ 、 T_2 、 $\text{R}^{\text{z}9}$ は、本明細書に記載の値を有する。

【0085】

一部の実施形態では、 Z_2 は、6員ヘテロシクリルであり、そのヘテロシクリルは、1個のNまたはO原子を含有し、6員アリールまたはヘテロアリール環に縮合されて、二環式基を形成しており、その環系は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1\sim 4$ 脂肪族、 $\text{C}_1\sim 4$ フルオロ脂肪族、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim 4$ 脂肪族、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{SO}_2\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{z}8}$ 、 $\text{T}_2-\text{R}^{\text{z}9}$ 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、その環系は、1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、または4～6員複素環で任意に置換されており、各 $\text{R}^{\text{z}7}$ は独立して、本明細書に記載の値を有し、 $\text{R}^{\text{z}8}$ 、 T_2 、及び $\text{R}^{\text{z}9}$ は、本明細書に記載の値を有する。

【0086】

一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}7}$ は、水素または $\text{C}_1\sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}7}$ は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}7}$ は、水素である。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}7}$ は、メチルである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}7}$ は、メチルまたはエチルである。

【0087】

一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}8}$ は、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}8}$ は、メチルである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}8}$ は、メチルまたはエチルである。

【0088】

一部の実施形態では、 T_2 は、任意に置換されている $\text{C}_1\sim 2$ アルキレン鎖である。一部の実施形態では、 T_2 は、独立して存在する0～3の $\text{R}^{\text{t}2}$ で任意に置換されている $\text{C}_1\sim \text{C}_2$ アルキレン鎖であり、 $\text{R}^{\text{t}2}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 T_2 は、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキレン鎖である。一部の実施形態では、 T_2 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。一部の実施形態では、 T_2 は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ である。一部の実施形態では、 T_2 は、 $-\text{CH}_2-$ である。

【0089】

一部の実施形態では、存在する $\text{R}^{\text{t}2}$ のそれぞれは独立して、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、存在する $\text{R}^{\text{t}2}$ のそれぞれは独立して、メチルまたはエチルである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{t}2}$ は、メチルである。

【0090】

一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{z}9}$ は、シアノ、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ 、 $-\text{OR}^{\text{z}7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{z}7}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})_2$ であり、 $\text{R}^{\text{z}7}$ 及び $\text{R}^{\text{z}8}$ は、本明細書に記載の値を有する。

【0091】

一部の実施形態では、 Z_2 は、

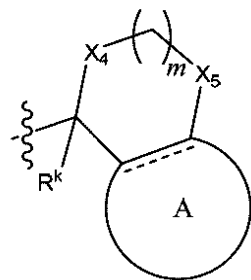
10

20

30

40

【化 2 3】



(a - i)

10

である(式中、 X_4 、 X_5 、 R^k 、 m 、及び環Aは、本明細書に記載の値を有する)。

【0092】

一部の実施形態では、 R^k は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^k は、ジュウテリウムである。一部の実施形態では、 R^k は、水素である。

【0093】

一部の実施形態では、 X_4 は、S、O、またはN(R^{n4})であり、 R^{n4} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_4 は、OまたはN(R^{n4})であり、 R^{n4} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_4 は、N(R^{n4})であり、 R^{n4} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_4 は、OまたはN(H)である。一部の実施形態では、 X_4 は、Oである。一部の実施形態では、 X_4 は、N(H)である。

20

【0094】

一部の実施形態では、 R^{n4} は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{n4} は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{n4} は、水素である。

【0095】

一部の実施形態では、 X_5 は、O、C(O)、またはC(R^{x5})($R^{x5'}$)であり、 R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_5 は、Oである。一部の実施形態では、 X_5 は、C(R^{x5})($R^{x5'}$)である。一部の実施形態では、 X_5 は、 CD_2 である。一部の実施形態では、 X_5 は、O、C(O)、またはC(R^{x5})($R^{x5'}$)であり、 X_4 がN(R^{n4})またはSである場合、 X_5 は、Oではない。一部の実施形態では、 X_5 は、 CH_2 である。

30

【0096】

一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、または $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、または R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、スピロ環式3～6員炭素環、またはO、N、もしくはSから選択される1個のヘテロ原子を含むスピロ環式4～6員複素環を形成している。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、または R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、スピロ環式3～6員炭素環、またはO、N、もしくはSから選択される1個のヘテロ原子を含むスピロ環式4～6員複素環を形成している。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素である。

40

【0097】

一部の実施形態では、 $R^{x5'}$ は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、または R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、スピロ環式3～6員炭素環、またはO、N、もしくはSから選択される1個のヘテロ原子を含む

50

スピロ環式 4～6 員複素環を形成しており、 R^{x5} がヒドロキシルである場合、 $R^{x5'}$ は、ハロゲンではない。一部の実施形態では、 $R^{x5'}$ は、水素、フルオロ、または $C_{1\sim4}$ アルキルであるか、または R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、スピロ環式 3～6 員炭素環、または O、N、もしくは S から選択される 1 個のヘテロ原子を含むスピロ環式 4～6 員複素環を形成しており、 R^{x5} がヒドロキシルである場合、 $R^{x5'}$ は、ハロゲンではない。一部の実施形態では、 $R^{x5'}$ は、水素、フルオロ、または $C_{1\sim4}$ アルキルであり、 R^{x5} がヒドロキシルである場合、 $R^{x5'}$ は、フルオロではない。一部の実施形態では、 $R^{x5'}$ は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルであり、 R^{x5} がヒドロキシルである場合、 $R^{x5'}$ は、フルオロではない。一部の実施形態では、 $R^{x5'}$ は、水素である。

10

【0098】

一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、または $C_{1\sim4}$ アルキルであり、 $R^{x5'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、またはメチルであり、 $R^{x5'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素またはメチルであり、 $R^{x5'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^{x5} は、水素であり、 $R^{x5'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^{x5} は、フルオロであり、 $R^{x5'}$ は、フルオロである。一部の実施形態では、 R^{x5} は、メチルであり、 $R^{x5'}$ は、メチルである。一部の実施形態では、 R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、スピロ環式 3～6 員炭素環、または O、N、または S から選択される 1 個のヘテロ原子を含むスピロ環式 4～6 員複素環を形成している。一部の実施形態では、 R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、スピロ環式 3～6 員炭素環を形成している。一部の実施形態では、 R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成している。一部の実施形態では、 R^{x5} 及び $R^{x5'}$ は独立して、水素またはフルオロであるか、または、それらが結合している炭素と一緒にあってシクロプロピル環を形成している。

20

【0099】

一部の実施形態では、環 A は、縮合 5 員ヘテロアリール、または 6 員アリールもしくはヘテロアリールであり、独立して存在する 1～3 のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-S-C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6 員ヘテロアリール、6 員アリール、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^{z7} 、 R^{z8} 、 T_2 、及び R^{z9} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、環 A は、1 個のヘテロ原子を有する縮合 6 員アリールまたはヘテロアリールであり、独立して存在する 1～3 のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-S-C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-S-C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6 員ヘテロアリール、6 員アリール、3～6 員脂環族、または 4～6 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^{z7} 、 R^{z8} 、 T_2 、及び R^{z9} は、本明細書に記載の値を有する。

30

40

【0100】

一部の実施形態では、環 A は、縮合 5 員ヘテロアリール、または 6 員アリールもしくはヘテロアリールであり、独立して存在する 1～3 のクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、イ

50

ソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。一部の実施形態では、環Aは、縮合6員アリールまたはヘテロアリールであり、独立して存在する1～3のクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。

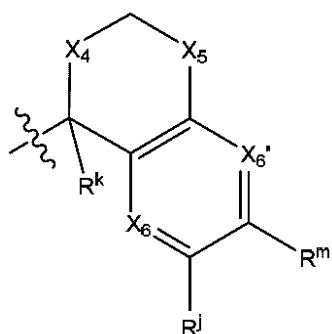
【0101】

一部の実施形態では、環Aは、縮合フェニルまたはピリジルであり、独立して存在する1～3のクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。一部の実施形態では、環Aは、縮合6員アリールまたはヘテロアリールであり、独立して存在するクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、シアノ、ジエチルアミノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。

【0102】

一部の実施形態では、 Z_2 は、

【化24】



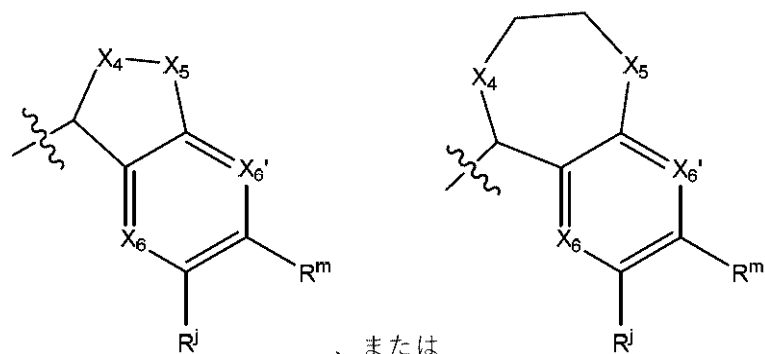
(a-ii)

である（式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_6' 、 R^m 、及び R^j は、本明細書に記載の値を有する）。

【0103】

一部の実施形態では、 Z_2 は、

【化 2 5】



(a - i i i)

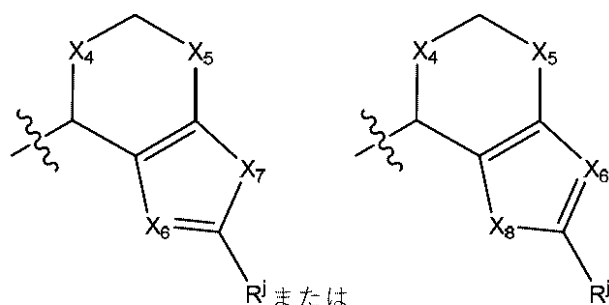
(a - i v)

である（式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_6' 、 R^m 、及び R^j は、本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は（a - i i i）である（式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_6' 、 R^m 、及び R^j が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は（a - i v）である（式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_6' 、 R^m 、及び R^j が本明細書に記載の値を有する）。

【0104】

一部の実施形態では、 Z_2 は、

【化 2 6】



(a - v)

(a - v i)

である（式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、及び R^j は、本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は（a - v）である（式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、及び R^j が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は（a - v i）である（式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、及び R^j が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 X_7 は、OまたはSである。一部の実施形態では、 X_8 は、SまたはN（H）である。

【0105】

一部の実施形態では、 Z_2 は、

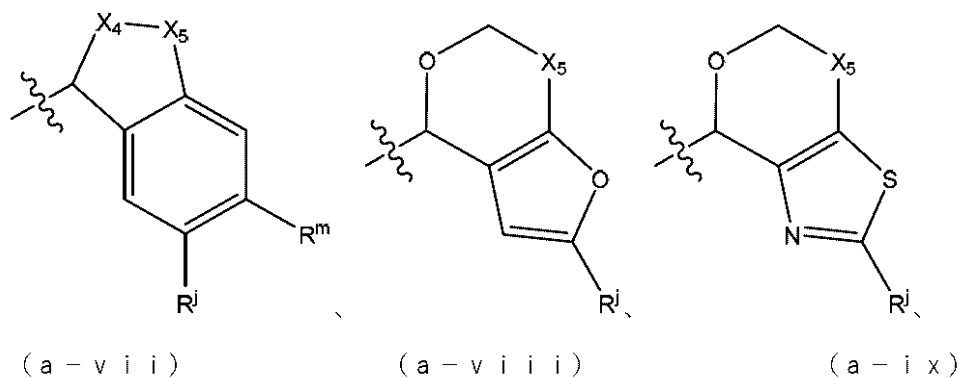
10

20

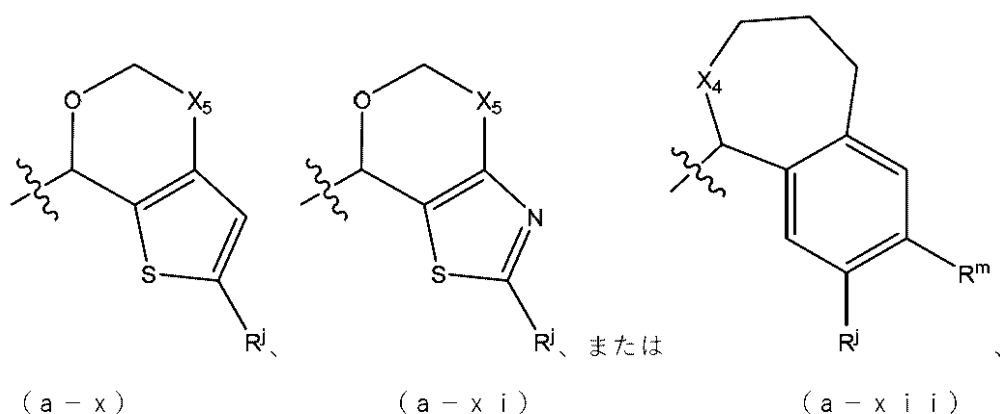
30

40

【化 2 7】



10

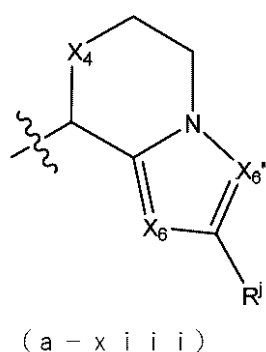


20

である（式中、 X_4 、 X_5 、 R^m 、及び R^j は、本明細書に記載の値を有する）。一部の
 実施形態では、 Z_2 は（a - v i i）である（式中、 X_4 、 X_5 、 R^m 、及び R^j が本明
 細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は（a - v i i i）である（式中
 、 X_5 及び R^j が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は（a - i
 x）である（式中、 X_5 及び R^j が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では
 、 Z_2 は（a - x）である（式中、 X_5 及び R^j が本明細書に記載の値を有する）。一部の
 実施形態では、 Z_2 は（a - x i）である（式中、 X_5 及び R^j が本明細書に記載の値
 を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は（a - x i i）である（式中、 X_4 、 R^m 、及
 び R^j が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 Z_2 は、

30

【化 2 8】



40

である（式中、 X_4 、 X_6 、 X_6' 、及び R^j は、本明細書に記載の値を有する）。

【0106】

一部の実施形態では、 X_6 は、NまたはC(R^{x6})であり、 R^{x6} は、本明細書に記
 載の値を有する。一部の実施形態では、 X_6 は、NまたはC(H)である。一部の実施形
 態では、 X_6 は、Nである。一部の実施形態では、 X_6 は、C(R^{x6})であり、 R^{x6}
 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_6 は、C(H)である。

【0107】

50

一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素である。

10

【0108】

一部の実施形態では、 X_6' は、Nまたは $C(R^{x6'})$ であり、 $R^{x6'}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_6' は、Nまたは $C(R^{x6})$ であり、 R^{x6} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_6' は、Nまたは $C(H)$ である。一部の実施形態では、 X_6' は、Nである。一部の実施形態では、 X_6' は、 $C(R^{x6'})$ であり、 $R^{x6'}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_6' は、 $C(H)$ である。

20

【0109】

一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 $R^{x6'}$ は、水素である。

30

40

【0110】

一部の実施形態では、 R^j は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^j は、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルで

50

ある。一部の実施形態では、 R^j は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^j は、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、または $-CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^j は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^j は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^j は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^j は、水素である。一部の実施形態では、 R^j は、フルオロまたはクロロである。一部の実施形態では、 R^j は、メチルである。一部の実施形態では、 R^j は、フルオロである。一部の実施形態では、 R^j は、クロロである。

10

【0111】

一部の実施形態では、 R^m は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^m は、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R^m は、水素、フルオロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^m は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^m は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、 R^m は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^m は、水素である。

20

【0112】

一部の実施形態では、各 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m の少なくとも1個は、水素である。一部の実施形態では、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれは独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m の少なくとも1個は、水素である。一部の実施形態では、各 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m の少なくとも1個は、水素である。一部の実施形態では、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれは独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m の少なくとも2個は、水素である。一部の実施形態では、各 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$

30

40

50

、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m の少なくとも1個は、水素である。一部の実施形態では、 R^{x6} 、 $R^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれは独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、 R^{x6} 、 R^{x7} 、 R^j 、及び R^m の少なくとも2個は、水素である。

【0113】

一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素であり、 $R^{x6'}$ は、水素であり、 R^j 及び R^m は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1\sim 4$ 脂肪族、 $C_1\sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素であり、 $R^{x6'}$ は、水素であり、 R^j 及び R^m は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素であり、 $R^{x6'}$ は、水素であり、 R^m は、水素であり、 R^j は、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、または $-CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^{x6} は、水素であり、 $R^{x6'}$ は、水素であり、 R^m は、水素であり、 R^j は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。

【0114】

一部の実施形態では、 m は、0～2である。一部の実施形態では、 m は、1～2である。一部の実施形態では、 m は、0～1である。一部の実施形態では、 m は、0である。一部の実施形態では、 m は、1である。一部の実施形態では、 m は、2である。

【0115】

一部の実施形態では、 Z_2 は、 $L-R^e$ である。

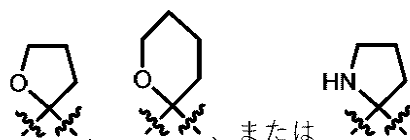
【0116】

一部の実施形態では、 L は、 $-L_1-$ 、 $-V_1-L_2-$ 、または $-L_1-V_1-L_2-$ であり、 L_1 、 V_1 、及び L_2 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 L は、 $-C(R^f)(R^{f'})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-O-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-S-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2-$ 、または $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})-$ であり、 R^f 、 $R^{f'}$ 、及び R^g は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 L は、 $-C(R^f)(R^{f'})-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-O-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-S-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$ 、 $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ 、または $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$ であり、 R^f 、 $R^{f'}$ 、及び R^g は、本明細書に記載の値を有する。

【0117】

一部の実施形態では、 L は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(OH)(CH_3)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-C(CH_3)(NH_2)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-S(O)-$ 、

【化 2 9】



である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、または $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 、または $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$ または $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)-$ である。一部の実施形態では、Lは、

10

【化 3 0】



である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}_2-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。一部の実施形態では、Lは、 $-\text{S}(\text{O})-$ である。一部の実施形態では、Lは、

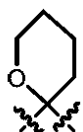
20

【化 3 1】



である。一部の実施形態では、Lは、

【化 3 2】



である。一部の実施形態では、Lは、

【化 3 3】



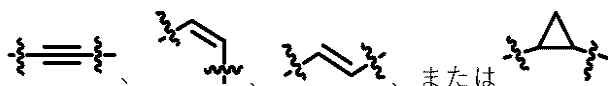
である。

40

【0 1 1 8】

一部の実施形態では、 L_1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキレン鎖であり、この場合、1または2個の飽和炭素原子は、 $(R^f)(R^{f'})$ によって任意に置換されており、任意に1または2の不飽和度が存在し、 R^f 及び $R^{f'}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 L_1 は、 $-\text{C}(R^f)(R^{f'})-$ であり、 R^f 及び $R^{f'}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 L_1 は、 $-\text{CH}_2-$ である。一部の実施形態では、 L_1 は、

【化 3 4】

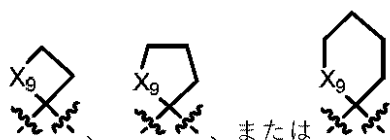


である。

【0119】

一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-N(R^h)$ (R^h 、 R^h')、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または、 R^f 、及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、3～6員炭素環、または N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい)、4～6員複素環であって、 O 、もしくは S から選択される1個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している4～6員複素環を形成している。一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)$ (R^h 、 R^h')、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、 R^h 及び R^h' は、本明細書に記載の値を有するか、または、それらが結合している炭素原子、 R^f 及び R^f' と一緒に、4～6員複素環であって、 N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい)、 O 、もしくは S から選択される1個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している4～6員複素環を形成している。一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)$ (R^h 、 R^h')、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、またはそれらが結合している炭素原子、 R^f 及び R^f' と一緒に、

【化 3 5】



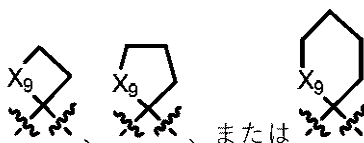
を形成しており、 X_9 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)$ (R^h 、 R^h')、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、各 R^f は、水素である。

【0120】

一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、または R^f 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=CH_2$ 、3～6員炭素環、または4～6員複素環であって、 N (プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい)、 O 、もしくは S から選択される1個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している4～6員複素環を形成しており、 R^f が、ヒドロキシルである場合、 R^f' は、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、またはシクロプロピルで任意に置換されている $-O-C_1 \sim 4$ 脂肪族ではない。一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であるか、またはそれらが結合している炭素原子、 R^f

及び R^f ' と一緒になって、N（プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい）、O、もしくはSから選択され、任意に複素環の第四級炭素に直接隣接して位置する1個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成しているか、または、それらが結合している炭素原子、 R^f 及び R^f ' と一緒になって、

【化36】

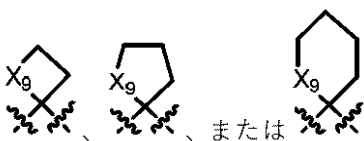


を形成しており、 X_9 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、各 R^f ' は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^f ' は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、各 R^f ' は独立して、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、各 R^f ' は独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、各 R^f ' は独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、各 R^f ' は、水素である。

【0121】

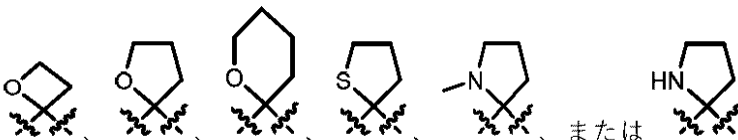
一部の実施形態では、各 R^f は独立して、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)$ (R^h ')、 $-OCH_3$ 、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、各 R^f ' は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、 R^f 及び R^f ' の少なくとも1個は、少なくとも1個のヘテロ原子を含むか、または、それらが結合している炭素原子、 R^f 及び R^f ' と一緒になって、4～6員複素環であって、N（プロトン化または $C_1 \sim 4$ アルキル化されていてよい）、O、もしくはSから選択される1個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している4～6員複素環を形成している。一部の実施形態では、それらが結合している炭素原子と一緒に、 R^f 及び R^f ' は、

【化37】



を形成しており、 X_9 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、それらが結合している炭素原子と一緒に、 R^f 及び R^f ' は、

【化38】



を形成している。一部の実施形態では、それらが結合している炭素原子と一緒に、 R^f 及び R^f ' は、

【化39】



を形成しており、 X_9 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、各 R^f は

独立して、水素、ヒドロキシル、 $N(R^h)(R^{h'})$ 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり、各 $R^{f'}$ は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは $-OCH_3$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、各 R^f 及び $R^{f'}$ は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、またはシクロプロピルであるか、または一緒になって、 $=CH_2$ を形成している。一部の実施形態では、各 R^f 及び $R^{f'}$ は独立して、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、各 R^f 及び $R^{f'}$ は独立して、水素またはメチルである。

【0122】

一部の実施形態では、 R^h 及び $R^{h'}$ はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^h 及び $R^{h'}$ はそれぞれ独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^h 及び $R^{h'}$ はそれぞれ、水素である。一部の実施形態では、 R^h は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^h は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^h は、水素である。一部の実施形態では、 R^h は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 $R^{h'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^h は、水素またはメチルであり、 $R^{h'}$ は、水素である。一部の実施形態では、 R^h は、メチルであり、 $R^{h'}$ は、メチルである。

【0123】

一部の実施形態では、 X_9 は、O、 $N(R^h)$ 、または S であり、 R^h は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 X_9 は、O、 $N(H)$ 、 $N(CH_3)$ 、または S である。一部の実施形態では、 X_9 は、O である。一部の実施形態では、 X_9 は、 $N(H)$ である。一部の実施形態では、 X_9 は、 $N(CH_3)$ である。一部の実施形態では、 X_9 は、S である。

【0124】

一部の実施形態では、 V_1 は、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-N(R^g)-$ であり、 R^g は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 V_1 は、 $-C(O)-$ または $-N(R^g)-$ であり、 R^g は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 V_1 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。一部の実施形態では、 V_1 は、 $-O-$ である。

【0125】

一部の実施形態では、 R^g は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^g は、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、 R^g は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^g は、水素である。一部の実施形態では、 R^g は、メチルである。

【0126】

一部の実施形態では、 L_2 は、 $C_0 \sim 2$ アルキレン鎖であり、1 個の飽和炭素原子は、 $(R^f)(R^{f'})$ によって任意に置換されており、 R^f 及び $R^{f'}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 L_2 は、 $-C(R^f)(R^{f'})-$ である。一部の実施形態では、 L_2 は、 $-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L_2 は、 $-CH_2-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L_2 は、存在しない。

【0127】

一部の実施形態では、 R^e は、(i) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族（ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は、水素ではない）であるか、または (ii) R^e は、任意に置換されている第 2 の 6 員アリアル、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリアル、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルに任意で縮合している任意に置換されている 6 員アリアル、任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリアル、任意に置換されている 3～7 員脂環族、または任意に置換されている 4～7 員ヘテロシクリルから選択される環である。一部の実施形態では、 R^e は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または 1 個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、も

10

20

30

40

50

しくは $C_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであるが、ただし、 R^f 及び $R^{f'}$ が存在して環を形成している場合、 R^e は水素ではない。一部の実施形態では、 R^e は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim 4$ アルキルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0128】

一部の実施形態では、 R^e は、任意に置換されている第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している3～7員脂環族または4～7員ヘテロシクリルから選択される任意に置換されている環である。一部の実施形態では、 R^e は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している3～7員脂環族または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であり、 R^e 環（複数可）は、存在する n 個の R^2 によって任意に置換されており、 n 及び R^2 は、本明細書に記載の値を有する。

10

【0129】

一部の実施形態では、 R^e は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している3～7員脂環族または4～7員ヘテロシクリルから選択される環であり、 R^e 環（複数可）は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、かつ1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、または4～6員複素環で任意に置換されており、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^{z8} 、 T_2 、及び R^{z9} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^e は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されていて、かつ1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、または4～6員複素環で任意に置換されている R^R であり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^R 、 R^{z8} 、 T_2 、及び R^{z9} は、本明細書に記載の値を有する。

20

30

【0130】

一部の実施形態では、 R^e は、5～7員脂環族環、または1個のみのヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルであり、その環は任意に置換されている。一部の実施形態では、 R^e は、5～7員脂環族環、または1個のみのヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルであり、その環は、存在する n 個の R^2 によって任意に置換されており、 n 及び R^2 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^e は、5～7員脂環族環、または1個のみのヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルであり、その環は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $S-C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $S-C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)R^{z8}$ 、 $-S(O)_2R^{z8}$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$ 、 $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$ 、 T_2-R^{z9} 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されていて、かつ1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、または4～6員複素環で任意に置換されている R^R であり、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有し、 R^R 、 R^{z8} 、 T_2 、及び R^{z9} は、本明細書に記載の値を有する。

40

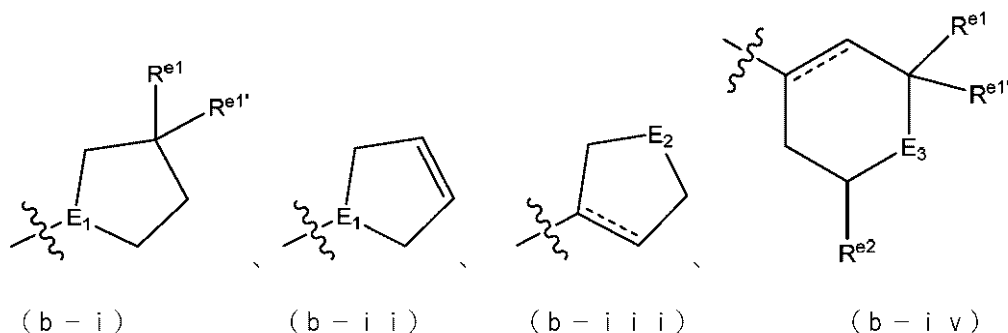
50

⁷) $\text{SO}_2\text{R}^{\text{z}8}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{z}7})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{z}8}$ 、 $\text{T}_2-\text{R}^{\text{z}9}$ 、5～6員ヘテロアリール、6員アリール、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、かつ1個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式3～6員炭素環、または4～6員複素環で任意に置換されており、各 $\text{R}^{\text{z}7}$ は独立して、本明細書に記載の値を有し、 $\text{R}^{\text{z}8}$ 、 T_2 、及び $\text{R}^{\text{z}9}$ は、本明細書に記載の値を有する。

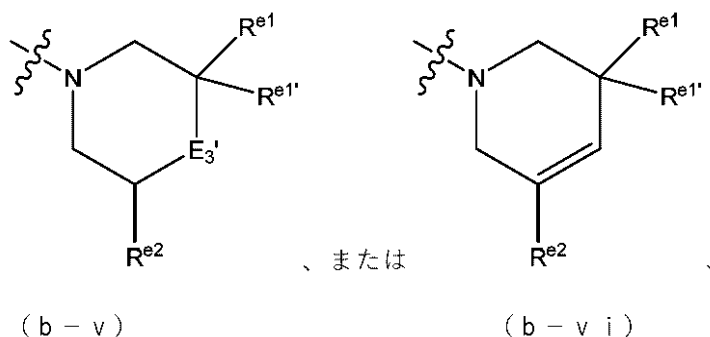
【0131】

一部の実施形態では、 R^{e} は、

【化40】



【化41】



である（式中、 E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_3' 、 $\text{R}^{\text{e}1}$ 、 $\text{R}^{\text{e}1'}$ 、及び $\text{R}^{\text{e}2}$ は、本明細書に記載の値を有し、破線は、単結合または二重結合を示す）。一部の実施形態では、 R^{e} は（b-i）である（式中、 E_1 、 $\text{R}^{\text{e}1}$ 、及び $\text{R}^{\text{e}1'}$ が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 R^{e} は（b-ii）である（式中、 E_1 が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 R^{e} は（b-iii）である（式中、 E_2 が本明細書に記載の値を有し、破線が単結合または二重結合を示す）。一部の実施形態では、 R^{e} は（b-iv）である（式中、 E_3 、 $\text{R}^{\text{e}1}$ 、 $\text{R}^{\text{e}1'}$ 、及び $\text{R}^{\text{e}2}$ が本明細書に記載の値を有し、破線が単結合または二重結合を示す）。一部の実施形態では、 R^{e} は（b-v）である（式中、 E_3' 、 $\text{R}^{\text{e}1}$ 、 $\text{R}^{\text{e}1'}$ 、及び $\text{R}^{\text{e}2}$ が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 R^{e} は（b-vi）である（式中、 $\text{R}^{\text{e}1}$ 、 $\text{R}^{\text{e}1'}$ 、及び $\text{R}^{\text{e}2}$ が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、 E_1 は、NまたはC(H)である。一部の実施形態では、 E_2 は、O、S、または CH_2 である。一部の実施形態では、 E_3 は、O、S、N($\text{R}^{\text{e}3}$)、またはC(H)($\text{R}^{\text{e}3}$)であり、 $\text{R}^{\text{e}3}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 E_3' は、O、N($\text{R}^{\text{e}3}$)、またはC(H)($\text{R}^{\text{e}3}$)であり、 $\text{R}^{\text{e}3}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{e}1}$ 及び $\text{R}^{\text{e}1'}$ はそれぞれ独立して、水素またはフルオロである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{e}2}$ は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 $\text{R}^{\text{e}3}$ は、水素またはメチルである。

【0132】

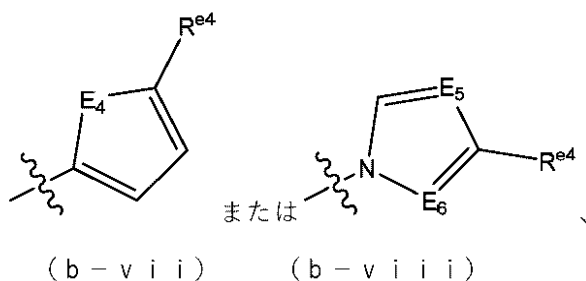
一部の実施形態では、 R^{e} は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7

員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールであり、 R^e 環（複数可）は、任意に置換されている。一部の実施形態では、 R^e は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールであり、 R^e 環（複数可）は、独立して存在する n 個の R^2 で任意に置換されており、 n 及び R^2 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^e は、第2の6員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～7員脂環族、または4～7員ヘテロシクリルに任意で縮合している6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールであり、 R^e 環（複数可）は、独立して存在する1～3のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-N(R^{z7})_2$ 、 $-C(O)_2R^{z7}$ 、 $-C(O)N(R^{z7})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{z7})_2$ 、 $-CH_2-OR^{z7}$ 、 $-CH_2NR^{z7}$ 、または3～6員脂環族もしくは4～6員ヘテロシクリルに任意に置換されており、各 R^{z7} は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^e は、独立して存在する1～3のクロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、シアノ、シクロプロピル、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-C\equiv CH$ で任意に置換されている6員アリールまたは5～6員ヘテロアリールである。

【0133】

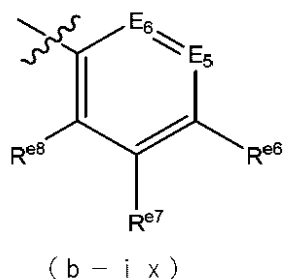
一部の実施形態では、 R^e は、

【化42】



である(式中、 E_4 、 E_5 、 E_6 、及び R^{e4} は、本明細書に記載の値を有する)。一部の実施形態では、 R^e は(b-vii)である(式中、 E_4 及び R^{e4} が本明細書に記載の値を有する)。一部の実施形態では、 R^e は(b-viii)である(式中、 E_5 、 E_6 、及び R^{e4} が本明細書に記載の値を有する)。一部の実施形態では、 R^e は、

【化43】



である(式中、 E_5 、 E_6 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} は、本明細書に記載の値を有する)。

【0134】

一部の実施形態では、 E_4 は、S、O、または $N(R^{n4})$ であり、 R^{n4} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 E_4 は、SまたはOである。一部の実施形態では、 E_4 は、Sである。一部の実施形態では、 E_4 は、Oである。

【0135】

一部の実施形態では、 R^{e4} は、水素、メチル、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、

シアノ、または $-CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^{e4} は、水素、メチル、クロロ、フルオロ、シアノ、または $-CF_3$ である。一部の実施形態では、 R^{e4} は、水素、メチル、クロロ、またはフルオロである。一部の実施形態では、 R^{e4} は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^{e4} は、水素である。

【0136】

一部の実施形態では、 E_5 は、NまたはC(R^{e5})であり、 R^{e5} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 E_5 は、C(R^{e5})であり、 R^{e5} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 E_5 は、NまたはC(H)である。一部の実施形態では、 E_5 は、C(H)である。一部の実施形態では、 E_5 は、Nである。

【0137】

一部の実施形態では、 R^{e5} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e5} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e5} は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{e5} は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e5} は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e5} は、水素である。

【0138】

一部の実施形態では、 E_6 は、NまたはC(H)である。一部の実施形態では、 E_6 は、Nである。一部の実施形態では、 E_6 は、C(H)である。

【0139】

一部の実施形態では、 R^{e6} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e6} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e6} は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{e6} は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e6} は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e6} は、水素である。

【0140】

一部の実施形態では、 R^{e7} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e7} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e7} は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{e7} は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e7} は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e7} は、水素である。

【0141】

一部の実施形態では、 R^{e8} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e8} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ である。一部の実施形態では、 R^{e8} は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、 R^{e8} は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e8} は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、 R^{e8} は、水素である。

【0142】

一部の実施形態では、 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} の少なくとも1個は、水素である。一部の実施形態では、 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-C\equiv CH$ であり、 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、及び R^{e8} の少なくとも2個は、水素である。

【0143】

一部の実施形態では、 R^{e6} は、水素、フルオロ、またはクロロであり、 R^{e7} は、水素、フルオロ、またはクロロであり、 R^{e8} は、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、

10

20

30

40

50

またはシアノであり、 $R^e 6$ 、 $R^e 7$ 、及び $R^e 8$ の少なくとも1個は、水素である。一部の実施形態では、 $R^e 6$ は、水素、フルオロ、またはクロロであり、 $R^e 7$ は、水素、フルオロ、またはクロロであり、 $R^e 8$ は、水素、ハロゲン、メチル、 $-OCH_3$ 、またはシアノであり、 $R^e 6$ 、 $R^e 7$ 、及び $R^e 8$ の少なくとも2個は、水素である。

【0144】

一部の実施形態では、 R^R は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチアジアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジアゼピニル、オキサアゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、オキソジヒドロピリジル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、オキセタニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロヘプタニル、アザビスクロオクタニル、オキサビスクロオクタニル、ビスクロノニル、ビスクロオクタニル、またはアダマンチルである。一部の実施形態では、 R^R は、フラニル、チエニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、シクロヘキシル、またはシクロヘキセニルである。

【0145】

一部の実施形態では、 Z_2 は、水素である。一部の実施形態では、 Z_2 は、クロロであり、 Z_1 は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。

【0146】

一部の実施形態では、 R^b は、水素であるか、またはそれが結合している酸素と一緒に、プロドラッグを形成している。一部の実施形態では、 R^b は、水素または $-C(O)-R^{b x}$ であり、 $R^{b x}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 R^b は、水素である。一部の実施形態では、 R^b は、 $-C(O)-R^{b x}$ であり、 $R^{b x}$ は、本明細書に記載の値を有する。

【0147】

一部の実施形態では、 $R^{b x}$ は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CH(R^{b y})-NH_2$ 、ピロリジニル、または $-L_b-OPO_3H_2$ であり、 L_b 及び $R^{b y}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 $R^{b x}$ は、 $-CH(R^{b y})-NH_2$ であり、 $R^{b y}$ は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 $R^{b x}$ は、 $-L_b-OPO_3H_2$ であり、 L_b は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、 $R^{b x}$ は、 $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0148】

一部の実施形態では、 $R^{b y}$ は、ヒドロキシル、フェニル、フェノリル、イミダゾリル、カルボキシル、アミノ、グアニジノ、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、またはインドリルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 $R^{b y}$ は、ヒドロキシル、フェニル、カルボキシル、アミノ、または $-C(O)NH_2$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 $R^{b y}$ は、 $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態では、 $R^{b y}$ は、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチ

ル、またはイソブチルである。一部の実施形態では、 R^{by} は、メチル、エチル、イソプロピル、またはイソブチルである。一部の実施形態では、 R^{by} は、メチルである。一部の実施形態では、 R^{by} は、エチルである。一部の実施形態では、 R^{by} は、イソプロピルである。一部の実施形態では、 R^{by} は、イソブチルである。

【0149】

一部の実施形態では、 L_b は、 $C_1 \sim 4$ アルキレンまたは $-(CH_2)_{n1}-$ フェニレン $-(CH_2)_{n2}-$ から選択される二価リンカーであり、 $n1$ は、0または1であり、 $n2$ は、1または2である。一部の実施形態では、 L_b は、 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。一部の実施形態では、 L_b は、 $C_1 \sim 4$ メチレンである。一部の実施形態では、 L_b は、 $C_1 \sim 4$ エチレンである。一部の実施形態では、 L_b は、 $-(CH_2)_{n1}-$ フェニレン $-(CH_2)_{n2}-$ であり、 $n1$ は、0または1であり、 $n2$ は、1または2である。一部の実施形態では、 L_b は、 $-\text{フェニレン}-(CH_2)_{n2}-$ であり、 $n2$ は、1または2である。一部の実施形態では、 L_b は、 $-CH_2-\text{フェニレン}-(CH_2)_{n2}-$ であり、 $n2$ は、1または2である。一部の実施形態では、 L_b は、 $-(CH_2)_{n1}-$ フェニレン $-CH_2-$ であり、 $n1$ は、0または1である。一部の実施形態では、 L_b は、 $-(CH_2)_{n1}-$ フェニレン $-(CH_2)_{n2}-$ であり、 $n1$ は、0または1であり、 $n2$ は、2である。

10

【0150】

一部の実施形態では、下記の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、またはすべてが当てはまる： Y は、 $-O-$ である、 R^a は、ヒドロキシルである、 $R^{a'}$ は、水素である、 R^c は、水素である、 X_1 は、 N である、 R^d は、水素である、または X_3 は、 $C(H)$ である。一部の実施形態では、下記の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、またはすべてが当てはまる： Y は、 $-O-$ である、 R^a は、水素である、 $R^{a'}$ は、水素である、 R^c は、水素である、 X_1 は、 N である、 R^d は、水素である、または X_3 は、 $C(H)$ である。

20

【0151】

一部の実施形態では、 n は、1～5である。一部の実施形態では、 n は、1～4である。一部の実施形態では、 n は、1～3である。一部の実施形態では、 n は、1～2である。一部の実施形態では、 n は、1である。

30

【0152】

一部の実施形態では、存在する R^2 はそれぞれ独立して、 $-R^{2a}$ 、 $-T_3-R^{2d}$ 、 $-T_3-R^{2a}$ 、または $-V_2-T_3-R^{2d}$ であり、 R^{2a} 、 T_3 、 R^{2d} 、 V_2 、及び T_3 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在する R^2 はそれぞれ独立して、 $-R^{2a}$ または T_3-R^{2a} であり、 R^{2a} 及び T_3 は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在する R^2 はそれぞれ独立して、 $-R^{2a}$ であり、 R^{2a} は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在する R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-R^{2c}$ 、 $-N(R^{2b})_2$ 、 $-OR^{2b}$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または $C_1 \sim 6$ フルオロ脂肪族であり、 R^{2b} 及び R^{2c} は、本明細書に記載の値を有する。

40

【0153】

一部の実施形態では、存在する R^{2a} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{2c}$ 、 $-N(R^{2b})_2$ 、 $-OR^{2b}$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-S(O)R^{2c}$ 、 $-S(O)_2R^{2c}$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)OR^{2b}$ 、 $-C(O)N(R^{2b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{2b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{2b})_2$ 、 $-N(R^{2e})C(O)R^{2b}$ 、 $-N(R^{2e})SO_2R^{2c}$ 、 $-N(R^{2e})C(O)OR^{2b}$ 、 $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2b})_2$ 、 $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2b})_2$ 、もしくは $-Si(R^{2c})_3$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族もしくは $C_1 \sim 6$ ハロ脂肪族であり、 R^{2b} 、 R^{2c} 、及び R^{2e} は、本明細書に記載の値を有する。

【0154】

50

一部の実施形態では、存在する R^{2b} はそれぞれ独立して、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_1 \sim 6$ ハロ脂肪族、3～10員脂環族、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、もしくは窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基であるか、または存在する2つの R^{2b} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクリルを形成している。

【0155】

一部の実施形態では、存在する R^{2c} はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、 $C_1 \sim C_6$ ハロ脂肪族、3～10員脂環族、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基である。

10

【0156】

一部の実施形態では、存在する R^{2d} はそれぞれ独立して、水素、または3～10員脂環族、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、もしくは窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される基である。

【0157】

20

一部の実施形態では、存在する R^{2e} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である。

【0158】

一部の実施形態では、存在する V_2 はそれぞれ独立して、 $-N(R^{2e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{2e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{2e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{2e})-$ 、 $-N(R^{2e})C(O)-$ 、 $-N(R^{2e})SO_2-$ 、 $-N(R^{2e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-$ 、 $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{2e})-O-$ であり、 R^{2e} は、本明細書に記載の値を有する。

【0159】

30

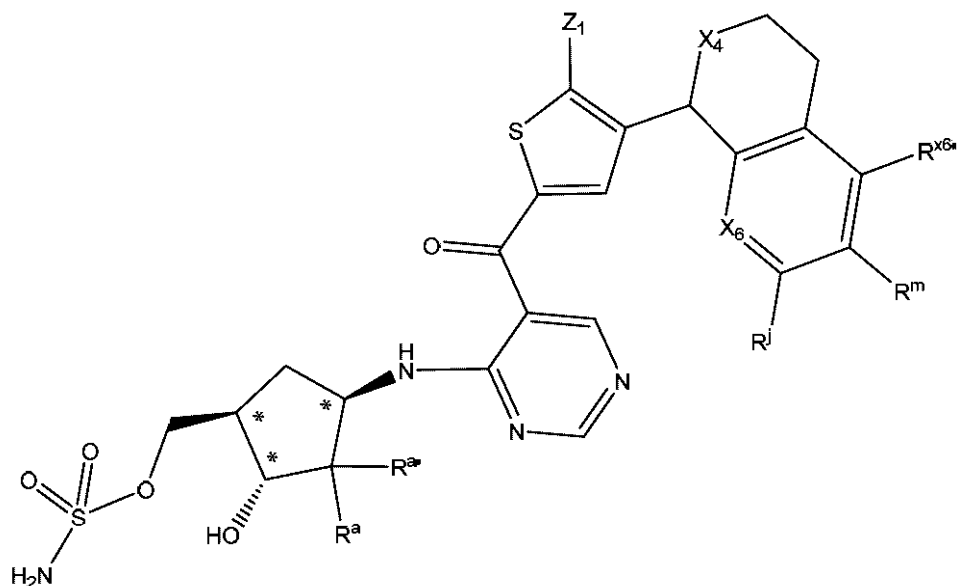
一部の実施形態では、存在する T_3 はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキレン鎖であり、そのアルキレン鎖は、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、 $-N(R^4)C(O)O-$ 、 $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^4)-O-$ によって任意に中断されているか、または T_3 またはその部分は、3～7員脂環族または4～7員ヘテロシクリルの部分を任意に形成しており、 R^4 は、水素または、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族基である。

【0160】

一部の実施形態では、式(I)の化学成分は、式(X-a)：

40

【化 4 4】



(X - a)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、

アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、
 R^a は、水素であり、 $\text{R}^{a'}$ は、水素であり、 R^a は、水素であり、 $\text{R}^{a'}$ は、フルオロであり、 R^a は、フルオロであり、かつ $\text{R}^{a'}$ は、フルオロであるか、または R^a は、 OH であり、かつ $\text{R}^{a'}$ は、水素であり、

Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{z3} 、 $-\text{S}-\text{R}^{z3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{z3}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{z3}$ であり、

R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $\text{C}_{1\sim4}$ 脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される1個または複数個の R^{z4} で置換されている、

R^{z4} は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_{1\sim4}$ 脂肪族、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{z5})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{z6}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{z5}$ 、5-もしくは6員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される1個もしくは複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、

各 R^{z5} は独立して、水素または $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり、

R^{z6} は、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり、

X_4 は、 O または $\text{N}(\text{R}^{n4})$ であり、

R^{n4} は、水素または $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり、

X_6 は、 N または $\text{C}(\text{R}^{x6})$ であり、

R^{x6} 、 $\text{R}^{x6'}$ 、 R^j 及び R^m のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_{1\sim4}$ 脂肪族、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{z7})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{z7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z7})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z7})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^{z7}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{z7}$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、 R^{x6} 、 $\text{R}^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m の少なくとも1個は、水素であり、

各 R^{z7} は独立して、水素または $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルである）。

【0161】

直前に記載した一部のそのような実施形態では、

Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、 $\text{C}_{1\sim4}$

$_4$ アルコキシ、 $-N(R^{z5})_2$ 、もしくは独立して選択されるもう1個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されている $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり、

X_4 は、O または $N(H)$ であり、

X_6 は、N または $C(H)$ であり、

$R^{x6'}$ は、水素であり、

R^m は、水素、フルオロ、またはクロロであり、

R^j は、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、または $-CF_3$ である。

【0162】

一部の実施形態では、式 (I) の化学成分は、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0163】

一部の実施形態では、式 (I) の化学成分は、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 5-クロロ-4 - [7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0164】

一部の実施形態では、下記の化学成分を提供する：

【表A-1】

I - 1 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(S) - (3-プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(R) - (3-プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
I - 1 8 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(R) - アミノ (6-プロモピリジン-2-イル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル } カル

10

20

30

【表 A-2】

	ボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6-プロモピリジン-2-イル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	10
1 - 2 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-プロモフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3-プロモフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	20
1 - 2 4 8 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-プロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-プロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	30
1 - 2 4 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-プロモフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5	40

	－（{4－[(S)－アミノ（3－ブロモフェニル）メチル}－5－クロロ－2－チエニル}カルボニル）ピリミジン－4－イル]アミノ}－2，3－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
I－2 5 1 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル}カルボニル）ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル}カルボニル）ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
I－2 5 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－エチニル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル）ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－エチニル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル）ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、
I－2 5 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 S)－2－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－イル]－2－チエニル}カルボニル）ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 R)－2－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－イル]－2－チエニル}カルボニル）ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、

20

40

【表 A-4】

	ロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-8-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、	
I-2 5 4 b	[(1 R, 2 S, 4 R)-4-{[5-({4-[(1 R)-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1 R, 2 S, 4 R)-4-{[5-({4-[(1 S)-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、	10
I-2 5 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1 R)-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1 R, 2 S, 4 R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1 S)-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、	20 30
I-2 5 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R)-4-{[5-({4-[(1 R)-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート、	
I-2 5 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R)-4-{[5-({4-[(1 R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2	40

【表 A-5】

	ーチエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	
I-2 58 a	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4-{[5-(5-メチル-4-[(1 R)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4-{[5-(5-メチル-4-[(1 S)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート、	10
I-2 59 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) -4-{[5-(4-[(1 R)-7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2,3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) -4-{[5-(4-[(1 S)-7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2,3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	20 30
I-2 61 b	[(1 R, 2 S, 4 R) -4-{[5-(4-[(1 R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) -4-{[5-(4-[(1 S)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル]	40

【表A-6】

	アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
1 - 2 6 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
1 - 2 6 4 b	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
1 - 2 6 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、
1 - 2 6 8 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}

10

20

30

40

【表A-7】

	カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、	10
I - 2 69 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 S) - 4, 7-ジヒドロ-5 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-7-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 R) - 4, 7-ジヒドロ-5 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-7-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト、	20
I - 2 70 b	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-フロイル}ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマトまたは {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-フロイル}ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト、	30
I - 2 71 a	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは [(1 R,	40

【表 A-8】

	2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カル ボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート、	
1 - 2 7 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - シクロプ ロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メ チル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チ エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート、	10 20
1 - 2 8 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒド ロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボ ニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート、	 30
1 - 2 8 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒ ドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S,	 40

【表 A-9】

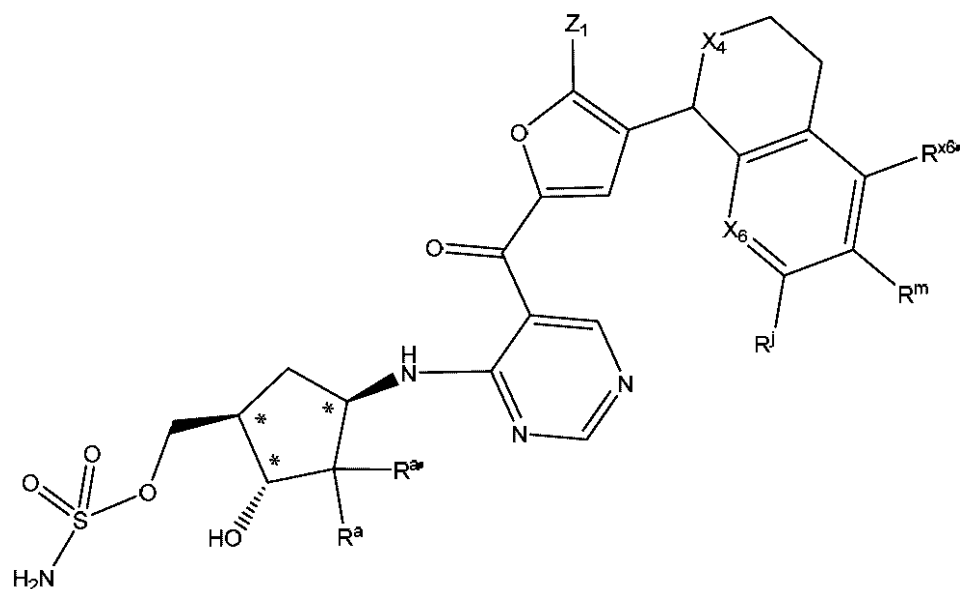
	4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	
I - 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	10 20
I - 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート、	 30

またはその薬学的に許容される塩。

【0165】

一部の実施形態では、式 (I) の化学成分は、式 (X-b) :

【化 4 5】



(X - b)

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、

アスタリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、
 R^a は、水素であり、かつ $\text{R}^{a'}$ は、水素であり、 R^a は、水素であり、かつ $\text{R}^{a'}$ は、フルオロであり、 R^a は、フルオロであり、かつ $\text{R}^{a'}$ は、フルオロであるか、または R^a は、 OH であり、かつ $\text{R}^{a'}$ は、水素であり、

Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{z3} 、 $-\text{S}-\text{R}^{z3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{z3}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{z3}$ であり、

R^{z3} は、フェニル、5～7員脂環族、5～7員ヘテロシクリル、または $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される1個または複数個の R^{z4} で置換されている、

R^{z4} は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、 $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{z5})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{z6}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{z5}$ 、5-もしくは6員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される1個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、

各 R^{z5} は独立して、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^{z6} は、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、

X_4 は、 O または $\text{N}(\text{R}^{n4})$ であり、

R^{n4} は、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、

X_6 は、 N または $\text{C}(\text{R}^{x6})$ であり、

R^{x6} 、 $\text{R}^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、 $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロアルコキシ、 $-\text{N}(\text{R}^{z7})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{z7}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z7})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{z7})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^{z7}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{z7})_2$ 、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、 R^{x6} 、 $\text{R}^{x6'}$ 、 R^j 、及び R^m の少なくとも1個は、水素であり、

各 R^{z7} は独立して、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルである）。

【0166】

直前に記載した一部のそのような実施形態では、

Z_1 は、水素、ハロゲン、シアノ、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim$

$_4$ アルコキシ、 $-N(R^{z5})_2$ 、もしくは独立して選択されるもう 1 個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

X_4 は、O または $N(H)$ であり、

X_6 は、N または $C(H)$ であり、

$R^{x6'}$ は、水素であり、

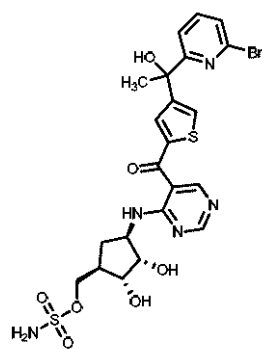
R^m は、水素、フルオロ、またはクロロであり、

R^j は、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、 $-C \equiv CH$ 、または $-CF_3$ である]。

【0167】

式 (I) の化学成分の代表的な例を、下記の表 1 において示す。

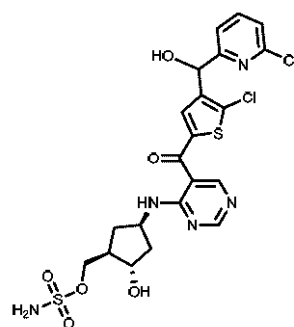
【表 1 - 1】



I - 1

I - 1 a

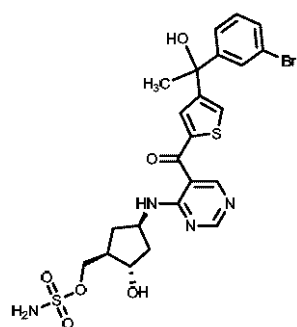
I - 1 b



I - 2

I - 2 a

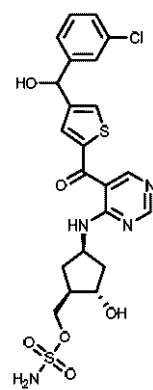
I - 2 b



I - 3

I - 3 a

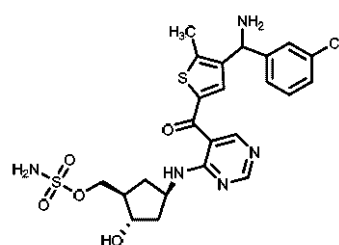
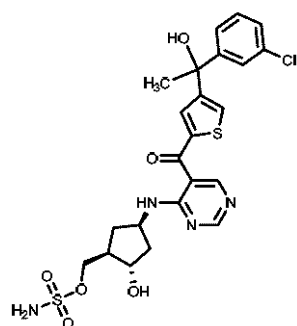
I - 3 b



I - 4

I - 4 a

I - 4 b



10

20

30

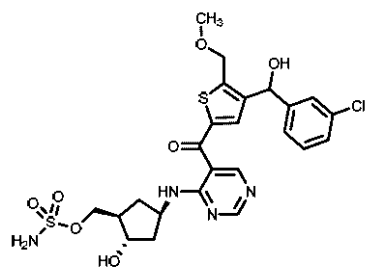
40

【表 1 - 2】

I - 5

I - 5 a

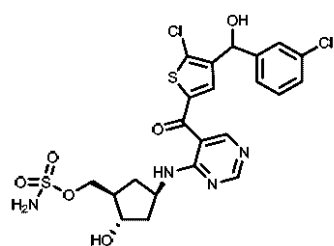
I - 5 b



I - 7

I - 7 a

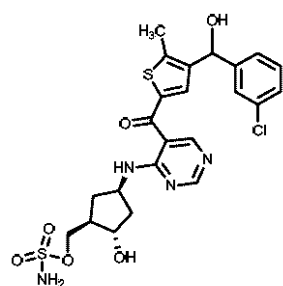
I - 7 b



I - 9

I - 9 a

I - 9 b



I - 11

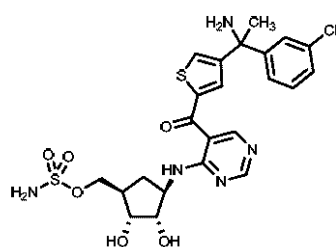
I - 11 a

I - 11 b

I - 6

I - 6 a

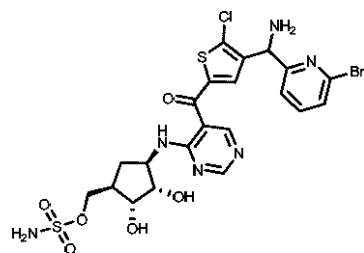
I - 6 b



I - 8

I - 8 a

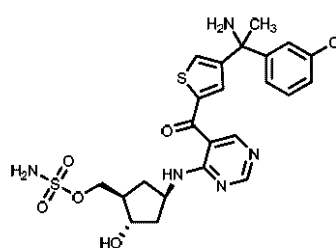
I - 8 b



I - 10

I - 10 a

I - 10 b



I - 12

I - 12 a

I - 12 b

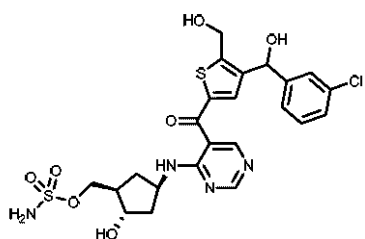
10

20

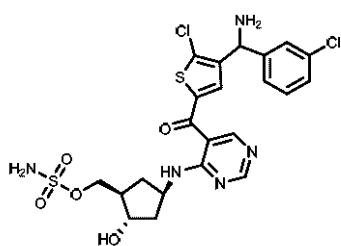
30

40

【表 1 - 3】



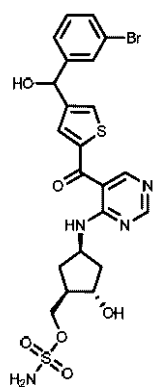
I - 13



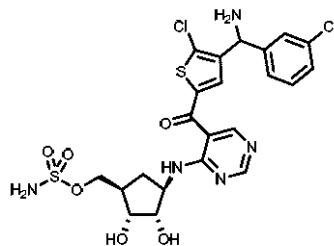
I - 15

I - 15 a

I - 15 b

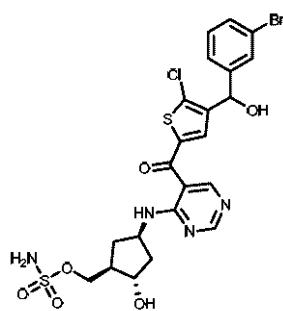


I - 17



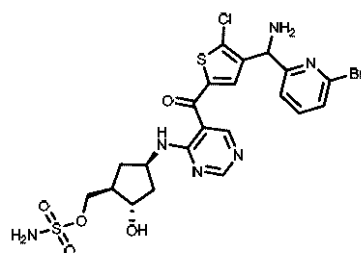
I - 14 a

I - 14 b



I - 16 a

I - 16 b



I - 18

I - 18 a

I - 18 b

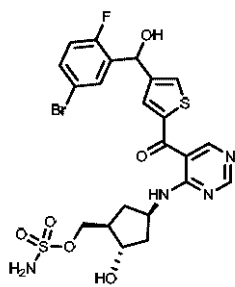
10

20

30

40

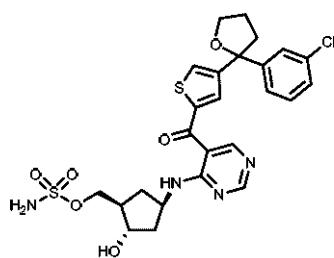
【表 1 - 4】



I - 19

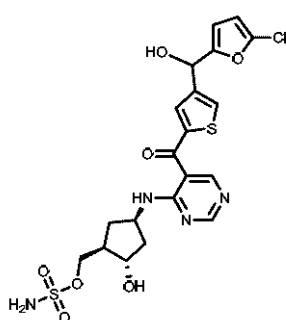
I - 19 a

I - 19 b

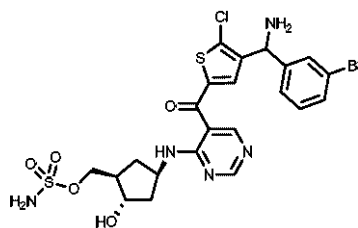


I - 20 a

I - 20 b



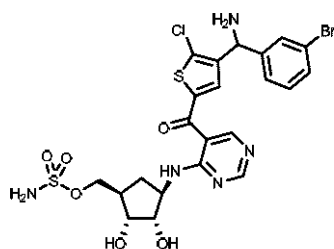
I - 21



I - 22

I - 22 a

I - 22 b



I - 24 a

I - 24 b

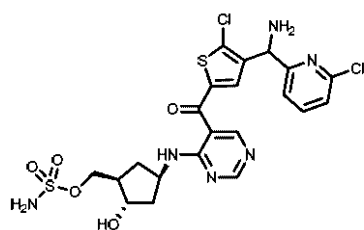
10

20

30

40

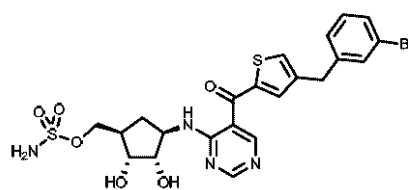
【表 1 - 5】



I - 2 5

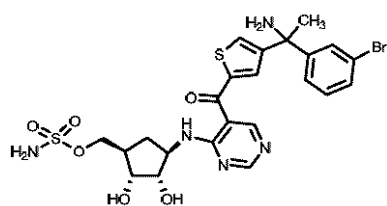
I - 2 5 a

I - 2 5 b



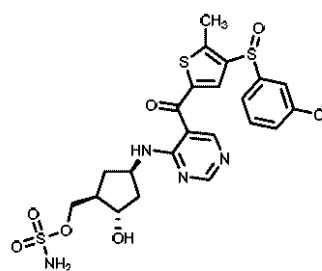
I - 2 6

10



I - 2 7 a

I - 2 7 b

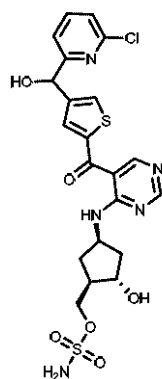


I - 2 8

I - 2 8 a

I - 2 8 b

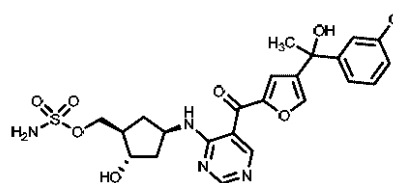
20



I - 2 9

I - 2 9 a

I - 2 9 b



I - 3 0

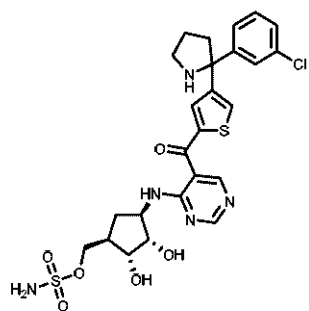
I - 3 0 a

I - 3 0 b

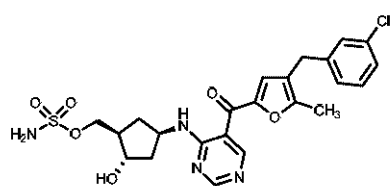
30

40

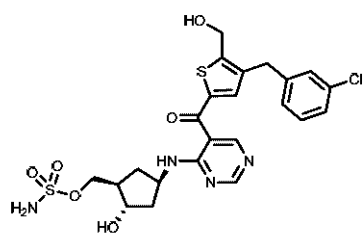
【表 1 - 6】



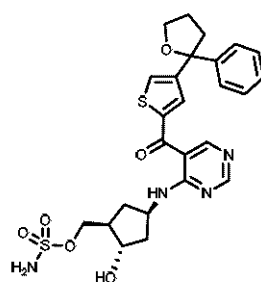
I - 3 1



I - 3 3



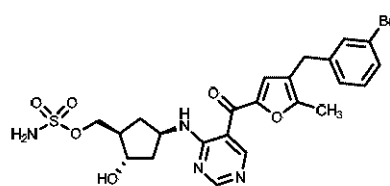
I - 3 5



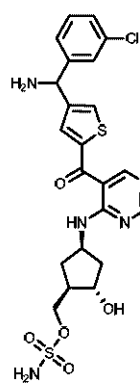
I - 3 2

I - 3 2 a

I - 3 2 b



I - 3 4



I - 3 6

I - 3 6 a

I - 3 6 b

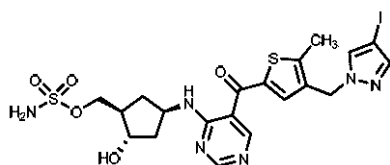
10

20

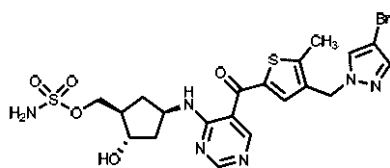
30

40

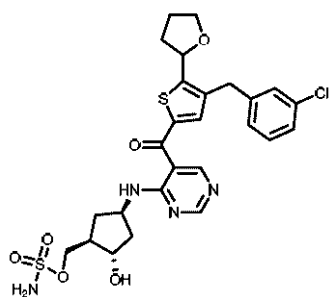
【表 1 - 7】



I - 3 7



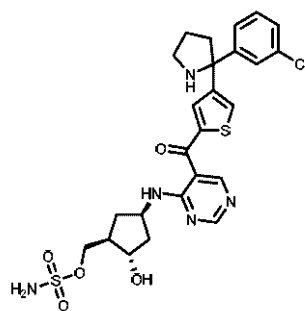
I - 3 9



I - 4 1

I - 4 1 a

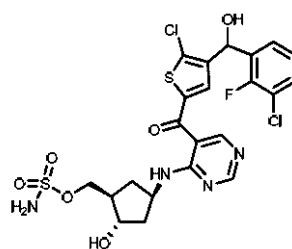
I - 4 1 b



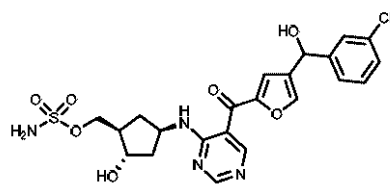
I - 3 8

I - 3 8 a

I - 3 8 b



I - 4 0



I - 4 2

I - 4 2 a

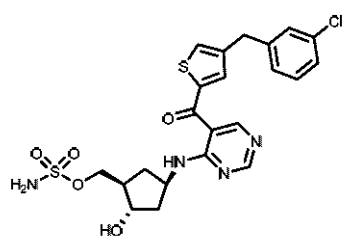
I - 4 2 b

10

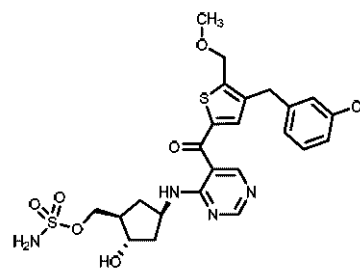
20

30

【表 1 - 8】

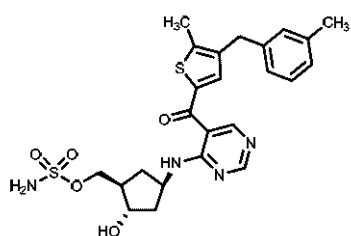


I - 4 3

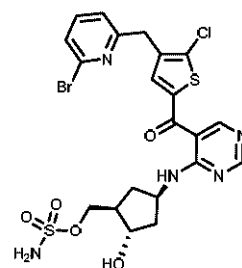


I - 4 4

10

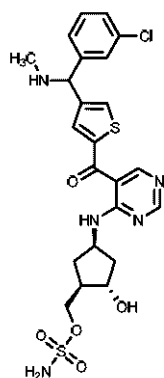


I - 4 5



I - 4 6

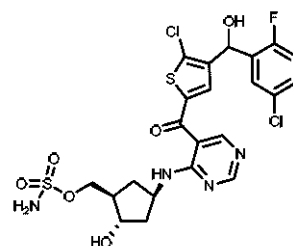
20



I - 4 7

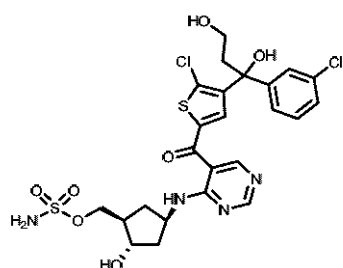
I - 4 7 a

I - 4 7 b

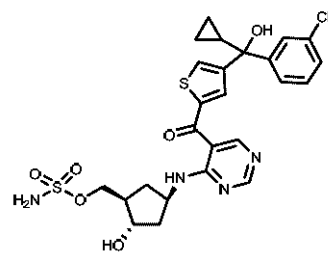


30

I - 4 8



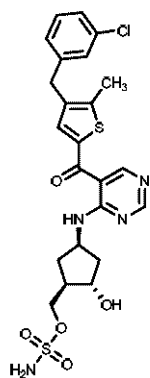
I - 4 9



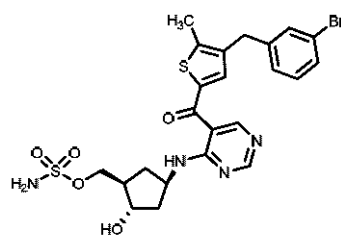
I - 5 0

40

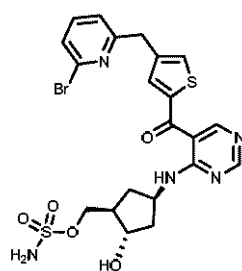
【表 1 - 9】



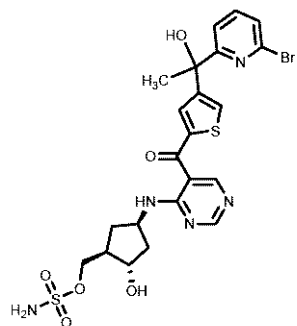
1 - 5 1



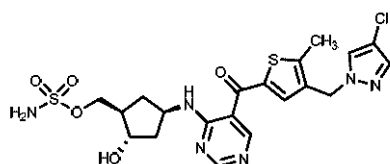
1 - 5 2



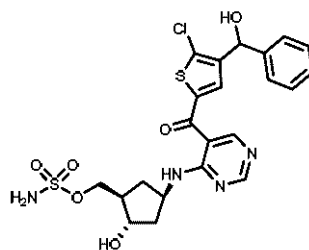
1 - 5 3



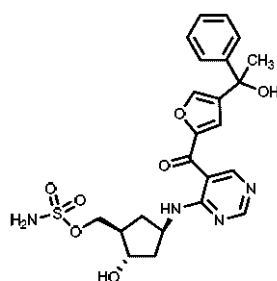
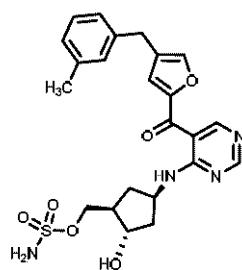
1 - 5 4



1 - 5 5



1 - 5 6



10

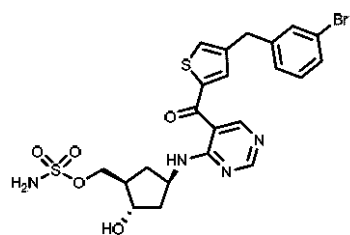
20

30

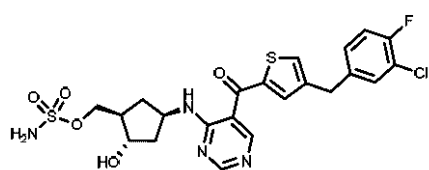
40

【表 1 - 1 0】

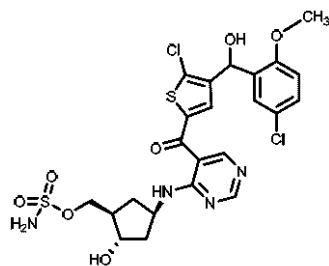
I - 5 7



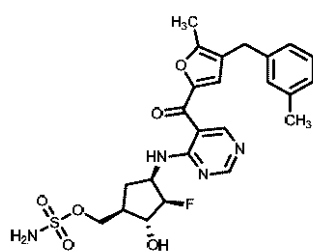
I - 5 9



I - 6 1



I - 6 3

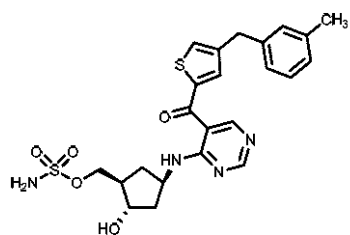


I - 6 5

I - 5 8

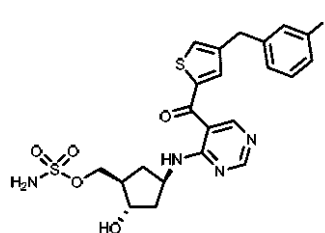
I - 5 8 a

I - 5 8 b



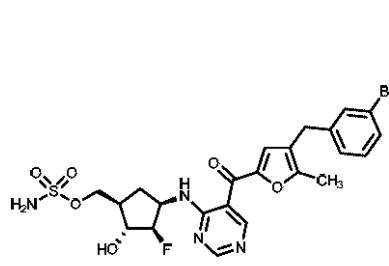
10

I - 6 0

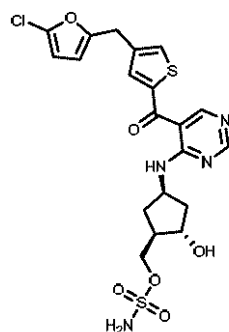


20

I - 6 2



I - 6 4

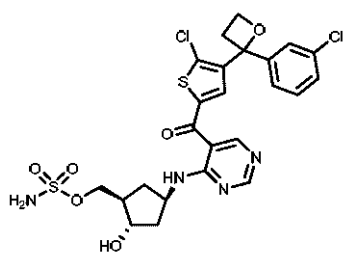


30

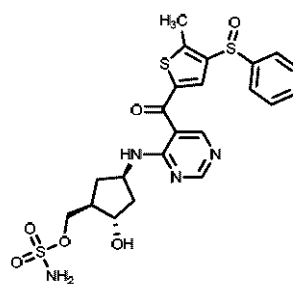
I - 6 6

40

【表 1 - 1 1】

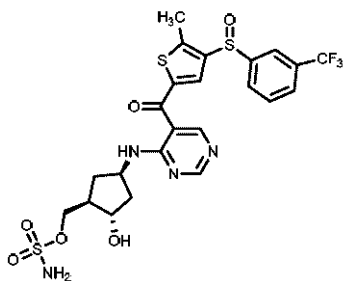


I - 6 7

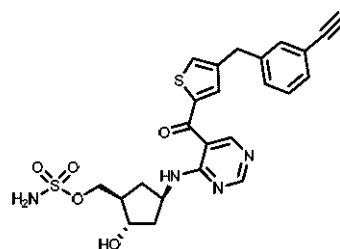


I - 6 8

10

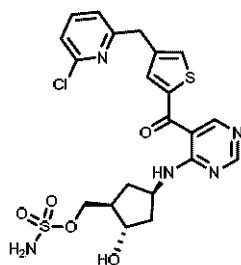


I - 6 9

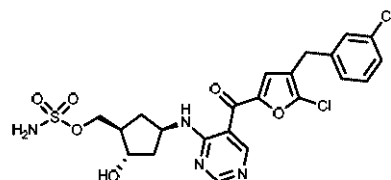


I - 7 0

20

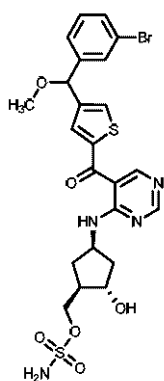


I - 7 1



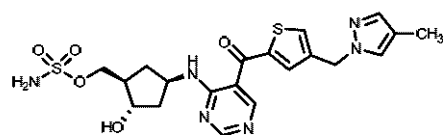
I - 7 2

30



I - 7 3 a

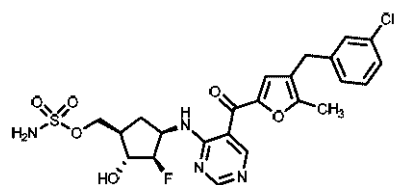
I - 7 3 b



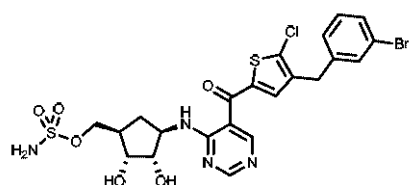
I - 7 4

40

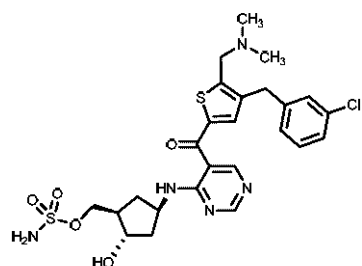
【表 1 - 1 2】



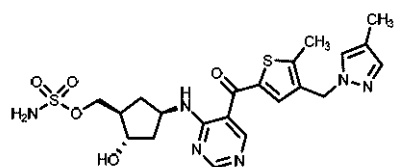
I - 7 5



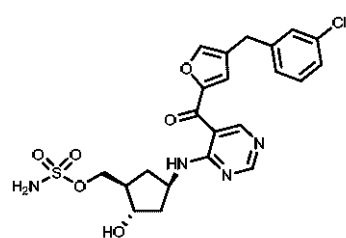
I - 7 6



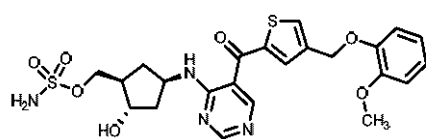
I - 7 7



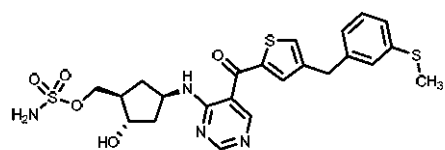
I - 7 8



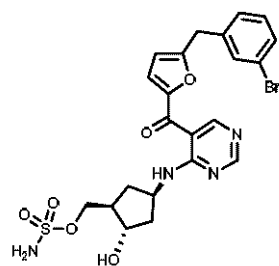
I - 7 9



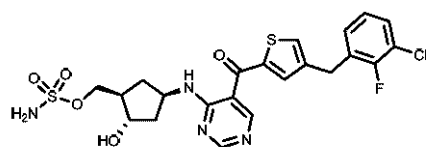
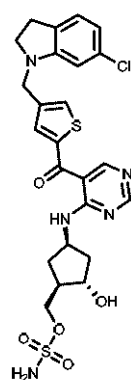
I - 8 0



I - 8 1



I - 8 2



10

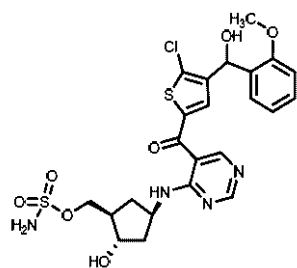
20

30

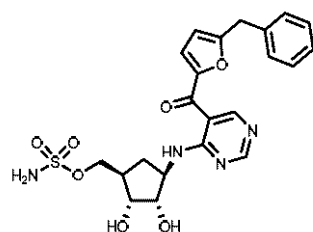
40

【表 1 - 1 3】

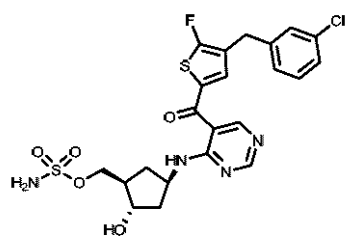
I - 8 3



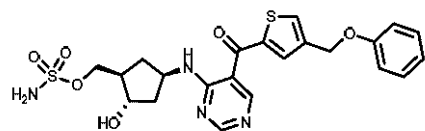
I - 8 5



I - 8 7

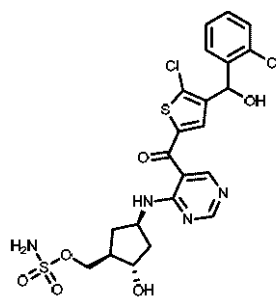


I - 8 9

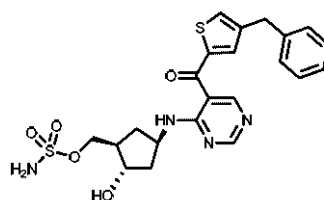


I - 9 1

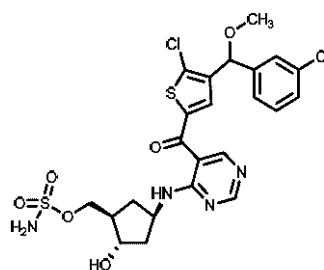
I - 8 4



I - 8 6



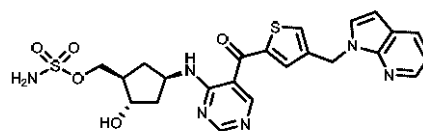
I - 8 8



I - 9 0

I - 9 0 a

I - 9 0 b



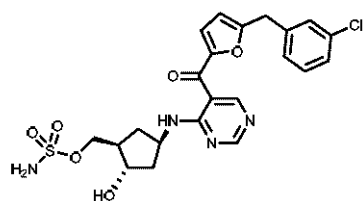
I - 9 2

10

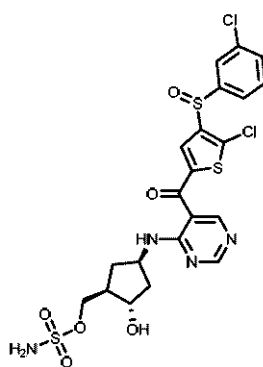
20

30

【表 1 - 1 4】

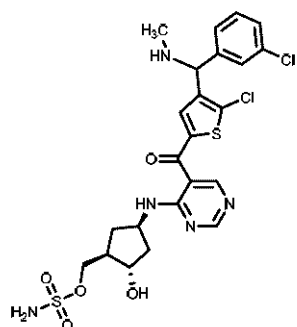


I - 9 3

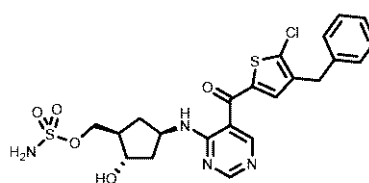


I - 9 4

10

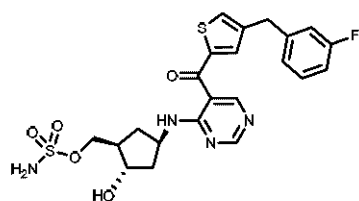


I - 9 5

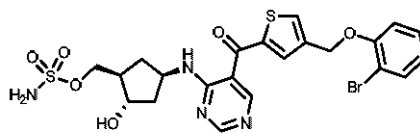


I - 9 6

20

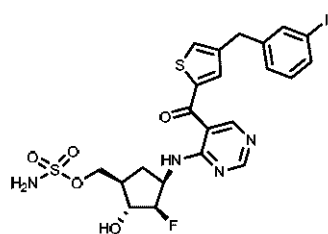


I - 9 7

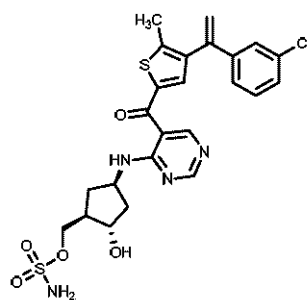


I - 9 8

30



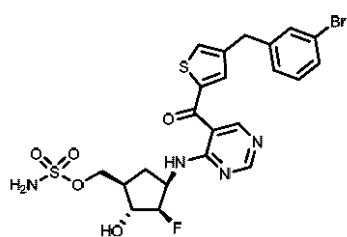
I - 9 9



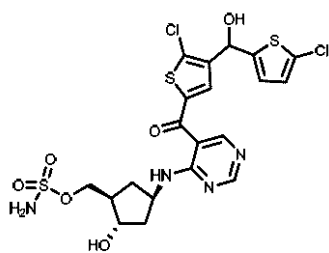
I - 1 0 0

40

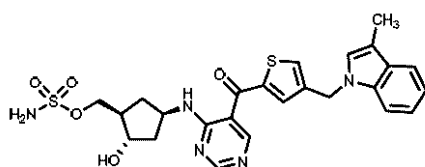
【表 1 - 1 5】



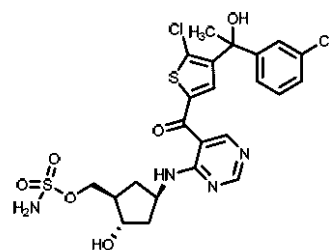
I - 1 0 1



I - 1 0 3



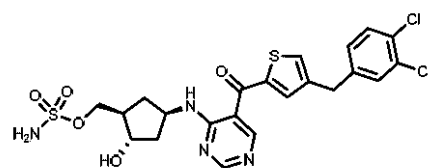
I - 1 0 5



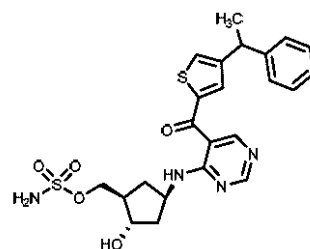
I - 1 0 2

I - 1 0 2 a

I - 1 0 2 b



I - 1 0 4



I - 1 0 6

I - 1 0 6 a

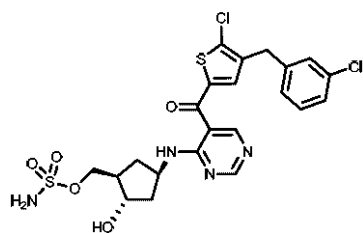
I - 1 0 6 b

10

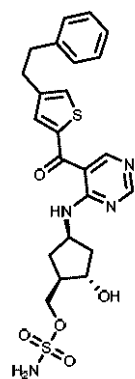
20

30

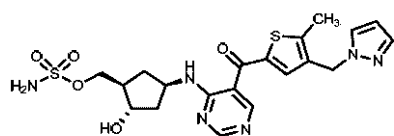
【表 1 - 1 6】



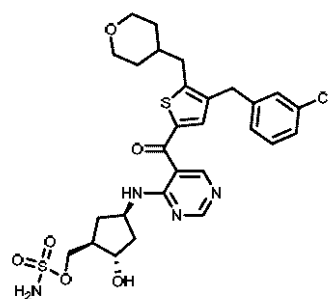
1 - 1 0 7



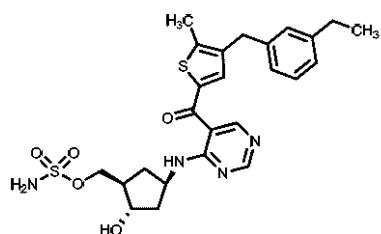
1 - 1 0 8



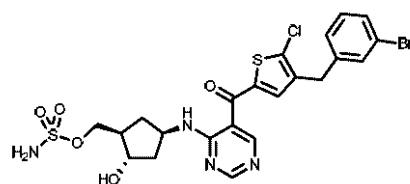
1 - 1 0 9



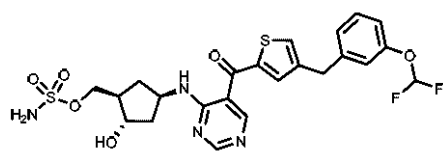
1 - 1 1 0



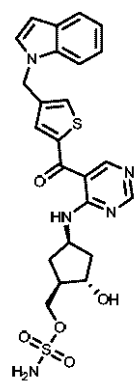
1 - 1 1 1



1 - 1 1 2



1 - 1 1 3



1 - 1 1 4

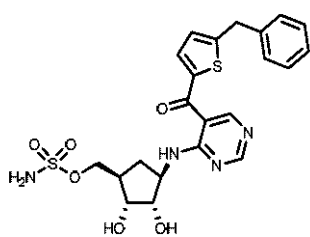
10

20

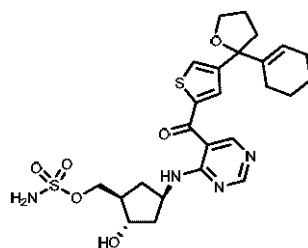
30

40

【表 1 - 1 7】

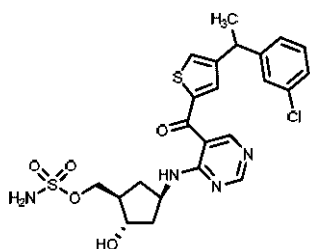


I - 1 1 5



I - 1 1 6

10

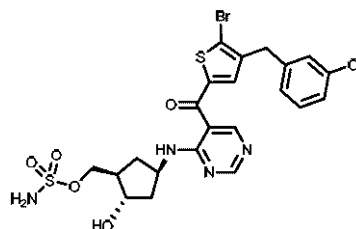


I - 1 1 7

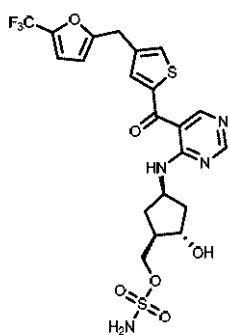
I - 1 1 7 a

20

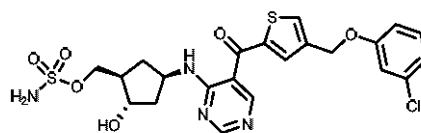
I - 1 1 7 b



I - 1 1 8

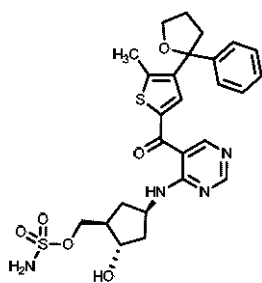


I - 1 1 9

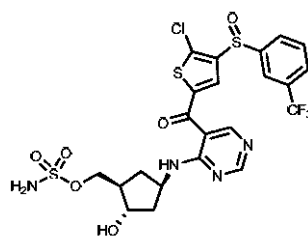


I - 1 2 0

30



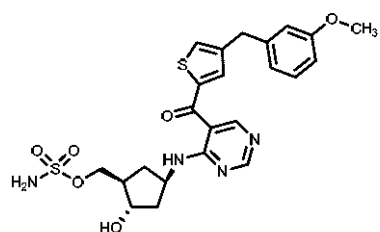
I - 1 2 1



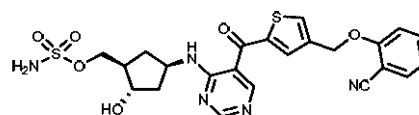
I - 1 2 2

40

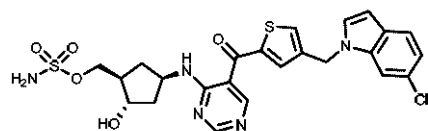
【表 1 - 1 8】



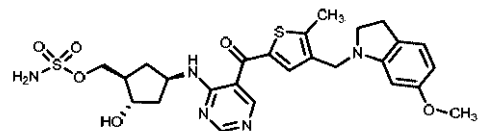
I - 1 2 3



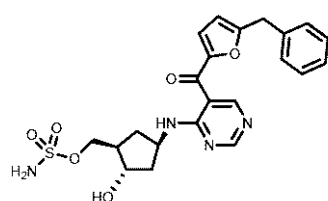
I - 1 2 4



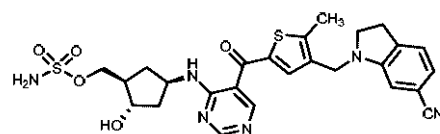
I - 1 2 5



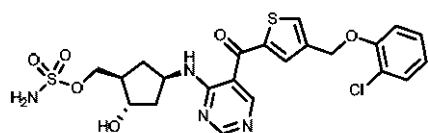
I - 1 2 6



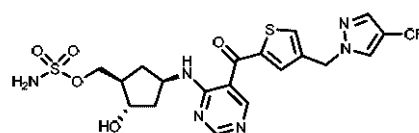
I - 1 2 7



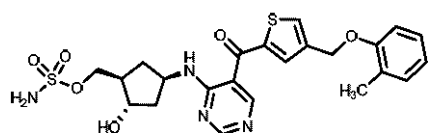
I - 1 2 8



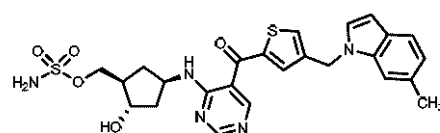
I - 1 2 9



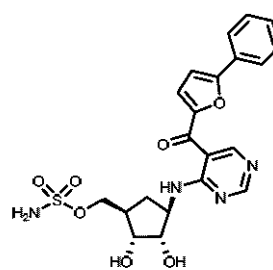
I - 1 3 0



I - 1 3 1



I - 1 3 2



I - 1 3 4

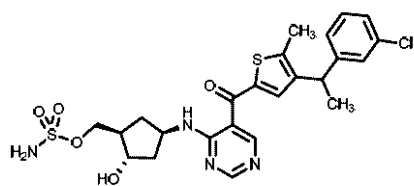
10

20

30

40

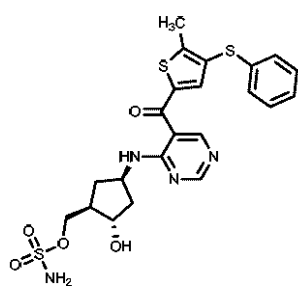
【表 1 - 1 9】



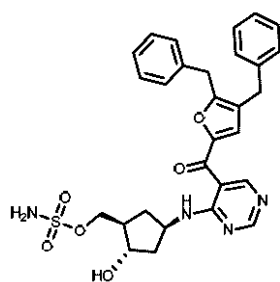
I - 1 3 5

I - 1 3 5 a

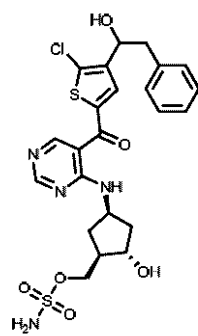
I - 1 3 5 b



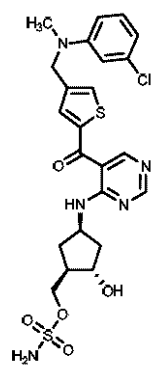
I - 1 3 7



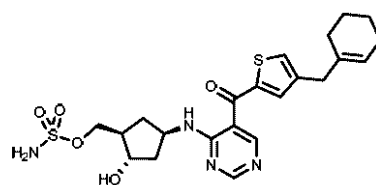
I - 1 3 9



I - 1 3 6



I - 1 3 8



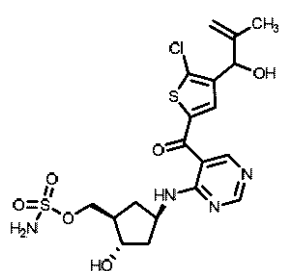
I - 1 4 0

10

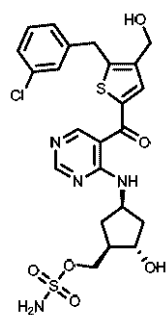
20

30

【表 1 - 2 0】

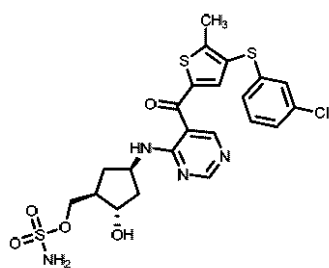


I - 1 4 1

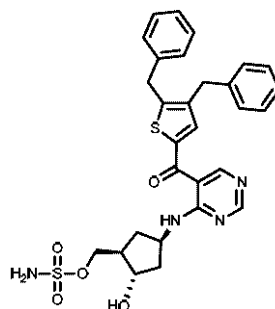


I - 1 4 2

10

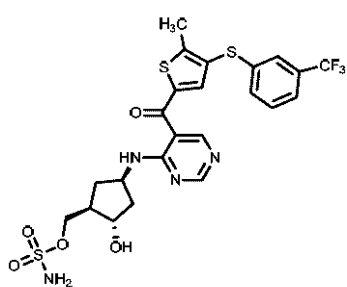


I - 1 4 3

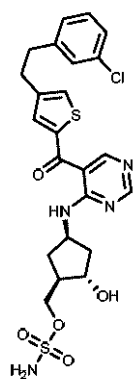


I - 1 4 4

20

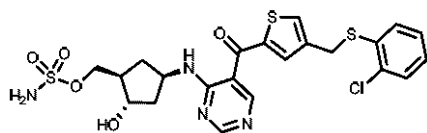


I - 1 4 5

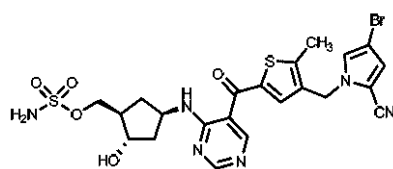


I - 1 4 6

30



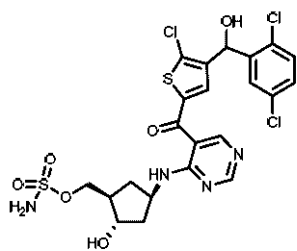
I - 1 4 7



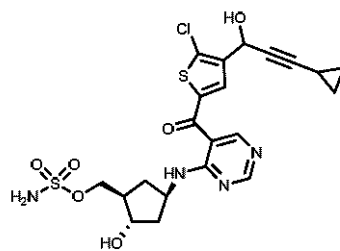
I - 1 4 8

40

【表 1 - 2 1】

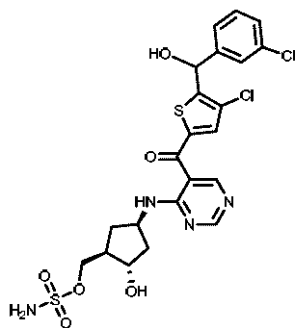


I - 1 4 9



I - 1 5 0

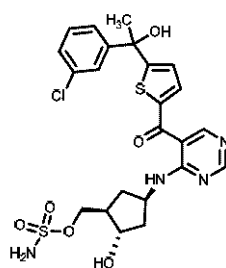
10



I - 1 5 1

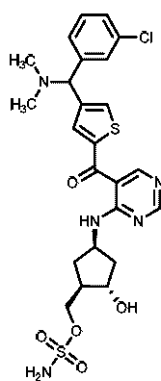
I - 1 5 1 a

I - 1 5 1 b



I - 1 5 2

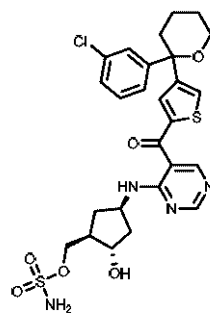
20



I - 1 5 3

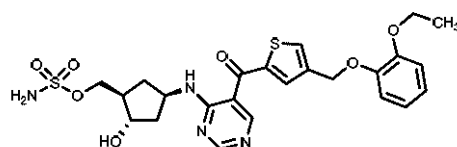
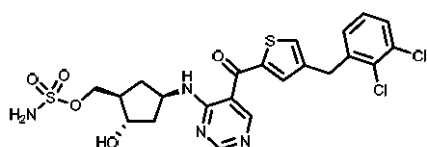
I - 1 5 3 a

I - 1 5 3 b



I - 1 5 4

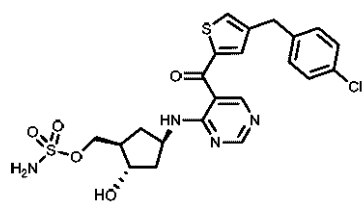
30



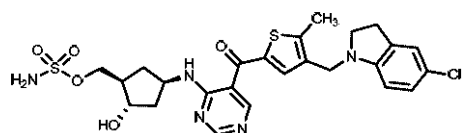
40

【表 1 - 2 2】

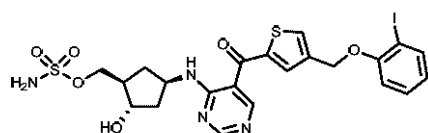
I - 1 5 5



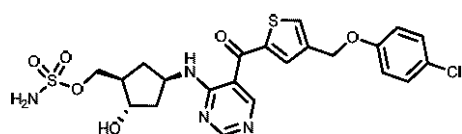
I - 1 5 7



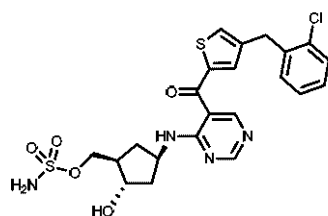
I - 1 5 9



I - 1 6 1

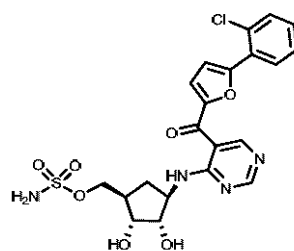


I - 1 6 3

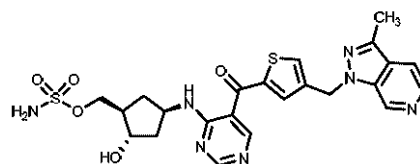


I - 1 6 5

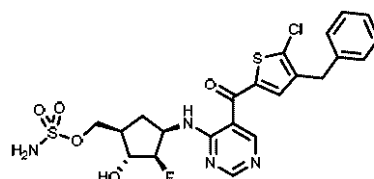
I - 1 5 6



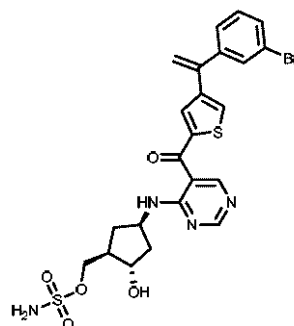
I - 1 5 8



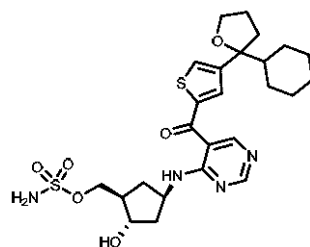
I - 1 6 0



I - 1 6 2



I - 1 6 4



I - 1 6 6

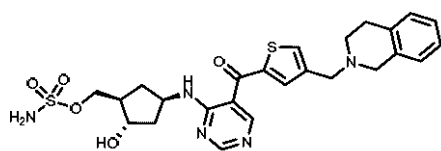
10

20

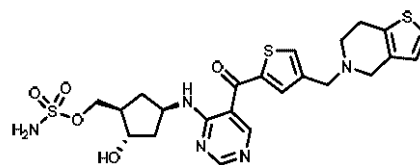
30

40

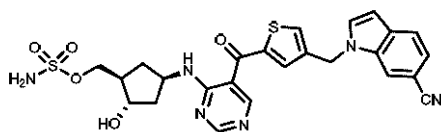
【表 1 - 2 3】



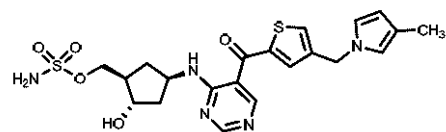
I - 1 6 7



I - 1 6 8

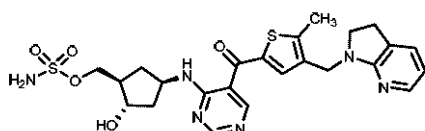


I - 1 6 9

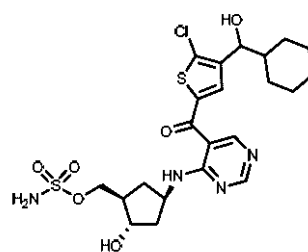


I - 1 7 0

10

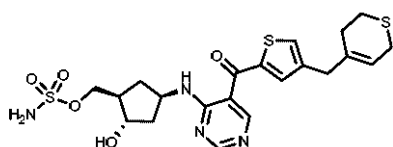


I - 1 7 1

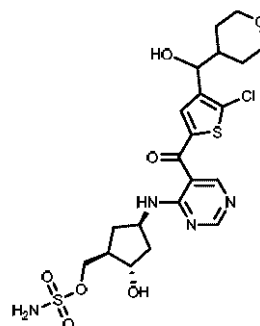


I - 1 7 2

20

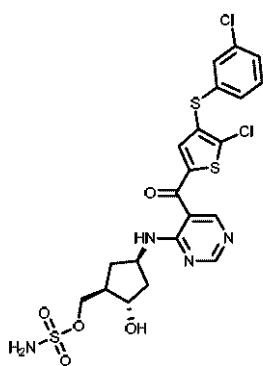


I - 1 7 3

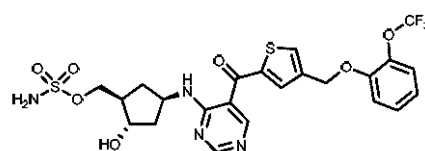


I - 1 7 4

30



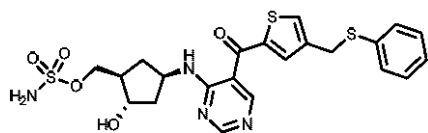
I - 1 7 5



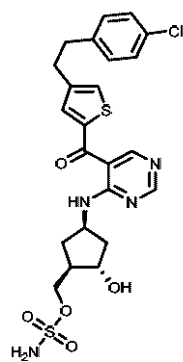
I - 1 7 6

40

【表 1 - 2 4】

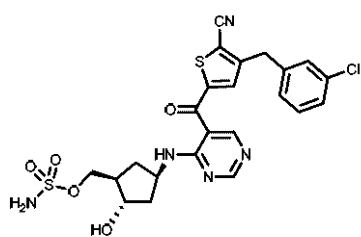


I - 1 7 7

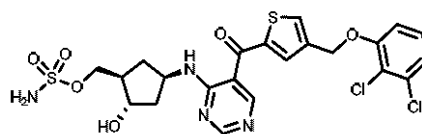


I - 1 7 8

10

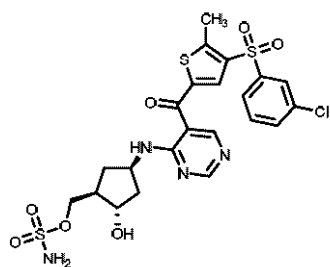


I - 1 7 9

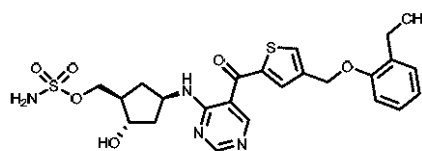


I - 1 8 0

20



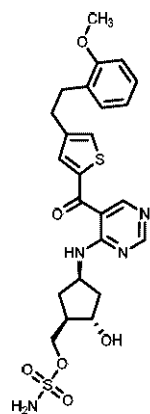
I - 1 8 1



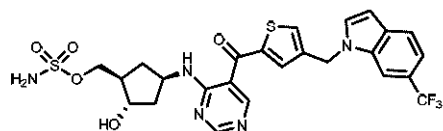
I - 1 8 2

30

【表 1 - 2 5】

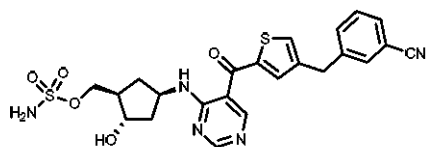


I - 1 8 3

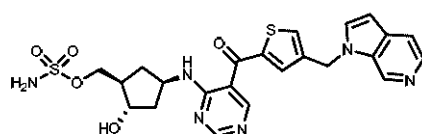


I - 1 8 4

10

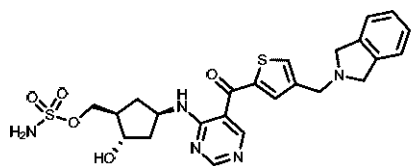


I - 1 8 5

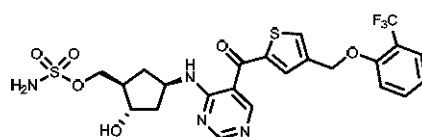


I - 1 8 6

20

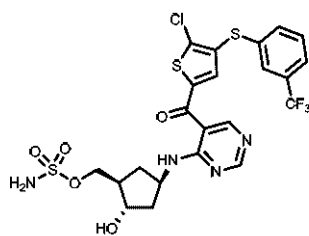


I - 1 8 7

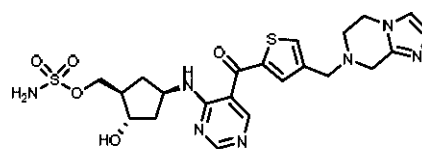


I - 1 8 8

30

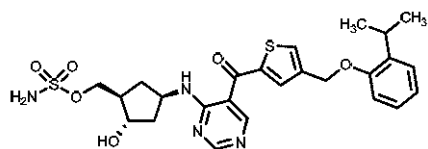


I - 1 8 9

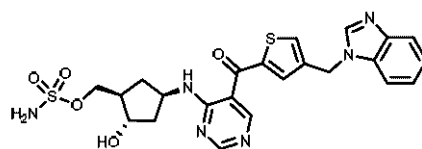


I - 1 9 0

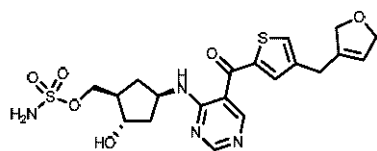
【表 1 - 2 6】



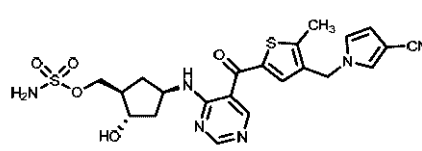
I - 1 9 1



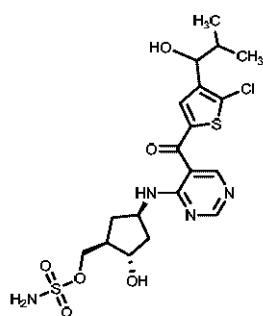
I - 1 9 2



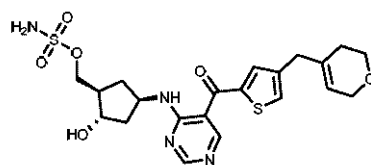
I - 1 9 3



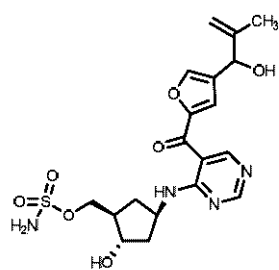
I - 1 9 4



I - 1 9 5



I - 1 9 6



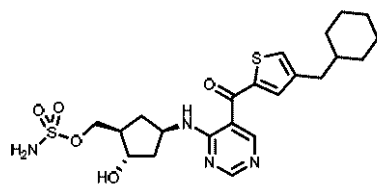
I - 1 9 7

10

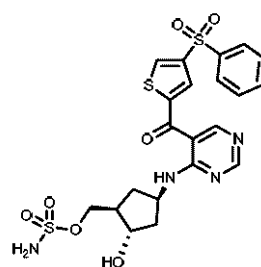
20

30

【表 1 - 2 7】

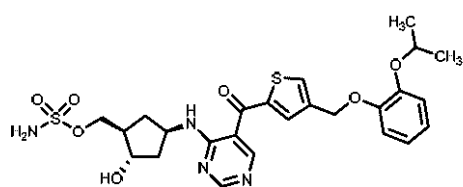


I - 1 9 9

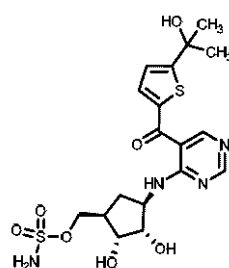


I - 2 0 0

10

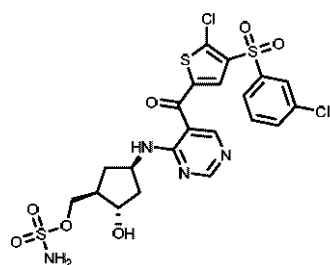


I - 2 0 1

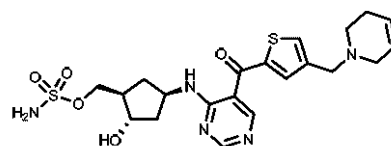


I - 2 0 2

20

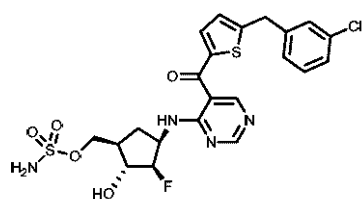


I - 2 0 3

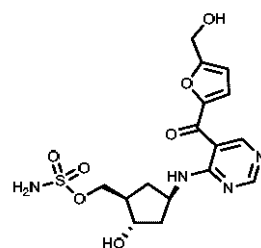


I - 2 0 4

30



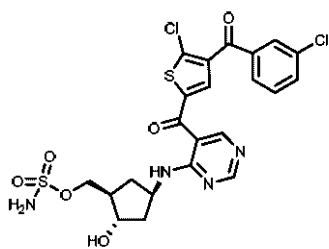
I - 2 0 5



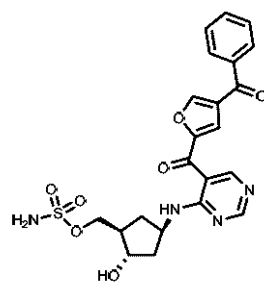
I - 2 0 6

40

【表 1 - 2 8】

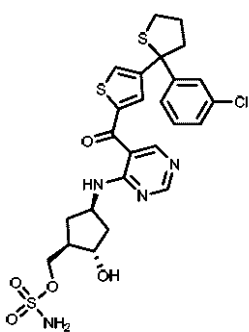


I - 2 0 7

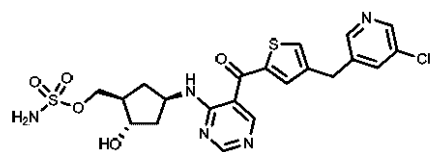


I - 2 0 8

10

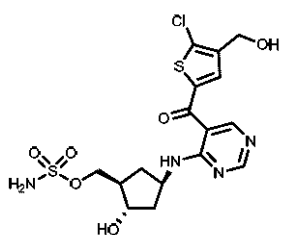


I - 2 0 9

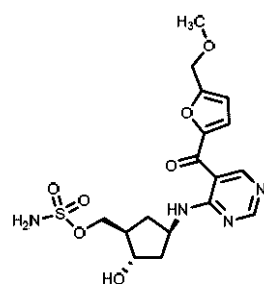


I - 2 1 0

20



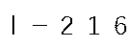
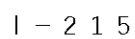
I - 2 1 1



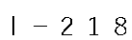
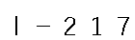
I - 2 1 2

30

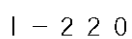
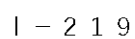
【表 1-29】



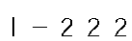
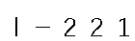
10



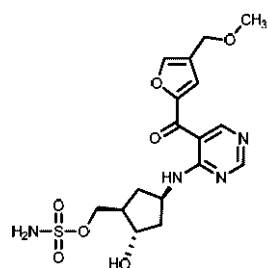
20



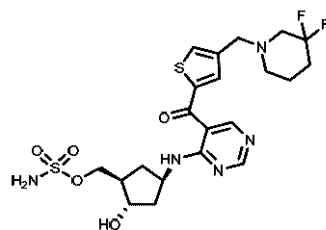
30



【表 1 - 3 0】

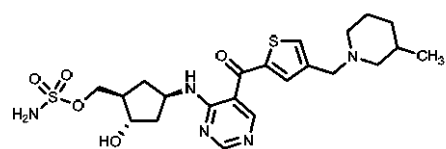


I - 2 2 3

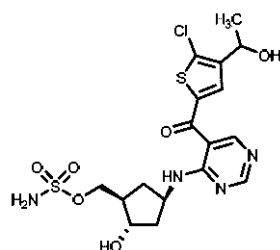


I - 2 2 4

10

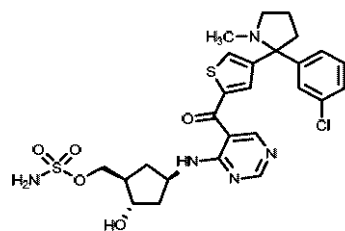


I - 2 2 5

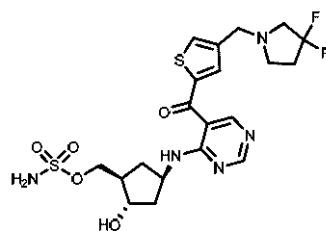


I - 2 2 6

20

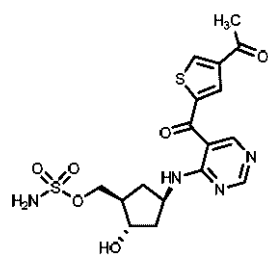


I - 2 2 7

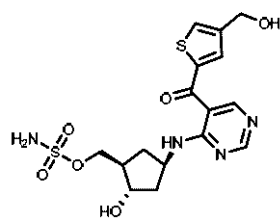


I - 2 2 8

30



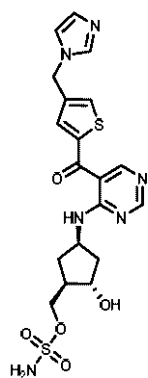
I - 2 2 9



I - 2 3 0

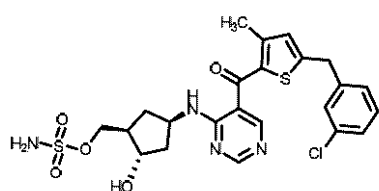
40

【表 1 - 3 1】

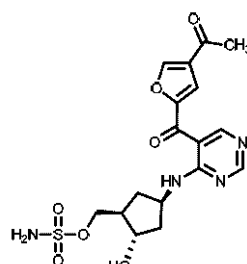


I - 2 3 1

10

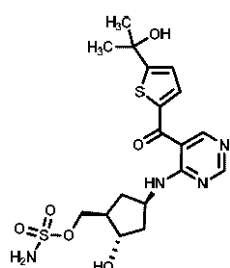


I - 2 3 3

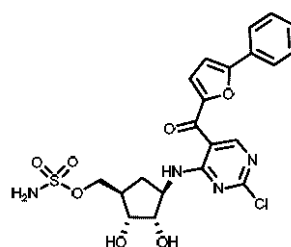


I - 2 3 4

20

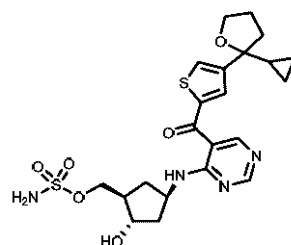
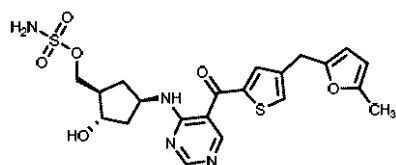


I - 2 3 5



I - 2 3 6

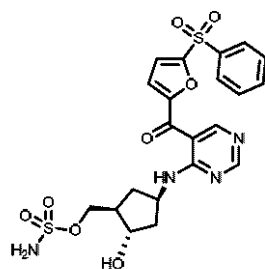
30



40

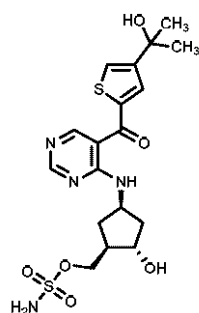
【表 1 - 3 2】

I - 2 3 7



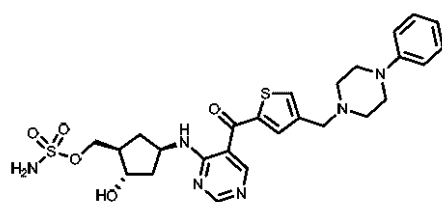
I - 2 3 9

I - 2 3 8

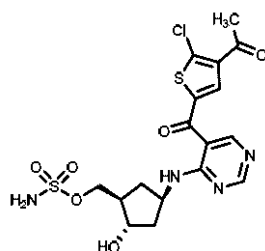


I - 2 4 0

10

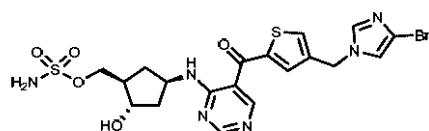


I - 2 4 1



I - 2 4 2

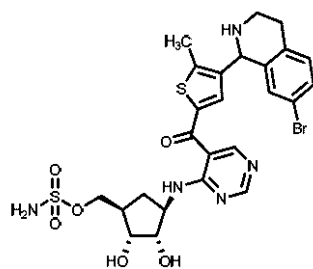
20



I - 2 4 3

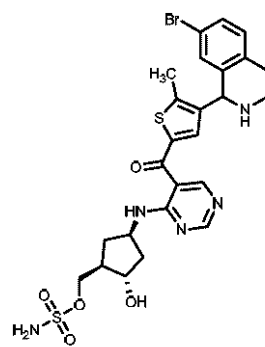
30

【表 1 - 3 3】



I - 2 4 7 a

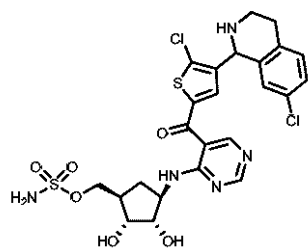
I - 2 4 7 b



I - 2 4 8 a

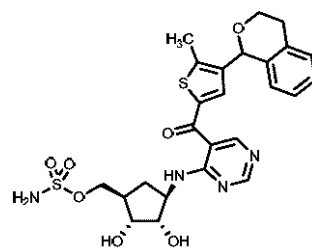
I - 2 4 8 b

10



I - 2 4 9 a

I - 2 4 9 b

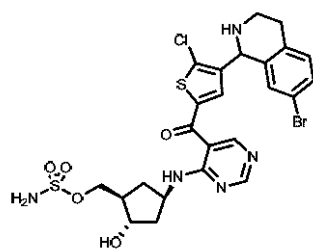


I - 2 5 0

I - 2 5 0 a

I - 2 5 0 b

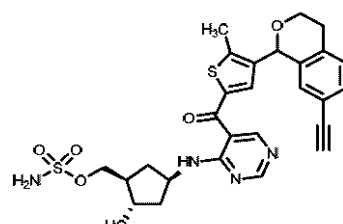
20



I - 2 5 1

I - 2 5 1 a

I - 2 5 1 b



I - 2 5 2

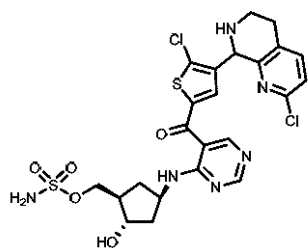
I - 2 5 2 a

I - 2 5 2 b

30

40

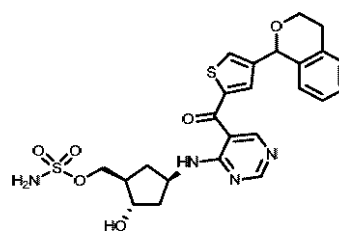
【表 1 - 3 4】



I - 2 5 3

I - 2 5 3 a

I - 2 5 3 b

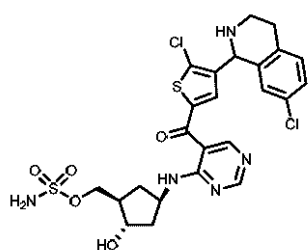


I - 2 5 4

I - 2 5 4 a

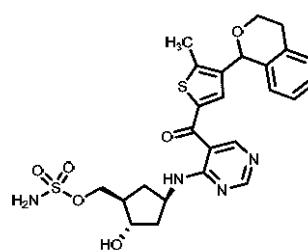
I - 2 5 4 b

10



I - 2 5 5 a

I - 2 5 5 b

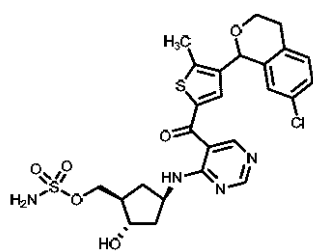


I - 2 5 6

I - 2 5 6 a

I - 2 5 6 b

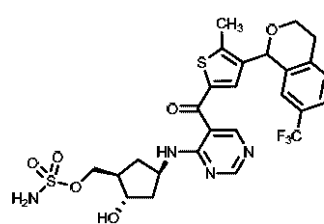
20



I - 2 5 7

I - 2 5 7 a

I - 2 5 7 b



I - 2 5 8

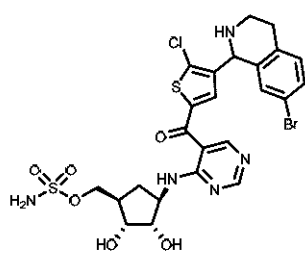
I - 2 5 8 a

I - 2 5 8 b

30

40

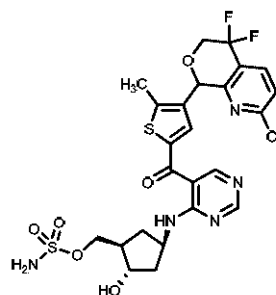
【表 1 - 3 5】



I - 2 5 9

I - 2 5 9 a

I - 2 5 9 b

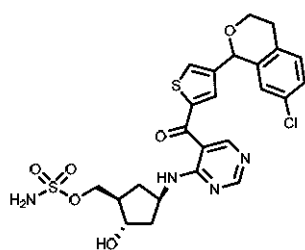


I - 2 6 0

I - 2 6 0 a

I - 2 6 0 b

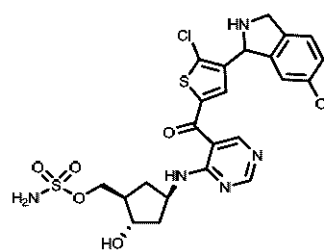
10



I - 2 6 1

I - 2 6 1 a

I - 2 6 1 b

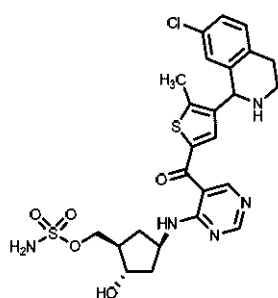


I - 2 6 2

I - 2 6 2 a

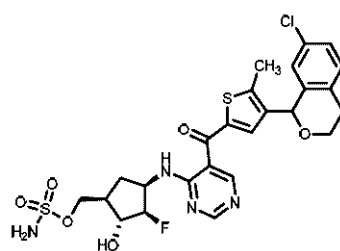
I - 2 6 2 b

20



I - 2 6 3 a

I - 2 6 3 b



I - 2 6 4

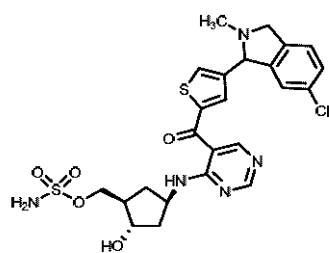
I - 2 6 4 a

I - 2 6 4 b

30

40

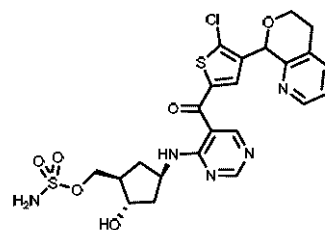
【表 1 - 3 6】



I - 2 6 5

I - 2 6 5 a

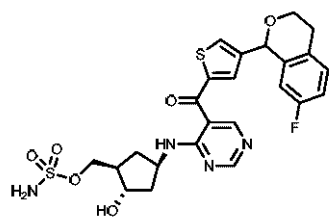
I - 2 6 5 b



I - 2 6 6

I - 2 6 6 a

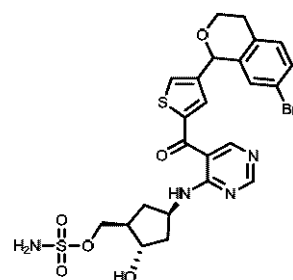
I - 2 6 6 b



I - 2 6 7

I - 2 6 7 a

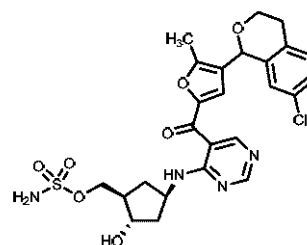
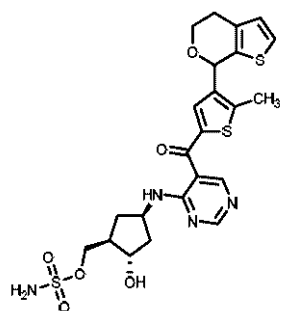
I - 2 6 7 b



I - 2 6 8

I - 2 6 8 a

I - 2 6 8 b



10

20

30

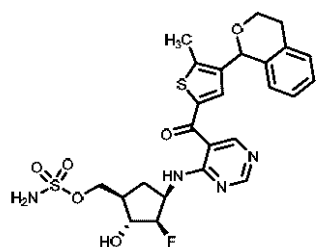
40

【表 1 - 3 7】

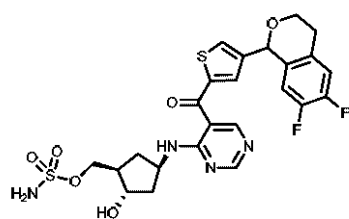
I - 2 6 9

I - 2 6 9 a

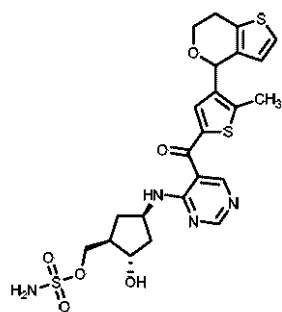
I - 2 6 9 b



I - 2 7 1 a



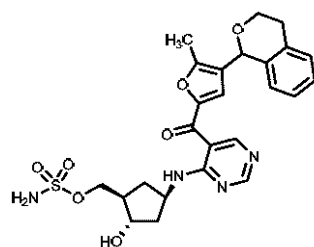
I - 2 7 3 a



I - 2 7 0

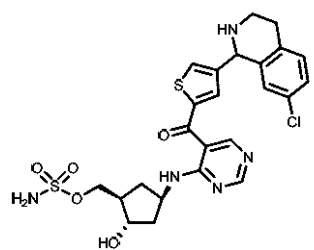
I - 2 7 0 a

I - 2 7 0 b



I - 2 7 2 a

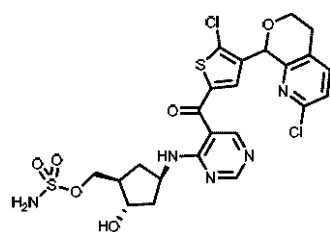
I - 2 7 2 b



I - 2 7 4

I - 2 7 4 a

I - 2 7 4 b



10

20

30

40

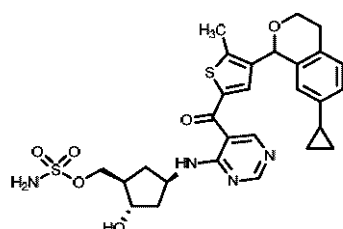
【表 1 - 3 8】

I - 2 7 6

I - 2 7 6 a

I - 2 7 6 b

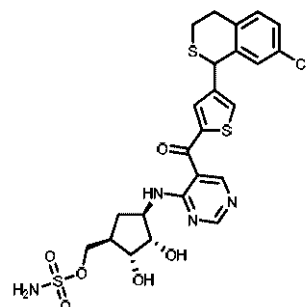
I - 2 7 5



I - 2 7 7

I - 2 7 7 a

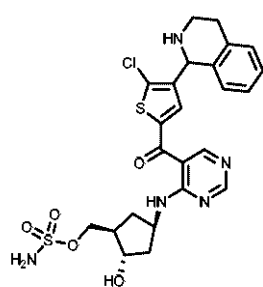
I - 2 7 7 b



I - 2 7 8

I - 2 7 8 a

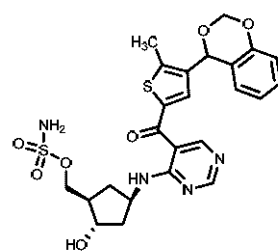
I - 2 7 8 b



I - 2 7 9

I - 2 7 9 a

I - 2 7 9 b



I - 2 8 0

I - 2 8 0 a

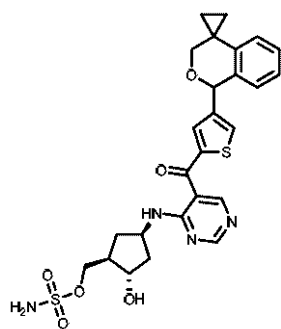
I - 2 8 0 b

10

20

30

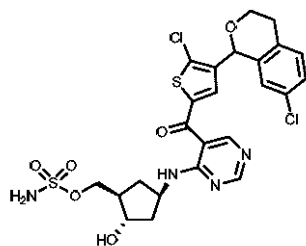
【表 1 - 3 9】



I - 2 8 1

I - 2 8 1 a

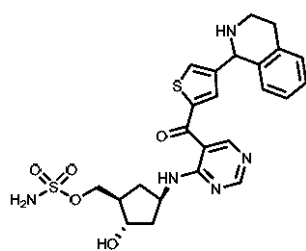
I - 2 8 1 b



I - 2 8 2

I - 2 8 2 a

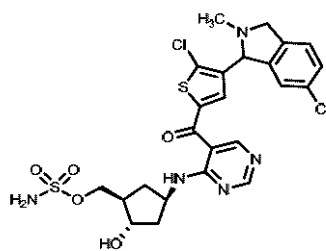
I - 2 8 2 b



I - 2 8 3

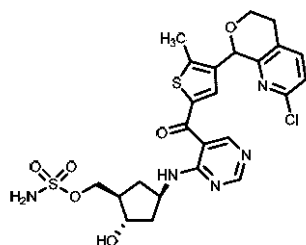
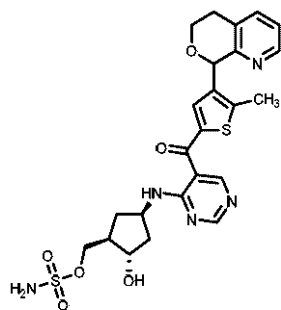
I - 2 8 3 a

I - 2 8 3 b



I - 2 8 4 a

I - 2 8 4 b



10

20

30

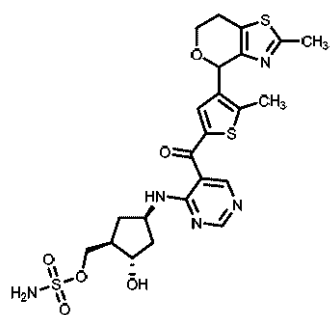
40

【表 1 - 4 0】

I - 2 8 5

I - 2 8 5 a

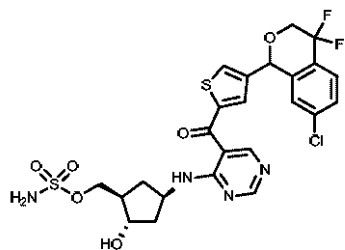
I - 2 8 5 b



I - 2 8 7

I - 2 8 7 a

I - 2 8 7 b



I - 2 8 9

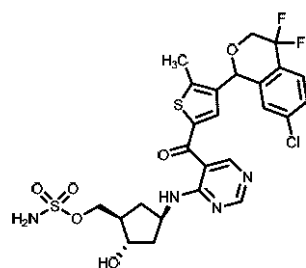
I - 2 8 9 a

I - 2 8 9 b

I - 2 8 6

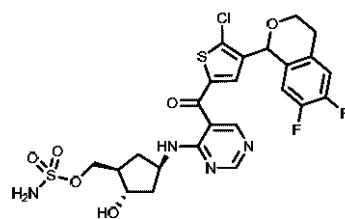
I - 2 8 6 a

I - 2 8 6 b



10

I - 2 8 8

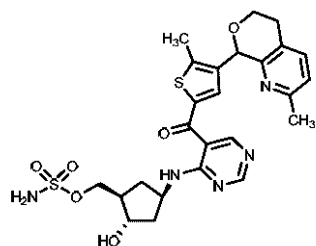


30

I - 2 9 0 a

I - 2 9 0 b

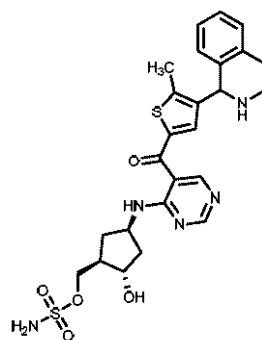
【表 1 - 4 1】



I - 2 9 1

I - 2 9 1 a

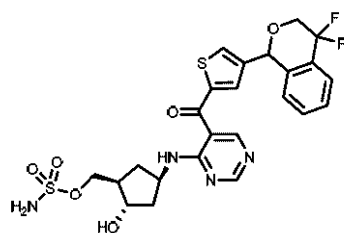
I - 2 9 1 b



10

I - 2 9 2 a

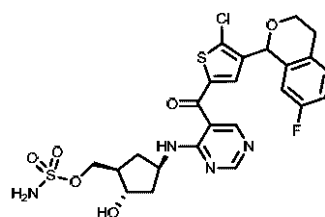
I - 2 9 2 b



I - 2 9 3

I - 2 9 3 a

I - 2 9 3 b

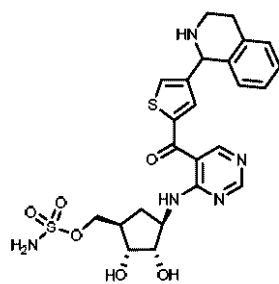


20

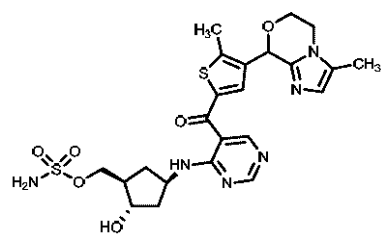
I - 2 9 4

I - 2 9 4 a

I - 2 9 4 b



I - 2 9 5

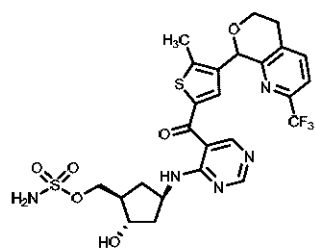


I - 2 9 6

30

40

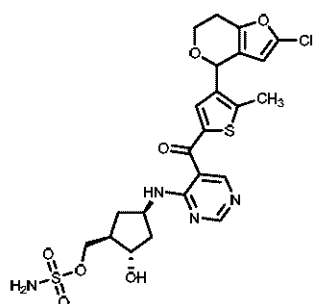
【表 1 - 4 2】



I - 2 9 7

I - 2 9 7 a

I - 2 9 7 b

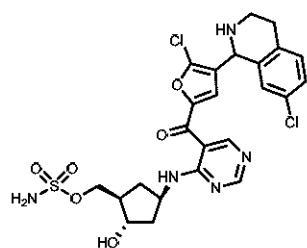


I - 2 9 8

I - 2 9 8 a

I - 2 9 8 b

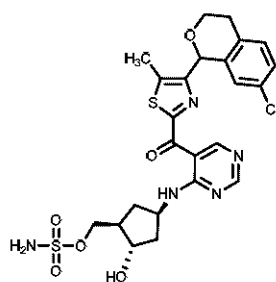
10



I - 2 9 9

I - 2 9 9 a

I - 2 9 9 b

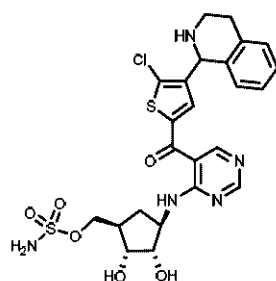
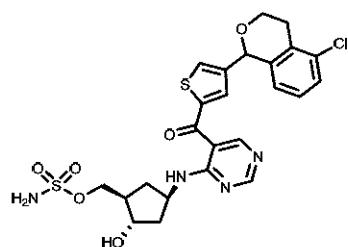


I - 3 0 0 a

I - 3 0 0 b

20

30



40

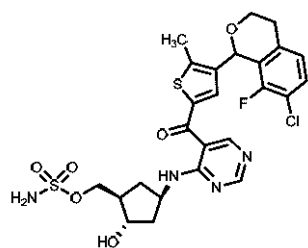
【表 1 - 4 3】

I - 3 0 1

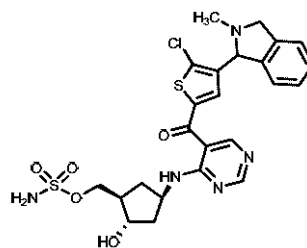
I - 3 0 1 a

I - 3 0 1 b

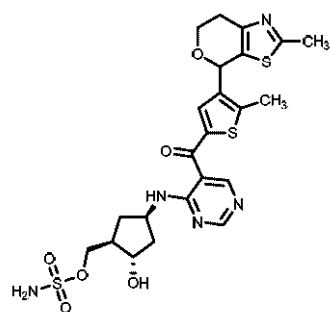
I - 3 0 2



I - 3 0 3



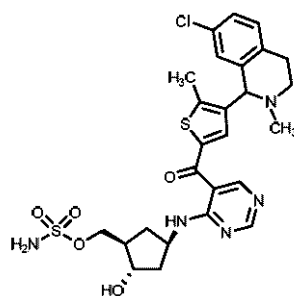
I - 3 0 4



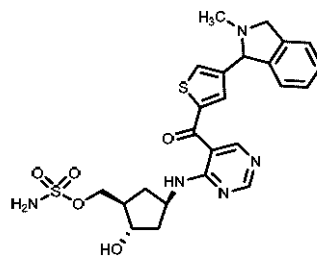
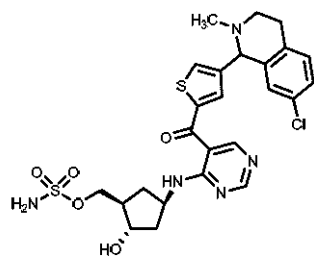
I - 3 0 5

I - 3 0 5 a

I - 3 0 5 b



I - 3 0 6



10

20

30

40

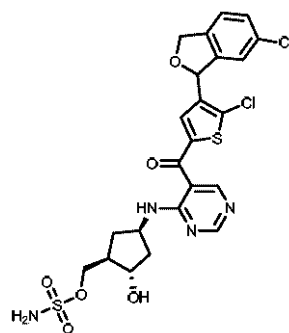
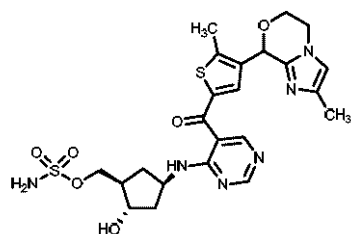
【表 1 - 4 4】

I - 3 0 7

I - 3 0 7 a

I - 3 0 7 b

I - 3 0 8



10

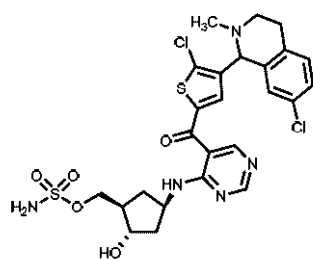
I - 3 1 0

I - 3 1 0 a

20

I - 3 0 9

I - 3 1 0 b

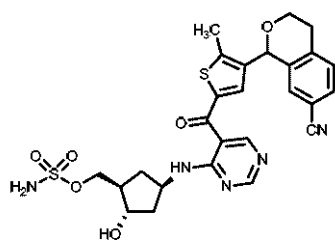


30

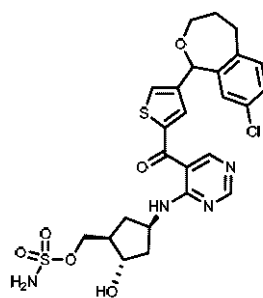
I - 3 1 1 a

I - 3 1 1 b

【表 1 - 4 5】



I - 3 1 3

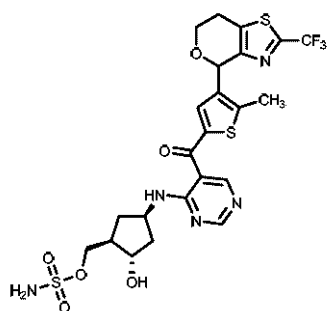


I - 3 1 4

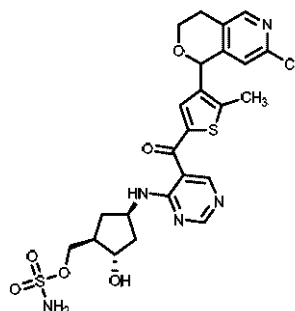
I - 3 1 4 a

I - 3 1 4 b

10

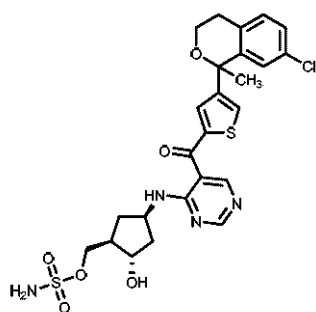


I - 3 1 5

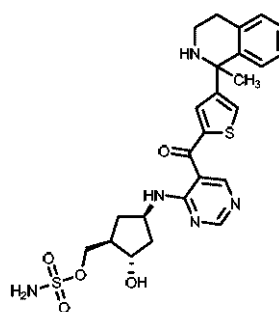


I - 3 1 6

20



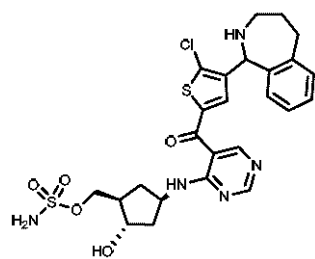
I - 3 1 7



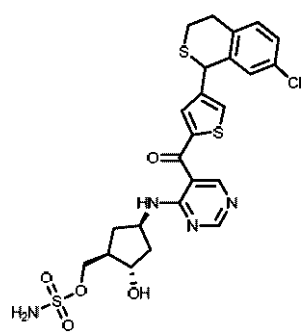
I - 3 1 8

30

【表 1 - 4 6】



I - 3 1 9

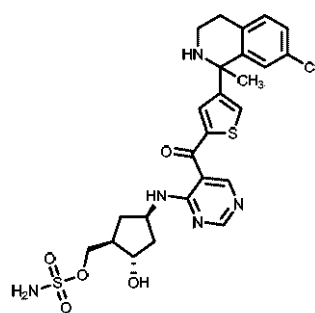


I - 3 2 0

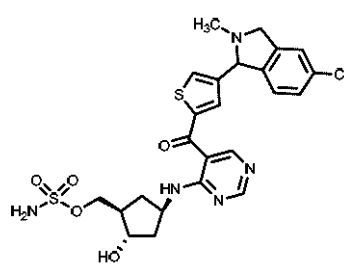
I - 3 2 0 a

I - 3 2 0 b

10

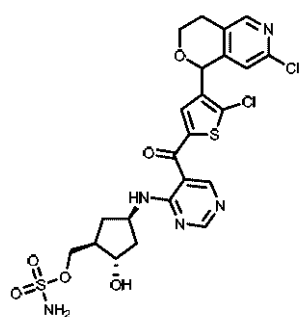


I - 3 2 1

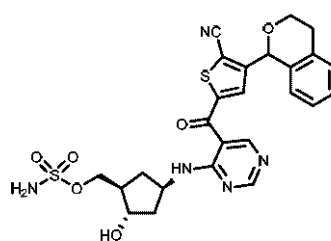


I - 3 2 2

20



I - 3 2 3

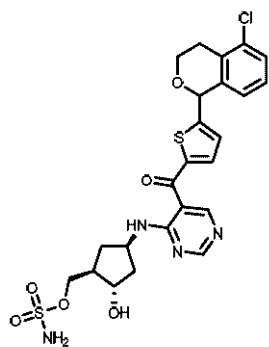


I - 3 2 4

30

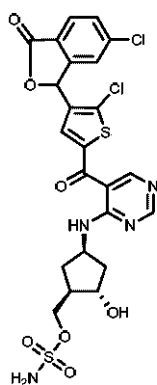
40

【表 1 - 4 7】



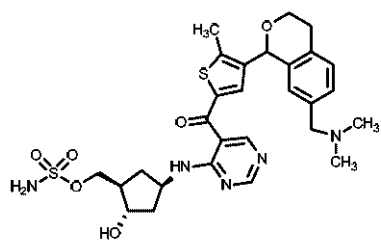
I - 3 2 5

10

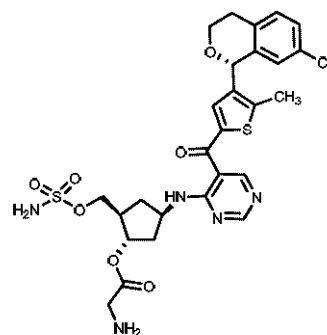


I - 3 2 7

20



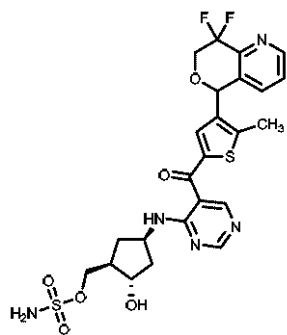
I - 3 2 9



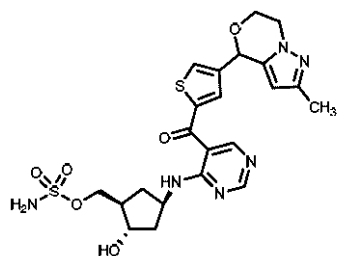
I - 3 3 0

30

【表 1 - 4 8】

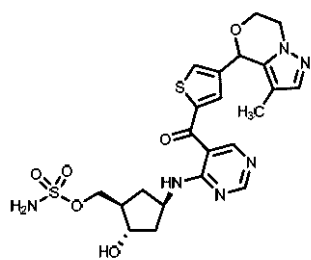


I - 3 3 1

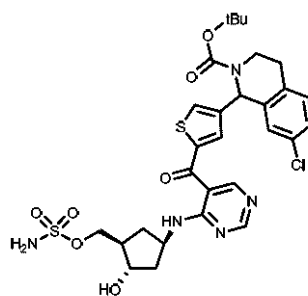


I - 3 3 2

10

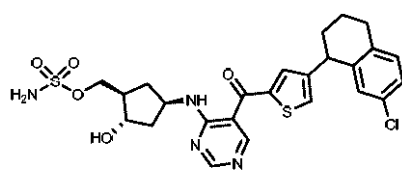


I - 3 3 3



I - 3 3 4

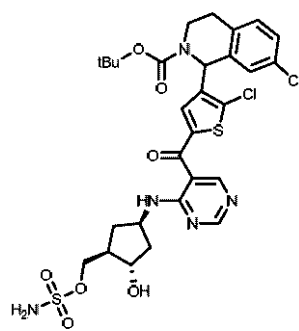
20



I - 3 3 5

I - 3 3 5 a

I - 3 3 5 b

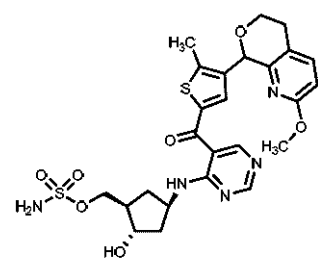


I - 3 3 6

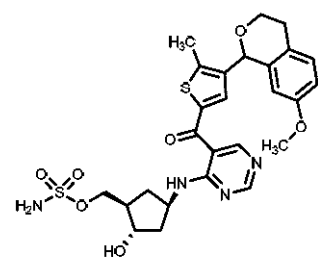
30

Cc1cc(C(=O)N2C=NC=CC2C3C(C=C3)C(C4C(C(C4)O)C5C(=O)N5S(=O)(=O)N)C)sc1C6=NC(=C7C(=CN6)C(F)(F)F)O7Cc1cc(C2=CC=CC=C2C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4C5=CC=C(C=C5)Cl)sc1C(=O)c1ncnc1N[C@@H]1C[C@H](C[C@@H]1C(=O)C(C)C(C)N)COS(=O)(=O)N

1 - 3 3 8

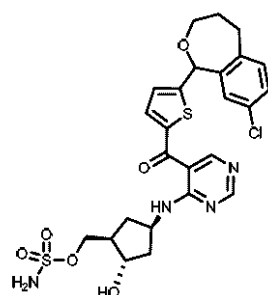


1 - 3 3 9 b



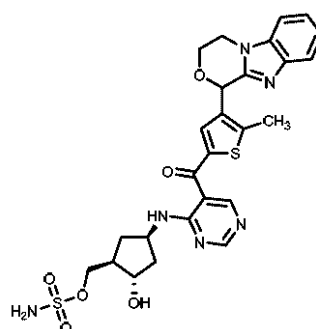
1 - 3 4 2

【表 1 - 5 0】



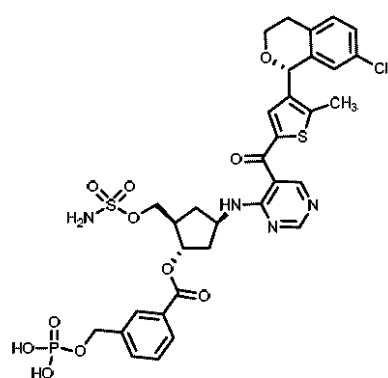
I - 3 4 3 a

I - 3 4 3 b

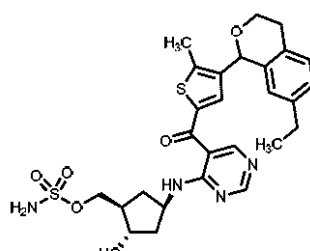


I - 3 4 4

10

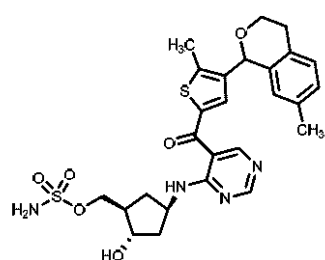


I - 3 4 5

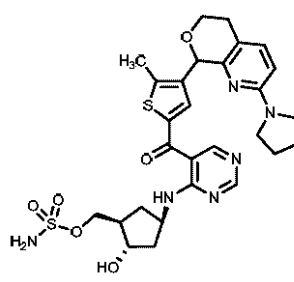


I - 3 4 6

20



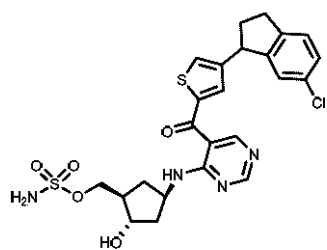
I - 3 4 7



I - 3 4 8

30

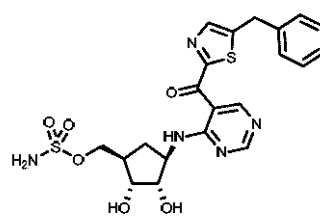
【表 1 - 5 1】



I - 3 4 9

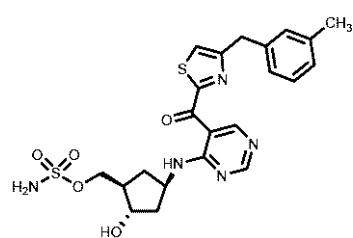
I - 3 4 9 a

I - 3 4 9 b

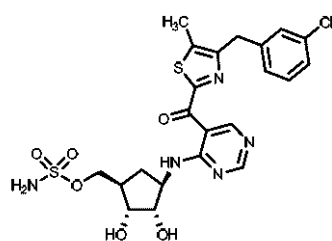


I - 3 5 0

10

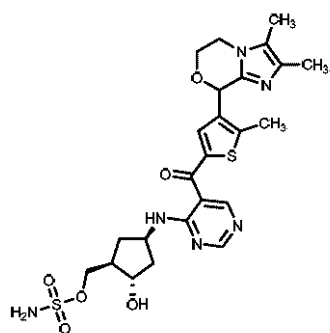


I - 3 5 1



I - 3 5 2

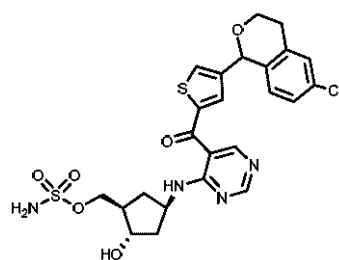
20



I - 3 5 6

I - 3 5 6 a

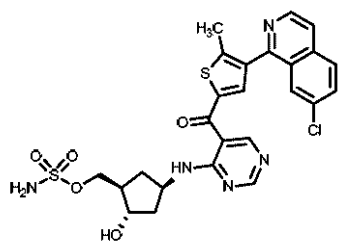
I - 3 5 6 b



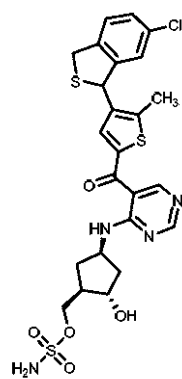
I - 3 5 7

30

【表 1 - 5 2】

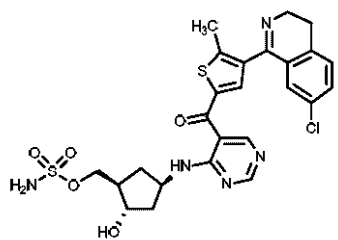


I - 3 5 8

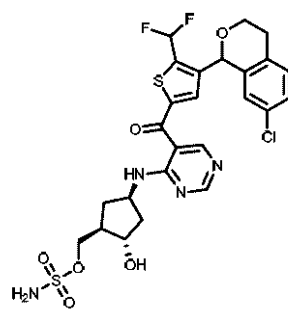


I - 3 5 9 a

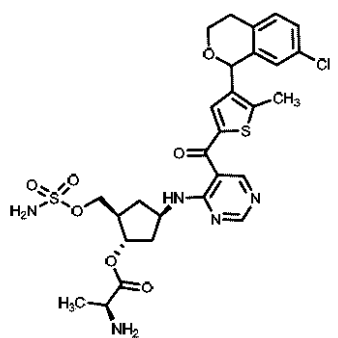
I - 3 5 9 b



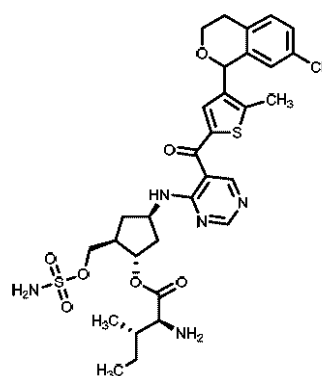
I - 3 6 0



I - 3 6 1



I - 3 6 2



I - 3 6 3

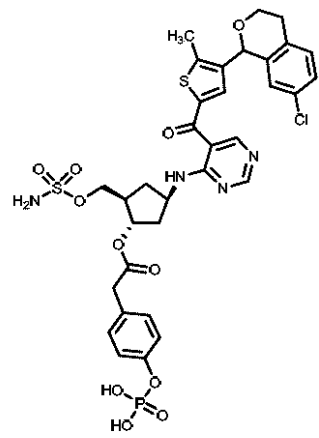
10

20

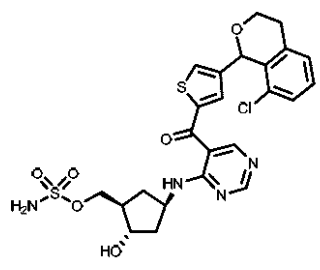
30

40

【表 1－5 3】

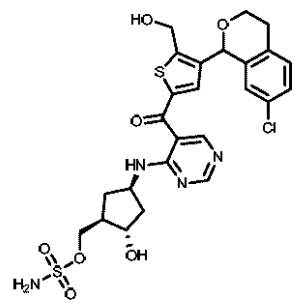


I－3 6 4



I－3 6 5

10



I－3 6 6

20

【0 1 6 8】

表 1 における化学成分を、次の化学名によって特定することもできる：

【表 2－1】

化 合 物 番 号	名 称
I－ 1	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－1－(6 －ブromoピリジン－2－イル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニ ル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキ

30

40

【表 2 - 2】

	シシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 1 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 1 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40

【表 2－3】

I 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
I 2 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	20 30
I 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (6	40

【表 2 - 4】

	ークロロピリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3-ブ モフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピ リミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3-ブ モフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピ リミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファマート	10 20
I - 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3-ブ モフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピ リミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3-ブ モフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピ リミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファマート	 30
I - 3 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3-ブ モフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピ リミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル	 40

【表 2－5】

	スルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - プロモフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 4 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40

【表 2－6】

I 4 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロ	30
		40

【表 2－7】

	ロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	
I 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－1－(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－1－(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10 20
I 6	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－アミノ(3－クロロフェニル)メチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－アミノ(3－クロロフェニル)メチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	 30
I 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－アミノ(3－クロロフェニル)メチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスル	40

【表 2－8】

	ファーマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	10
1 - 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	20
1 - 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	30 40

I 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト
I 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト
I 8	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル}カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト

40

【表 2 - 1 0】

	ノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 8 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミ ノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミ ノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I - 8 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミ ノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミ ノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
I - 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチ	40

【表 2－1 1】

	ルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル ルスルファマート	10
I - 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル ルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル ルスルファマート	20
I - 9 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル ルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル ルスルファマート	30 40

【表 2－1 2】

I 1 0	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
I 1 0 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	20
I 1 0 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6	30
		40

【表 2 - 1 3】

		－ブROMOPIRIDINE-2-yl) methyl] - 5-chloro-2-thienyl} carbonyl) pyrimidine-4-yl] amino} - 2, 3-dihydroxycyclopentyl] methylsulfamate	
I - 1 1		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3-chlorophenyl) (hydroxy) methyl] - 5-methyl-2-thienyl} carbonyl) pyrimidine-4-yl] amino} - 2-hydroxycyclopentyl] methylsulfamate 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3-chlorophenyl) (hydroxy) methyl] - 5-methyl-2-thienyl} carbonyl) pyrimidine-4-yl] amino} - 2-hydroxycyclopentyl] methylsulfamate	10 20
I - 1 1 a		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3-chlorophenyl) (hydroxy) methyl] - 5-methyl-2-thienyl} carbonyl) pyrimidine-4-yl] amino} - 2-hydroxycyclopentyl] methylsulfamate または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3-chlorophenyl) (hydroxy) methyl] - 5-methyl-2-thienyl} carbonyl) pyrimidine-4-yl] amino} - 2-hydroxycyclopentyl] methylsulfamate	30
I - 1 1 b		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3-chlorophenyl) (hydroxy) methyl] - 5-methyl-2-thienyl} carbonyl) pyrimidine-4-yl] amino} - 2-hydroxycyclopentyl] methyl	40

【表 2－1 4】

	ルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 1 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 1 2 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40

【表 2 - 1 5】

I - 1 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 1 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 1 4 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3	40

【表 2－1 6】

		－クロロフェニル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル]アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 4 b	－	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－アミノ(3 －クロロフェニル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル]アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－アミノ(3 －クロロフェニル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル]アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I 1 5	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－アミノ(3－クロ ロフェニル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル ファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－アミノ(3－クロ ロフェニル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル ファマート	30
I 1 5 a	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－アミノ(3－クロ ロフェニル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル	40

【表 2 - 1 7】

		ファーマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	10
I - 1 5 b		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	20
I - 1 6 a		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	30 40

【表 2－18】

I 1 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I 1 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - プロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I 1 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6 - ブロ	40

【表 2－19】

		モピリジン－2－イル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニ ル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 8 a	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－アミノ(6－プロ モピリジン－2－イル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニ ル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－アミノ(6－プロ モピリジン－2－イル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニ ル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I 1 8 b	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－アミノ(6－プロ モピリジン－2－イル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニ ル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－アミノ(6－プロ モピリジン－2－イル) メチル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニ ル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
I 1 9	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－(5－プロモ－2 －フルオロフェニル)(ヒドロキシ) メチル]－2－チエニル} カルボニ ル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]	40

【表 2-20】

	メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
I - 1 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	20
I - 1 9 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	30 40

【表 2 - 2 1】

I - 2 0 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロ ロフェニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニ ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロ ロフェニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニ ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 2 0 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロ ロフェニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニ ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロ ロフェニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニ ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 2 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - フリル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ ジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル ファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (5 - クロロ - 2	40

【表 2 - 2 2】

		－フリル) (ヒドロキシ) メチル] － 2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 2	－	[(1 R, 2 S, 4 R) － 4 － {[5 － ({ 4 － [(R) －アミノ (3 －ブromoフェニル) メチル] － 5 －クロロ－ 2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) － 4 － {[5 － ({ 4 － [(S) －アミノ (3 －ブromoフェニル) メチル] － 5 －クロロ－ 2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 2 a	－	[(1 R, 2 S, 4 R) － 4 － {[5 － ({ 4 － [(R) －アミノ (3 －ブromoフェニル) メチル] － 5 －クロロ－ 2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) － 4 － {[5 － ({ 4 － [(S) －アミノ (3 －ブromoフェニル) メチル] － 5 －クロロ－ 2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 2 b	－	[(1 R, 2 S, 4 R) － 4 － {[5 － ({ 4 － [(R) －アミノ (3 －ブromoフェニル) メチル] － 5 －クロロ－ 2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル	40

【表 2 - 2 3】

		ファーマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	10
1 2 4 a	-	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート	20
1 2 4 b	-	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファーマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル]	30
			40

【表 2 - 2 4】

	メチルスルファマト	
1 2 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト	10
1 2 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト	20 30
1 2 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト または	40

【表 2 - 2 5】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - アミノ (6 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	
I - 2 6	-	{[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト	10
I - 2 7 a	-	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	20
I - 2 7 b	-	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル]	30 40

【表 2 - 2 6】

	メチルスルファマト	
I - 2 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
I - 2 8 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	20 30
I - 2 8 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または	40

【表 2 - 2 7】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) スルフィニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 2 9		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I - 2 9 a		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I - 2 9		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル)	40

【表 2 - 2 8】

b	ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (6-クロロピリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 3 0	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート 及び {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I - 3 0 a	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート または {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
		40

【表 2 - 2 9】

	ト	
I - 3 0 b	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマー ト または {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマー ト	10
I - 3 1	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマー 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマー	20 30
I - 3 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファ マー ト 及び	40

【表 2 - 3 0】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	
I - 3 2 a		[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	10 20
I - 3 2 b		[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	 30
I - 3 3		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 2 - フロイル]ピリミジン - 4 - イル}アミノ) - 2 - ヒドロ	40

【表 2－3 1】

	キシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 3 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - - メチル - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 3 5	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマー ト	10
I 3 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロ ロフェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロ ロフェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I 3 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロ ロフェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロ ロフェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I 3 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({4 - [(R) - アミノ (3 - クロ ロフェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ	40

【表 2 - 3 2】

b	ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - アミノ (3 - クロロフェニル) メチル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
l - 37	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(4 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル] アミノ}シクロペンチル] メチルスルファマート	
l - 38	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル)ピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル)ピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
l - 38a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル)ピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロ	30
		40

【表 2 - 3 3】

	ロフェニル) ピロリジン-2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリ ミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファマート	
I - 3 8 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3-クロ ロフェニル) ピロリジン-2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリ ミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3-クロ ロフェニル) ピロリジン-2-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリ ミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファマート	10 20
I - 3 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4-プロモ-1 H-ピラ ゾール-1-イル) メチル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチ ルスルファマート	
I - 4 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(R) - (3 -クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニ ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシク ロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(S) - (3 -クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニ ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシク	30 40

【表 2－3 4】

	ロベンチル] メチルスルファマート	
I 4 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I 4 1 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
I 4 1 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または	40

【表 2－3 5】

	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 4 2	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート 及び {[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	10 20
I - 4 2 a	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート または {[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
I - 4 2 b	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート または {[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル)	40

【表 2－3 6】

	アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
I 4 3	{(1 R, 2 S, 4 R)－4－[(5－{[4－(3－クロロベンジル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
I 4 4	{(1 R, 2 S, 4 R)－4－[(5－{[4－(3－クロロベンジル)－5－(メトキシメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	10
I 4 5	{(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{[5－メチル－4－(3－メチルベンジル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]シクロペンチル} メチルスルファマート	
I 4 6	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(6－プロモピリジン－2－イル)メチル]－5－クロロ－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I 4 7	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－(3－クロロフェニル)(メチルアミノ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－(3－クロロフェニル)(メチルアミノ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30 40
I	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－(3－クロロフェ	

【表 2 - 3 7】

4 7 a	ニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 4 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 - 4 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2 - 3 8】

	ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 4 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4-[(1 R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1, 3-ジヒドロキシプロピル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4-[(1 S) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1, 3-ジヒドロキシプロピル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 5 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4-[(S) - (3-クロロフェニル) (シクロプロピル) ヒドロキシメチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4-[(R) - (3-クロロフェニル) (シクロプロピル) ヒドロキシメチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 5 1	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3-クロロベンジル) - 5-メチル-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
I -	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3-プロモベンジル) -	40

【表 2 - 3 9】

5 2	5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
I - 5 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 5 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (6 - ブロ モピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カル ボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (6 - ブロ モピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カル ボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート	20
I - 5 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 - クロロ - 1 H - ピラ ゾール - 1 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチ ルスルファマート	30
I - 5 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒド ロキシ (フェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ ート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒド	40

【表 2-40】

	ロキシ (フェニル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 57	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-({5-[4-(3-メチルペンジル)-2-フロイル} ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 58	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(5-{4-[(1 S)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート 及び {(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(5-{4-[(1 R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	20
I - 58a	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(5-{4-[(1 S)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート または {(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(5-{4-[(1 R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	30
I - 58b	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(5-{4-[(1 S)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート または	40

【表 2-41】

	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	
I - 5 9	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	10
I - 6 0	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (3 - メチルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	
I - 6 1	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I - 6 2	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (3 - ヨードベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	
I - 6 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40

【表 2-42】

I - 6 4	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - ({5 - [4 - (3 - プロモペンジル) - 5 - メチル - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 3 - フ ルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I - 6 5	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [5 - メチル - 4 - (3 - メチルペンジル) - 2 - フロイル] ピリミジ ン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート
I - 6 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(5 - クロロ - 2 - フリル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I - 6 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキセタン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カル ボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) オキセタン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カル ボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート
I - 6 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(R) - フェニルスルフィニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピ リミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(S) - フェニルスルフィニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピ

10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

	リミジン-4-イル} アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 6 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-({5-[(5-メチル-4-{(R)-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル}-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-({5-[(5-メチル-4-{(S)-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル}-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 7 0	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4-[(5-{[4-(3-エチニルベンジル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I - 7 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4-{[5-({4-[(6-クロロピリジン-2-イル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 7 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4-({5-[5-クロロ-4-(3-クロロベンジル) - 2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I - 7 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4-{[5-({4-[(R)- (3-プロモフェニル) (メトキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または	40

【表 2 - 4 4】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 7 3 b		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I - 7 4		[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	30
I - 7 5		[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - ({5 - [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 7 6		{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - クロロ - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	40
I -		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - (3 - クロロベンジル) -	

【表 2 - 4 5】

7 7	5 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
7 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
7 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [4 - (3 - クロロベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
8 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 - メトキシフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20
8 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [3 - (メチルスルファニル) ベンジル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
8 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [5 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
8 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40
I -	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - クロロ - 2 - フルオ	

【表 2 - 4 6】

8 4	ロベンジル) - 2 - チエニル} カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート
I - 8 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒドロキシ (2 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒドロキシ (2 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I - 8 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (2 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (2 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I - 8 7	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - (5 - ベンジル - 2 - フロイル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - ベンジル - 2 - チエニル)

10

20

30

40

【表 2 - 4 7】

8 8	カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I - 8 9	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - (3-クロロベンジル) - 5-フルオロ-2-チエニル} カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート
I - 9 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({5-クロロ-4-[(R) - (3-クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({5-クロロ-4-[(S) - (3-クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I - 9 0 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({5-クロロ-4-[(R) - (3-クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({5-クロロ-4-[(S) - (3-クロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({5-クロロ-4-[(R) - (3

10

20

30

40

【表 2 - 4 8】

9 0 b	ークロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチ ルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 ークロロフェニル) (メトキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチ ルスルファマート	10
1 - 9 1	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (フェノ キシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミ ノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	20
1 - 9 2	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カル ボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスル ファマート	
1 - 9 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [5 - (3 - クロロベンジル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペ ンチル] メチルスルファマート	30
1 - 9 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 ークロロフェニル) スルフィニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ ジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル ファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (3	40

【表 2 - 4 9】

	ークロロフェニル) スルフィニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 9 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 9 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - ベンジル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 9 7	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - フルオロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
I - 9 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 - ブロモフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 9 9	{(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (3 - ヨードベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	40

【表 2－5 0】

I 1 0	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[1－(3－クロロフェニ ル) ピニル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4 －イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマー ト	
I 1 1	－	{[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R)－4－[(5－{[4－(3－ブromoベンジ ル)－2－チエニル] カルボニル} ピリミジン－4－イル) アミノ]－3 －フルオロ－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマー	10
I 1 2	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 R)－1 －(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマー	20
		及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 S)－1 －(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマー	
I 1 2 a	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 R)－1 －(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマー	30
		または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 S)－1 －(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン	40

【表 2－5 1】

	チル] メチルスルファマート	
I 1 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I 1 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - (5 - クロロ - 2 - チエニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - (5 - クロロ - 2 - チエニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
I 1 4	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
I 1 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(3 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニ	40

【表 2－5 2】

5		ル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 1 6	－ 0	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1 R)－1－フェニルエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1 S)－1－フェニルエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	10
1 1 6 a	－ 0	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1 R)－1－フェニルエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1 S)－1－フェニルエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	20
1 1 6 b	－ 0	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1 R)－1－フェニルエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1 S)－1－フェニルエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	30
1	－	{(1 R, 2 S, 4 R)－4－[(5－{[5－クロロ－4－(3－クロロ	40

【表 2－5 3】

1 7	0	ベンジル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ] －2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
1 1 8	0	{(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{[4－(2－フ エニルエチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)ア ミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート
1 1 9	0	{(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{[5－メチルー 4－(1H－ピラゾール－1－イルメチル)－2－チエニル]カルボニル} ピリミジン－4－イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート
1 1 0	1	{(1R, 2S, 4R)－4－[(5－{[4－(3－クロロベンジル)－ 5－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルメチル)－2－チエニル] カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ]－2－ヒドロキシシクロペ ンチル}メチルスルファマート
1 1 1	1	{(1R, 2S, 4R)－4－[(5－{[4－(3－エチルベンジル)－ 5－メチルー2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ] －2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
1 1 2	1	{(1R, 2S, 4R)－4－[(5－{[4－(3－ブromoベンジル)－ 5－クロロ－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル)アミノ] －2－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
1 1 3	1	[(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({4－[3－(ジフルオロメトキシ) ベンジル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]ア ミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
1 1 4	1	{(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{[4－(1H－ インドール－1－イルメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン －4－イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート

10

20

30

40

【表 2－5 4】

I 1 5	－ 1 5	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - ペンジル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 6	－ 1 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I 1 7	－ 1 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
I 1 7 a	－ 1 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロ	 40

【表 2 - 5 5】

		ロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 7 b	- 1 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロ ロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1 - (3 - クロ ロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イ ル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I 1 8	- 1 8	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[5 - ブロモ - 4 - (3 - クロロ ベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I 1 9	- 1 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(4 - {[5 - (ト リフルオロメチル) - 2 - フリル] メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 0	- 1 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(3 - クロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I 1 1	- 1 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチルー 4 - [(2 S) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チ エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチルー	40

【表 2 - 5 6】

		4 - [(2 R) - 2 - フェニルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル} ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - クロロ - 4 - {(R) - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル} - 2 - チエニル) カ	10
1	2	ルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
2		及び	
		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - クロロ - 4 - {(S) - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニル} - 2 - チエニル) カ	20
		ルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I	-	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (3 - メ	
1	2	トキシベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル)	
3		アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 - シアノフェノキシ)	
1	2	メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ}	30
4		- 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(6 - クロロ - 1 H - イン	
1	2	ドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン -	
5		4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(6 - メ	40
1	2	トキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 5	

【表 2 - 5 7】

6		-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート
1 1 7	-	[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(5-ベンジル-2-フロイル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
1 1 8	-	[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
1 1 9	-	[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(2-クロロフェノキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
1 1 0	-	[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-({5-[(4-{[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}-2-チエニル)カルボニル]ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート
1 1 1	-	[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(2-メチルフェノキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート
1 1 2	-	[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(6-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート

10

20

30

40

【表 2－58】

I 1 3 4	－	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－2, 3－ジヒドロキシ－4－{[5－(5 －フェニル－2－フロイル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペン チル]メチルスルファマート
I 1 3 5	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－1－(3－クロ ロフェニル)エチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスル ファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－1－(3－クロ ロフェニル)エチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスル ファマート
I 1 3 5 a	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－1－(3－クロ ロフェニル)エチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスル ファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－1－(3－クロ ロフェニル)エチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスル ファマート
I 1 3 5 b	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－1－(3－クロ ロフェニル)エチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミ ジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスル

10

20

30

40

【表 2－5 9】

		ファーマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 1 - (3 - クロ ロフェニル) エチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ ジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル ファーマート	10
I 1 3 6	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファーマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファーマート	20
I 1 3 7	-	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[5 - メチル - 4 - (フェニルスルファニル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファーマート	30
I 1 3 8	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - {[3 - クロロフェニル) (メチル) アミノ] メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ ート	
I 1 3	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - (4, 5 - ジベンジル - 2 - フロイ ル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]	40

【表 2－6 0】

9	メチルスルファマート	
1 1 0	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル]カルボニル}ピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
1 1 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 1 2	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[5 - (3 - クロロベンジル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - チエニル]カルボニル}ピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
1 1 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(3 - クロロフェニル)スルファニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 1 4 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4, 5 - ジベンジル - 2 - チエニル)カルボニル]ピリミジン - 4 - イル}アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2－6 1】

I 1 4 5	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－({5－[(5－メチル－4－{[3－(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニル}－2－チエニル)カルボニル]ピリミジン－4－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート	
I 1 4 6	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[2－(3－クロロフェニル)エチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10
I 1 4 7	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－({5－[(4－{[(2－クロロフェニル)スルファニル]メチル}－2－チエニル)カルボニル]ピリミジン－4－イル}アミノ)－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	
I 1 4 8	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(4－ブromo－2－シアノ－1 H－ピロル－1－イル)メチル]－5－メチル－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	20
I 1 4 9	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(R)－(2, 5－ジクロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(S)－(2, 5－ジクロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	30 40
I 1 4	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 R)－3	

【表 2-62】

1 5 0	－シクロプロピル－1－ヒドロキシプロパ－2－イン－1－イル］－2 －チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロ キシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1S)－3 －シクロプロピル－1－ヒドロキシプロパ－2－イン－1－イル]－2 －チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロ キシシクロペンチル]メチルスルファマート	10
1 5 1 1	[(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({4－クロロ－5－[(R)－(3 －クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル) ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチ ルスルファマート 及び [(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({4－クロロ－5－[(S)－(3 －クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル) ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチ ルスルファマート	20 30
1 5 1 a	[(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({4－クロロ－5－[(R)－(3 －クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル) ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチ ルスルファマート または [(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({4－クロロ－5－[(S)－(3 －クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)	40

【表 2－6 3】

		ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 5 1 b	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－クロロ－5－[(R)－(3－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－クロロ－5－[(S)－(3－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10 20
I 1 5 2	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－[(1 R)－1－(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－[(1 S)－1－(3－クロロフェニル)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	30
I 1 5 3	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－(3－クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	40

【表 2－6 4】

	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 1 5 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 1 5 3 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(R) - (3 - クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロ	

【表 2－6 5】

1 4	5	ロフェニル) テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペ ンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(2 S)－2－(3－クロ ロフェニル) テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペ ンチル] メチルスルファマート	10
1 1 5	－ 5	{[(1 R, 2 S, 4 R)－4－[(5－{[4－(2, 3－ジクロロベンジ ル)－2－チエニル] カルボニル} ピリミジン－4－イル) アミノ]－2 －ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
1 1 6	－ 5	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(2－エトキシフェノキシ) メチル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 1 7	－ 5	{[(1 R, 2 S, 4 R)－4－[(5－{[4－(4－クロロベンジル)－ 2－チエニル] カルボニル} ピリミジン－4－イル) アミノ]－2－ヒド ロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
1 1 8	－ 5	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－({5－[5－(2－クロロフェニル) －2－フロイル] ピリミジン－4－イル} アミノ)－2, 3－ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 1 9	－ 5	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(5－クロロ－2, 3－ジ ヒドロ－1 H－インドール－1－イル) メチル]－5－メチル－2－チエ ニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシ クロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2-66】

1 1 0	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 1 1	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 - ヨードフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 1 2	-	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - ベンジル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 1 3	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 - クロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 1 4	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [1 - (3 - ブロモフェニル) ビニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 1 5	-	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (2 - クロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
1 1 6	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - シクロヘキシルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び	40

【表 2－67】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - シクロヘキシルテトラヒドロフラン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ}] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 6 7	-	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ}] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	10
I 1 6 8	-	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (6, 7 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ}] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I 1 6 9	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(6 - シアノ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ}] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 7 0	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(3 - メチル - 1 H - ピロル - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ}] シクロペンチル] メチルスルファマート	30
I 1 7 1	-	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ}] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	40
I 1	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - シク	

【表 2-68】

1 2	7	ロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - シクロヘキシル (ヒドロキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I 1 3	- 7 3	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I 1 4	- 7 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(R) - ヒドロキシ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(S) - ヒドロキシ (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I 1 5	- 7 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(3 - クロロフェニル) スルファニル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2－6 9】

		ト	
I 1 6	－ 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(4 - {2 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ} メチル} - 2 - チエニル) カルボニル]ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 7	－ 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(フェニルスルファニル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
I 1 8	－ 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 9	－ 7	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - シアノ - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
I 1 0	－ 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2, 3 - ジクロロフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 1	－ 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(3 - クロロフェニル) スルホニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I 1 2	－ 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 - エチルフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 1 8	－ 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン	40

【表 2-70】

3	—	— 4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート
1 1 8 4	—	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-({5-[(4-([6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル] メチル)-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート
1 1 8 5	—	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4-[(5-([4-(3-シアノベンジル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ)] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート
1 1 8 6	—	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[(5-([4-(1H-ピロロ[2, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ)] シクロペンチル} メチルスルファマート
1 1 8 7	—	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4-[(5-([4-(1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルメチル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ)] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート
1 1 8 8	—	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-({5-[(4-([2-(トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル)-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート
1 1 8 9	—	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4-({5-[(5-クロロ-4-([3-(トリフルオロメチル) フェニル] スルファニル)-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
1	—	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4-[(5-([4-(5, 6-ジヒドロイミダ

10

20

30

40

【表 2-71】

1 9 0	ゾ [1, 2-a] ピラジン-7 (8H) -イルメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
1 9 1 1	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5- ({4- [(2-イソプロピルフェノキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 9 2	{(1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {[4- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
1 9 3	{(1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {[4- (2, 5-ジヒドロフラン-3-イルメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
1 9 4	[(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({4- [(3-シアノ-1H-ピロル-1-イル) メチル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 9 5	[(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({5-クロロ-4- [(1 R) -1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({5-クロロ-4- [(1 S) -1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルス	30 40

【表 2-72】

		ルファマート	
I 1 6	- 9	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマ ート	10
I 1 7	- 9	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - フ ロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスル ファマート 及び {(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2 - フ ロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスル ファマート	20
I 1 9 9	- 9	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒ ドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
I 2 0 0	- 0	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (フェニ ルスルホニル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) ア ミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	
I 2 1	- 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(2 - イ ソプロポキシフェノキシ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミ ジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2-73】

1 2 2	- 0 2	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3-ジヒドロキシ-4-[(5-{[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート	
1 2 3	- 0 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4-{[5-({5-クロロ-4-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10
1 2 4	- 0 4	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4-[(5-{[4-(3, 6-ジヒドロピリジン-1(2 H)-イルメチル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート	
1 2 5	- 0 5	{(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4-[(5-{[5-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート	20
1 2 6	- 0 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-({5-[5-(ヒドロキシメチル)-2-フロイル]ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート	
1 2 7	- 0 7	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4-[(5-{[5-クロロ-4-(3-クロロベンゾイル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート	30
1 2 8	- 0 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4-{[5-(4-ベンゾイル-2-フロイル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	
1 2 0	- 0 0	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4-[(5-{[(2 S)-2-(3-クロロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビチオフェン-5'-	40

【表 2-74】

9		イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート 及び {(1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {(2 R) -2- (3-クロロフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビチオフェン-5'-イル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
1 2 0	- 1 0	[(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({4- [(5-クロロピリジン-3-イル) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 1	- 1 1	{(1 R, 2 S, 4 R) -4- [(5- {[5-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
1 2 2	- 1 2	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [5- (メトキシメチル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 5	- 1 5	[(1 R, 2 S, 4 R) -4- ({5- [(4-ベンゾイル-5-クロロ-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 6	- 1 6	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- ({5- [4- (ヒドロキシメチル) -2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 1	- 1 1	{(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- [(5- {[4- (メトキシメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ]	40

【表 2-75】

7		シクロペンチル} メチルスルファマート	
1 2 8	- 1	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[5 - クロロ - 4 - (メトキシメ チル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
1 2 9	- 1	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 1 - イルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマ ート	10
1 2 0	- 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [4 - (2 - ヒド ロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} ア ミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 1	- 2	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - ({3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 1 - イル} メチル) - 2 - チエニル] カル ボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチ ル} メチルスルファマート	
1 2 2	- 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(ベンジルアミノ) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒ ドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 3	- 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [4 - (メトキシ メチル) - 2 - フロイル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチ ル] メチルスルファマート	
1 2 4	- 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(3, 3 - ジフルオロピペ リジン - 1 - イル) メチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ	40

【表 2－7 6】

		ート	
1 2 5	－ 2 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(4 - {(3 R) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル} メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({5 - [(4 - {(3 S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル} メチル} - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 6	－ 2 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 2 7	－ 2 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(2 R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 2 - チエニル} カル	40

【表 2－77】

		ボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 8	－ 2 8	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－{(4－[(3, 3－ジフルオロピロリジン－1－イル) メチル]－2－チエニル}カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 9	－ 2 9	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{(5－[(4－アセチル－2－チエニル)カルボニル]ピリミジン－4－イル) アミノ)－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 0	－ 3 0	{(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{[4－(ヒドロキシメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル) アミノ]シクロペンチル} メチルスルファマート	20
1 2 1	－ 3 1	{(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{[4－(1 H－イミダゾール－1－イルメチル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル) アミノ]シクロペンチル} メチルスルファマート	
1 2 3	－ 3 3	{(1 R, 2 S, 4 R)－4－[(5－{[5－(3－クロロベンジル)－3－メチル－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン－4－イル) アミノ]－2－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
1 2 4	－ 3 4	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－(4－アセチル－2－フロイル)ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 3	－ 3 3	{(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－[(5－{[5－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－2－チエニル]カルボニル}ピリミジン	40

5	－ 4 －イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート
1 2 3 6	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) － 4 － {[2 －クロロ－ 5 － (5 －フェニル － 2 －フロイル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2, 3 －ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート
1 2 3 7	[(1 R, 2 S, 4 R) － 2 －ヒドロキシ－ 4 － {[5 － ({4 － [(5 －メ チル－ 2 －フリル) メチル] － 2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4 －イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート
1 2 3 8	[(1 R, 2 S, 4 R) － 4 － {[5 － ({4 － [(2 S) － 2 －シクロプロ ピルテトラヒドロフラン－ 2 －イル] － 2 －チエニル} カルボニル) ピリ ミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) － 4 － {[5 － ({4 － [(2 R) － 2 －シクロプロ ピルテトラヒドロフラン－ 2 －イル] － 2 －チエニル} カルボニル) ピリ ミジン－ 4 －イル] アミノ} － 2 －ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファマート
1 2 3 9	[(1 R, 2 S, 4 R) － 2 －ヒドロキシ－ 4 － ({5 － [5 － (フェニル スルホニル) － 2 －フロイル] ピリミジン－ 4 －イル} アミノ) シクロペ ンチル] メチルスルファマート
1 2 4 0	{(1 R, 2 S, 4 R) － 2 －ヒドロキシ－ 4 － [(5 － {[4 － (2 －ヒ ドロキシプロパン－ 2 －イル) － 2 －チエニル] カルボニル} ピリミジン － 4 －イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート
1 2 4	[(1 R, 2 S, 4 R) － 2 －ヒドロキシ－ 4 － {[5 － ({4 － [(4 －フ エニルピペラジン－ 1 －イル) メチル] － 2 －チエニル} カルボニル) ピ

20

40

【表 2－7 9】

1	リミジン－4－イル} アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 2 4	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－[(4－アセチル－5－クロロ－2 －チエニル) カルボニル] ピリミジン－4－イル} アミノ)－2－ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 3 4	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－{(4－[(4－プロモ－1 H－イミ ダゾール－1－イル) メチル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン －4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファ マート	10
1 2 7 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－{(4－[(1 R)－7－プロ モ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－メチ ル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－{(4－[(1 S)－7－プロ モ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－メチ ル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 2 7 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－{(4－[(1 R)－7－プロ モ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－メチ ル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－{(4－[(1 S)－7－プロ モ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－メチ	40

【表 2－80】

		ル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2， 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 8 a	－ 4 a	[(1 R, 2 S, 4 R) －4－ {[5－({4－[(1 S) －7－ブromo－1， 2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －5－メチル－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) －4－ {[5－({4－[(1 R) －7－ブromo－1， 2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －5－メチル－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 8 b	－ 4 b	[(1 R, 2 S, 4 R) －4－ {[5－({4－[(1 S) －7－ブromo－1， 2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －5－メチル－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) －4－ {[5－({4－[(1 R) －7－ブromo－1， 2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －5－メチル－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
1 2 9 a	－ 4 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) －4－ {[5－({5－クロロ－4－[(1 R) －7－クロロ－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2，3 －ジヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマート	 40

【表 2－8 1】

	または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 2 4 9 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 2 5 0	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40
I -	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4 -	

【表 2－8 2】

2 5 0 a	ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニ ル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－3, 4－ ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニ ル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 5 0 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－3, 4－ ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニ ル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－3, 4－ ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニ ル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 5 1	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－	30
		40

【表 2－8 3】

		チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I 2 1 a	－ 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I 2 1 b	－ 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－ブromo－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I 2 2	－ 5 2	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－エチニル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2－8 4】

	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 2 5 2 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I - 2 5 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 2	

【表 2－8 5】

2 5 3	－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 R)－2－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 5 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 S)－2－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 R)－2－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 2 5 3 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 S)－2－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 R)－2－クロロ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－8－	40

【表 2－8 6】

		イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－ 2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	
1 2 4	－ 5 4	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリ ミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルス ルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリ ミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルス ルファマート	10 20
1 2 4 a	－ 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリ ミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルス ルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリ ミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルス ルファマート	 30
1 2 4 b	－ 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリ ミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルス ルファマート	 40

【表 2－87】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒド ロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリ ミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルス ルファマート	10
I - 2 5 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 2 5 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒド	40

【表 2－88】

2 5 6	ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニル} カル ボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニル} カル ボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート	10
1 2 5 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニル} カル ボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート	20
1 2 5 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－3, 4－ジヒド ロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チエニル} カル ボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチ ル] メチルスルファマート	
1 2 5 7	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシ	30 40

【表 2－89】

	シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 5 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(1 R) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(1 S) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 5 8 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(1 R) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル -	30
		40

【表 2－90】

	4－[(1 S)－7－(トリフルオロメチル)－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
I 2 5 8 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－4－[(1 R)－7－(トリフルオロメチル)－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－4－[(1 S)－7－(トリフルオロメチル)－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I 2 5 9	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－プロモ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－プロモ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I 2 5 9 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－プロモ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2,	40

【表 2－9 1】

	3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－ブ モ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロ ロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 5 9 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－ブ モ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロ ロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－ブ モ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－クロ ロ－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 6 0	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 R)－2－クロロ－5, 5－ジフルオロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジ ン－8－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマ ート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 S)－2－クロロ－5, 5－ジフルオロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジ ン－8－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－	30 40

【表 2－9 2】

		4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 0 a	－ 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 R)－2－クロロ－5, 5－ジフルオロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 S)－2－クロロ－5, 5－ジフルオロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 0 b	－ 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 R)－2－クロロ－5, 5－ジフルオロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 S)－2－クロロ－5, 5－ジフルオロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40

【表 2－9 3】

1 2 6 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 6 1 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 2 6 1 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3,	40

【表 2－9 4】

		4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 2	－ 6 2	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 R)－6 クロロ－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 S)－6 クロロ－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 2 a	－ 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 R)－6 クロロ－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 S)－6 クロロ－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 2 b	－ 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 R)－6 クロロ－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキ	40

【表 2－9 5】

		シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 3 a	- 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 3 b	- 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 4	- 6 4	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロ ロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 3 - フル オロ - 2 - ヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロ ロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 3 - フル オロ - 2 - ヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1	-	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロ	40

【表 2－9 6】

2 6 4 a	ロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－3－フル オロ－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロ ロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－3－フル オロ－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 ー 2 6 4 b	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロ ロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－3－フル オロ－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロ ロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－3－フル オロ－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 ー 2 6 5	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－6－クロロ－2 －メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－ チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－6－クロロ－2 －メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－	30
		40

【表 2－97】

		チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 5 a	－ 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－6－クロロ－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－6－クロロ－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 5 b	－ 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－6－クロロ－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－6－クロロ－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 6	－ 6 6	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 S)－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 6	－ 6 6	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(8 S)－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2－98】

	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 2 6 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 - 2 6 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40
1 -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - フルオロ -	

【表 2－9 9】

2 6 7	3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－フルオロ－ 3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート	10
1 ー 2 6 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－フルオロ－ 3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－フルオロ－ 3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート	20 30
1 ー 2 6 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－フルオロ－ 3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－フルオロ－ 3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル} カ	40

【表 2-100】

		ルポニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	
1 2 8	- 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10 20
1 2 8 a	- 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	30
1 2 8 b	- 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	40

【表 2 - 1 0 1】

		または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト	10
I - 2 6 9		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 S) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 R) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト	20
I - 2 6 9 a		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 S) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 R) - 4, 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト	30
I -		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 S) - 4, 7 - ジヒド	40

【表 2 - 1 0 2】

2 6 9 b	ロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(7 R) - 4, 7 - ジヒド ロ - 5 H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 7 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 2 7 0	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フ ロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシシクロペンチ ル} メチルスルファマート 及び {[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フ ロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシシクロペンチ ル} メチルスルファマート	20 30
1 - 2 7 0 a	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フ ロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシシクロペンチ ル} メチルスルファマート または {[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フ	40

【表 2 - 1 0 3】

		ロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
1 2 0 b	- 7 b	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート または {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	10
1 2 1 a	- 7 a	[(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 2 a	- 7 a	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
			40

【表 2－104】

	または {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	10
1 - 2 7 2 b	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート または {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	20
1 - 2 7 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 6, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 6, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40
1 -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1,	

【表 2－105】

2 7 4	2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート	10
1 2 7 4 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロロ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート	20 30
1 2 7 4 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロロ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－2－チエニル} カ ルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－2－チエニル} カ	40

【表 2 - 1 0 6】

		ルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 5	- 7 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 S) - 6, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [3, 2-c] ピラン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 R) - 6, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [3, 2-c] ピラン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 6	- 7 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(8 S) - 2-クロロ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] - 2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(8 R) - 2-クロロ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] - 2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
1 2 6 a	- 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(8 S) - 2-クロロ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] - 2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 40

【表 2－1 0 7】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 2 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 S) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(8 R) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 2 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - シクロプロ	40

【表 2－108】

2 7 7 a	ピル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒ ドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－シクロプロ ピル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒ ドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 ー 2 7 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－シクロプロ ピル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒ ドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－シクロプロ ピル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒ ドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 ー 2 7 8	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロ ロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソチオクロメン－1－イル]－2－チエ ニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2, 3－ジヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロ ロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソチオクロメン－1－イル]－2－チエ	40

【表 2 - 1 0 9】

	ニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 7 8 a	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロ ロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソチオクロメン-1-イル] - 2-チエ ニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロ ロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソチオクロメン-1-イル] - 2-チエ ニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 7 8 b	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロ ロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソチオクロメン-1-イル] - 2-チエ ニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロ ロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソチオクロメン-1-イル] - 2-チエ ニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
1 2 7 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カ ルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペン チル] メチルスルファマート	 40

【表 2 - 1 1 0】

	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 2 7 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 2 7 9 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 R) - 4 H - 1, 3 -	40

【表 2 - 1 1 1】

2 8 0	ベンゾジオキシン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニ ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(4 S) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニ ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 2 8 0 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(4 R) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニ ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(4 S) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニ ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 - 2 8 0 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(4 R) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニ ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({ 4 - [(4 S) - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニ	40

【表 2－1 1 2】

		ル) ピリミジン－4－イル] アミノ} －2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	
1 2 8 1	－	[(1 R, 2 S, 4 R) －2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1'R) －1'H－スピロ[シクロプロパン－1, 4'－イソクロメン]－1'－イル] －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペ ンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) －2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1'S) －1'H－スピロ[シクロプロパン－1, 4'－イソクロメン]－1'－イル] －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペ ンチル] メチルスルファマト	10 20
1 2 8 1 a	－	[(1 R, 2 S, 4 R) －2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1'R) －1'H－スピロ[シクロプロパン－1, 4'－イソクロメン]－1'－イル] －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペ ンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) －2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1'S) －1'H－スピロ[シクロプロパン－1, 4'－イソクロメン]－1'－イル] －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペ ンチル] メチルスルファマト	 30
1 2 8 1 b	－	[(1 R, 2 S, 4 R) －2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(1'R) －1'H－スピロ[シクロプロパン－1, 4'－イソクロメン]－1'－イル] －2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペ ンチル] メチルスルファマト	 40

【表 2 - 1 1 3】

		または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1'S) - 1'H - スピロ [シクロプロパン - 1, 4' - イソクロメン] - 1' - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 2 8 2		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 2 8 2 a		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I -		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7	40

【表 2 - 1 1 4】

2 8 2 b	ークロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1 S)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 2 8 3	[(1 R, 2 S, 4 R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1 R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1 S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 - 2 8 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1 R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-({4-[(1 S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2 - 1 1 5】

	ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチル スルファマート	
1 - 2 8 3 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[5 - ({4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニ ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチ ルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[5 - ({4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニ ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチ ルスルファマート	10 20
1 - 2 8 4 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- {[5 - ({5-クロロ-4- [(1 R) - 6 -クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1 -イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- {[5 - ({5-クロロ-4- [(1 S) - 6 -クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1 -イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 - 2 8 4 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- {[5 - ({5-クロロ-4- [(1 R) - 6 -クロロ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1 -イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2 - 1 1 6】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 2 8 5	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 - 2 8 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2－1 1 7】

2 8 5 b	ロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－メチル－2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 R)－5, 8－ジヒド ロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－メチル－2 －チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 ー 2 8 6	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 S)－2－クロロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－ メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－ 2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 R)－2－クロロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－ メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－ 2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 ー 2 8 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 S)－2－クロロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－ メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－ 2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(8 R)－2－クロロ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジン－8－イル]－5－	40

【表 2 - 1 1 8】

	メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}- 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	
1 - 2 8 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 2-クロロ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4 - b]ピリジン-8-イル] - 5 - メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}- 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 2-クロロ-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4 - b]ピリジン-8-イル] - 5 - メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}- 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10 20
1 - 2 8 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[5 - ({5-メチル- 4 - [(4 S) - 2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラノ [3, 4 - d] [1, 3]チアゾール-4-イル] - 2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[5 - ({5-メチル- 4 - [(4 R) - 2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラノ [3, 4 - d] [1, 3]チアゾール-4-イル] - 2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	 30
1 - 2 8 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[5 - ({5-メチル- 4 - [(4 S) - 2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラノ [3, 4 - d] [1, 3]チアゾール-4-イル] - 2-チエニル}カルボニル) ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート	 40

【表 2 - 1 1 9】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 R) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 2 8 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 S) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(4 R) - 2 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [3, 4 - d] [1, 3] チアゾール - 4 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 - 2 8 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 4, 4 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 4,	40

【表 2－1 2 0】

2 8 9	4－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒド ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－4, 4－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒド ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 ー 2 8 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロロ－4, 4－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒド ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－4, 4－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒド ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 ー 2 8 9 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロロ－4, 4－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－ 2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒド ロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－4, 4－ジフルオロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－	40

【表 2 - 1 2 1】

	2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 9 0 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4-[(1 R) - 6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4-[(1 S) - 6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 9 0 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4-[(1 R) - 6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4-[(1 S) - 6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 9 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4- {[5 - ({5-メチル-4-[(8 S) - 2-メチル-5, 8-ジヒドロ-6 H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2－1 2 2】

	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 2 9 1 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 2 9 1 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - メチル - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	30
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル -	40

【表 2－1 2 3】

2 9 2 a	4－[(1 S)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペ ンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(1 R)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペ ンチル]メチルスルファマート	10
1 2 9 2 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(1 S)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペ ンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(1 R)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル] －2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペ ンチル]メチルスルファマート	20
1 2 9 3	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－4, 4－ジフル オロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニ ル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシク ロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－4, 4－ジフル オロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニ	30
		40

【表 2 - 1 2 4】

		ル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 3 a	- 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 3 b	- 9 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 4	- 9 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(1 R) - 7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2 - 1 2 5】

	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 2 9 4 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 2 9 4 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I -	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4	40

【表 2 - 1 2 6】

2 9 5	— [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] — 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] — 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 2 9 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 3 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 3 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 - 2 9 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル -	40

【表 2 - 1 2 7】

	4 - [(8 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 2 9 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I - 2 9 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニ	30 40

【表 2 - 1 2 8】

		ル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 2 8	- 9 8	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 R) - 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4 H-フロ [3, 2-c] ピラン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 S) - 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4 H-フロ [3, 2-c] ピラン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 2 8 a	- 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 R) - 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4 H-フロ [3, 2-c] ピラン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 S) - 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4 H-フロ [3, 2-c] ピラン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 2 8 b	- 9 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(4 R) - 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4 H-フロ [3, 2-c] ピラン-4-イル] - 5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2－1 2 9】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - {(4 - [(4 S) - 2 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - フロ [3, 2 - c] ピラン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
I - 2 9 9	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト 及び {[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト	20
I - 2 9 9 a	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト または {[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - フロイル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト	30
I -	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7	40

【表 2-130】

2 9 9 b	ークロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト または {(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {5-クロロ-4 - [(1 S) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト
I - 3 0 0 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト
I - 3 0 0 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-1, 3-

10

20

30

40

【表 2 - 1 3 1】

		チアゾール-2-イル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}- 2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	
I - 3 0 1		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボ ニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボ ニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I - 3 0 1 a		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボ ニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボ ニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
I - 3 0 1 b		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボ ニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 40

【表 2 - 1 3 2】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	
1 - 3 0 2	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10
1 - 3 0 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル}カルボニル)ピリミジン - 4 - イル]アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	20
1 - 3 0 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 2	30
1 -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 2	40

【表 2 - 1 3 3】

3 0 4	－メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1 S)－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－1 H－イソインドール－1－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 3 0 5	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－4－[(4 S)－2－メチル－6, 7－ジヒドロ－4 H－ピラノ [4, 3－d] [1, 3] チアゾール－4－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－4－[(4 R)－2－メチル－6, 7－ジヒドロ－4 H－ピラノ [4, 3－d] [1, 3] チアゾール－4－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 3 0 5 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－4－[(4 S)－2－メチル－6, 7－ジヒドロ－4 H－ピラノ [4, 3－d] [1, 3] チアゾール－4－イル]－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－4－[(4 R)－2－メチル－6, 7－ジヒドロ－4 H－ピラノ [4, 3	40

【表 2 - 1 3 4】

	- d] [1, 3] チアゾール-4-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 3 0 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5- ({5-メチル- 4- [(4 S) -2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラノ [4, 3 - d] [1, 3] チアゾール-4-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5- ({5-メチル- 4- [(4 R) -2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラノ [4, 3 - d] [1, 3] チアゾール-4-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I - 3 0 6	[(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({4- [(1 S) -7-クロロ-2 -メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -5 -メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-2 -メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -5 -メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
I - 3 0 7	[(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({4- [(1 R) -7-クロロ-2 -メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -2 -チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロ キシシクロペンチル] メチルスルファマート	 40

【表 2－1 3 5】

	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 3 0 7 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 3 0 7 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R)	40

【表 2 - 1 3 6】

3 0 8	- 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 3 0 9	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 R) - 2 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 3 1 0	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イル] - 2 - チエ	40

【表 2 - 1 3 7】

	ニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 3 1 0 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(1 R) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(1 S) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 3 1 0 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(1 R) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(1 S) - 6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 3 1 1 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5-クロロ-4 - [(1 R) - 7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
		40

【表 2－1 3 8】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 3 1 1 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 3 1 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
I -	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 8 - クロロ - 1,	40

【表 2－1 3 9】

3 1 4	3, 4, 5－テトラヒドロ－2－ベンゾオキセピン－1－イル]－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－8－クロロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2－ベンゾオキセピン－1－イル]－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル] メチルスルファマート	10
I－ 3 1 4 a	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－8－クロロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2－ベンゾオキセピン－1－イル]－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－8－クロロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2－ベンゾオキセピン－1－イル]－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
I－ 3 1 4 b	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－8－クロロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2－ベンゾオキセピン－1－イル]－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－8－クロロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロ－2－ベンゾオキセピン－1－イル]－2－チ	40

【表 2-140】

		エニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4-{[5-(5-メチル-4-[(4 S)-2-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[3,4-d][1,3]チアゾール-4-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
3	1	及び [(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4-{[5-(5-メチル-4-[(4 R)-2-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[3,4-d][1,3]チアゾール-4-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) -4-{[5-(4-[(1 R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
3	1	及び [(1 R, 2 S, 4 R) -4-{[5-(4-[(1 S)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) -4-{[5-(4-[(1 R)-7-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チ	40
3	1		

【表 2 - 1 4 1】

7	エニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5 - ({4 - [(1 S) -7-クロロ-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]} -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
1 3 8	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5 - ({4 - [(1 R) -1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]} -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5 - ({4 - [(1 S) -1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]} -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマト	20
1 3 9	[(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5 - ({5-クロロ-4- [(1 R) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンゾアゼピン-1-イル]} -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5 - ({5-クロロ-4- [(1 S) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンゾアゼピン-1-イル]} -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロ	30 40

【表 2－1 4 2】

		キシシクロペンチル] メチルスルファマト	
I 3 0	－ 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
I 3 0 a	－ 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマト または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマト	20 30
I 3 0 b	－ 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシシクロペンチル] メチルスルファマト または	40

【表 2 - 1 4 3】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソチオクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
3	2	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	20
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	30
3	2	及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	
I	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4, 3 - c] ピリジン - 1	40
3	2		

【表 2 - 1 4 4】

3	－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ} －2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({5－クロロ－4－[(1S)－7 －クロロ－3, 4－ジヒドロ－1H－ピラノ[4, 3－c]ピリジン－1 －イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ} －2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10
1 3 2 4	[(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({5－シアノ－4－[(1R)－3, 4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボ ニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({5－シアノ－4－[(1S)－3, 4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボ ニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 3 2 5	[(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({5－[(1R)－5－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボ ニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1R, 2S, 4R)－4－{[5－({5－[(1S)－5－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボ ニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]	30 40

【表 2 - 1 4 5】

		メチルスルファマト	
1 3 7	- 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 R) - 6 クロロ - 3 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イ ル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - クロロ - 4 - [(1 S) - 6 クロロ - 3 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 1 - イ ル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
1 3 9	- 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - {(1 R) - 7 - [(ジメチ ルアミノ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル} - 5 - メチル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミ ノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(4 - {(1 S) - 7 - [(ジメチ ルアミノ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル} - 5 - メチル - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミ ノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	20 30
1 3 0	- 3	(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チ エニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - [(スルフ アモイルオキシ) メチル] シクロペンチルアミノアセタート	40
1	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(5 R) - 8, 8 - ジフル	

【表 2 - 1 4 6】

3 1	3	オロ-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピラノ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -4- {[5- ({4- [(5 S) -8, 8-ジフルオロ-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピラノ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 3 2	- 3 2	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5- ({4- [(4 S) -2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-4-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5- ({4- [(4 R) -2-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-4-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 3 3	- 3 3	[(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5- ({4- [(4 S) -3-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-4-イル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) -2-ヒドロキシ-4- {[5- ({4- [(4 R) -3-メチル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [5, 1-c] [1,	40

【表 2 - 1 4 7】

		4] オキサジン-4-イル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 3 4	- 3 3	tert-ブチル (1 R) - 7-クロロ-1- (5- {[4- ((1 R, 3 S, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4- [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] カルボニル} - 3-チエニル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H) - カルボキシラート 及び tert-ブチル (1 S) - 7-クロロ-1- (5- {[4- ((1 R, 3 S, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4- [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] カルボニル} - 3-チエニル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H) - カルボキシラート	10 20
1 3 5	- 3 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- {[5- ({4- [(1 R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4- {[5- ({4- [(1 S) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30
1 3 3	- 3 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4- {[5- ({4- [(1 R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル} カル	40

5 a	ボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
1 3 5 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
1 3 6	t e r t -ブチル (1 R) - 7-クロロ-1 - (2-クロロ-5 - {[4 - ({(1 R, 3 S, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] カルボニル} - 3-チエニル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H) - カルボキシラート 及び t e r t -ブチル (1 S) - 7-クロロ-1 - (2-クロロ-5 - {[4 - ({(1 R, 3 S, 4 R) - 3-ヒドロキシ-4 - [(スルファモイルオ

40

【表 2－1 4 9】

		キシ) メチル] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン－5－イル] カルボ ニル}－3－チエニル)－3, 4－ジヒドロイソキノリン－2 (1 H)－ カルボキシラート	
1 3 7	－ 3 7	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(8 S)－2－(トリフルオロメチル)－5, 6－ジヒドロ－8 H －イミダゾ [2, 1－c] [1, 4] オキサジン－8－イル]－2－チエ ニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メ チルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(8 R)－2－(トリフルオロメチル)－5, 6－ジヒドロ－8 H －イミダゾ [2, 1－c] [1, 4] オキサジン－8－イル]－2－チエ ニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ} シクロペンチル] メ チルスルファマート	10 20
1 3 8	－ 3 8	(1 S, 2 R, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チ エニル} カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－[(スルファ モイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S)－2－アミノ－3－メ チルブタノアート	30
1 3 9	－ 3 9	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({4－[(8 S) －2－メトキシ－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b] ピリジ ン－8－イル]－5－メチル－2－チエニル} カルボニル) ピリミジン－ 4－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び	40

【表 2－150】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 2 - メトキシ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	
I 3 9 a	- 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 2 - メトキシ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 2 - メトキシ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
I 3 9 b	- 3	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 2 - メトキシ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 2 - メトキシ - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	 30
I 3 4	- 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] -	40

【表 2 - 1 5 1】

1	5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 3 4 2	[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 3 4 3 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - [(1 R) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - [(1 S) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシ	30 40

【表 2 - 1 5 2】

	シクロペンチル] メチルスルファマート	
1 3 4 3 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - [(1 R) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({5 - [(1 S) - 8 - クロロ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 3 4 4	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20 30
1 3 4 5	(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル 3 - [(ホスホノオキシ) メチル] ベンゾアート	40

【表 2－1 5 3】

1 3 6	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－エチル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チ エニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－エチル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－メチル－2－チ エニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシ シクロペンチル]メチルスルファマート	10
1 3 7	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(1 R)－7－メチル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－ 1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ} シクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(1 S)－7－メチル－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－ 1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ} シクロペンチル]メチルスルファマート	20 30
1 3 8	－	[(1 R, 2 S, 4 R)－2－ヒドロキシ－4－{[5－({5－メチル－ 4－[(8 R)－2－(ピロリジン－1－イル)－5, 8－ジヒドロ－6 H－ピラノ [3, 4－b]ピリジン－8－イル]－2－チエニル}カルボ ニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファ マート 及び	40

【表 2 - 1 5 4】

		[(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - ({5 - メチル - 4 - [(8 S) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 8 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 3 4 9	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
I - 3 4 9 a	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	30 40
I -	-	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 2,	

【表 2 - 1 5 5】

3 4 9 b	3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
1 - 3 5 0	[(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - ({5 - [(5 - ベンジル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル} アミノ) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	20
1 - 3 5 1	{(1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - {[4 - (3 - メチルベンジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート	
1 - 3 5 2	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	30
1 - 3 5 3	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート	
1 - 3 5	{(1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (3 - ブロモベンジル) - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] カルボニル} ピリミ	40

【表 2－1 5 6】

4	ジーン－4－イル) アミノ}－2, 3－ジヒドロキシシクロペンチル} メチル スルファマート	
1 3 5	－ [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－(3－クロロフェ ニル) (ヒドロキシ) メチル]－5－メチル－1, 3－チアゾール－2－ イル}カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシ クロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－(3－クロロフェ ニル) (ヒドロキシ) メチル]－5－メチル－1, 3－チアゾール－2－ イル}カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシ クロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 3 5 a	－ [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－(3－クロロフェ ニル) (ヒドロキシ) メチル]－5－メチル－1, 3－チアゾール－2－ イル}カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシ クロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(S)－(3－クロロフェ ニル) (ヒドロキシ) メチル]－5－メチル－1, 3－チアゾール－2－ イル}カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシ クロペンチル] メチルスルファマート	 30
1 3 5 b	－ [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(R)－(3－クロロフェ ニル) (ヒドロキシ) メチル]－5－メチル－1, 3－チアゾール－2－ イル}カルボニル) ピリミジン－4－イル] アミノ}－2－ヒドロキシシ クロペンチル] メチルスルファマート	40

【表 2 - 1 5 7】

	または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(S) - (3 - クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	
I - 3 5 6	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 2, 3 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 2, 3 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート	10
I - 3 5 6 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 2, 3 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 2, 3 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] オキサ	30

【表 2 - 1 5 8】

	ジン-8-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
I - 3 5 6 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 R) - 2, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-8 H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(8 S) - 2, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-8 H-イミダゾ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
I - 3 5 7	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
I -	{(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (7-クロロイソキノリン

10

20

30

40

【表 2 - 1 5 9】

3 5 8	- 1 - イル) - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマー ト	
1 - 3 5 9 a	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ペンゾチオフェン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ペンゾチオフェン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	10 20
1 - 3 5 9 b	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ペンゾチオフェン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート または [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 6 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ペンゾチオフェン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキ シシクロペンチル] メチルスルファマート	 30
1 - 3 6 0	{[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - {[4 - (7 - クロロ - 3, 4 - ジ ヒドロイソキノリン - 1 - イル) - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニ ル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル}	40

【表 2－1 6 0】

		メチルスルファマト	
1 3 1	－ 6 1	[(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト 及び [(1 R, 2 S, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 S) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト	10
1 3 2	－ 6 2	(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S) - 2 - アミノプロパノアート	20
1 3 3	－ 6 3	(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2 S, 3 S) - 2 - アミノ - 3 - メチルペンタノアート	30
1 3 4	－ 6 4	(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - {[5 - ({4 - [(1 R) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル [4 - (ホスホノオキシ) フェ	40

【表 2－1 6 1】

		ニル] アセタート	
1 3 5	－ 6	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－8－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－8－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	10
1 3 6	－ 6	[(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 R)－7－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－(ヒドロキシメチル)－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル](メチル)アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(1 R, 2 S, 4 R)－4－{[5－({4－[(1 S)－7－クロロ－3, 4－ジヒドロ－1 H－イソクロメン－1－イル]－5－(ヒドロキシメチル)－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル](メチル)アミノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート	20 30

【0 1 6 9】

本開示の化学成分を官能基において誘導体化して、*in vivo*で親化学成分に変換し戻すことができるプロドラッグ誘導体を得ることができることを理解されたい。そのようなプロドラッグの例には、生理学的に許容され、かつ代謝的に不安定な誘導体が含まれる。より具体的には、本開示の化学成分のプロドラッグは、化学成分の－OH基のエーテルまたはエステルである。本開示によるプロドラッグには、上記で論述したとおり、 R^b が $-C(O)-R^{b\ x}$ であるものが含まれる(式中、 $R^{b\ x}$ は本明細書に記載の値を有する)。さらに、例えば、Li et al., “Prodrugs of Nucleoside Analogues for Improved Oral Absorption and Tissue Targeting”, J. Pharm. Sci., 97, 1109～34 (2008)、Rautio et al., “Prodrug: design and clinical applications”, Nat. Rev. Drug Discovery 7, 255～270 (2008)、及び Rautio, Prodrugs and Targeted Delivery, Wiley

10

20

30

40

50

－VCH（2011）（ISBN－10： 3527326030）において記載されているとおり、プロドラッグを得るための様々な手法が当業者に知られている。

【0170】

本明細書において使用する場合、「結晶質」は、構成原子、分子、またはイオンが高度に規則的な化学構造を有する規則的に並べられた繰り返し三次元パターンで充填されている固体を指す。とりわけ、結晶質化合物または塩は、1種または複数種の結晶形態として生成され得るであろう。本出願では、「結晶形態」及び「多形」という用語は、同意語であり、この用語は、異なる特性（例えば、異なるXRPDパターン、異なるDSCスキャン結果）を有する結晶間で区別されるものである。擬多形性は典型的には、物質の異なる溶媒和物であり、したがって、擬多形性の特性は、相互に異なる。したがって、各別個の多形及び擬多形性は、本明細書において、別個の結晶形態と判断される。

10

【0171】

「実質的結晶（質）」は、少なくとも特定の重量パーセントの結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、化合物または塩は、実質的結晶質である。結晶形態または実質的結晶形態の例には、単一結晶形態または異なる結晶形態の混合物が含まれる。特定の重量パーセンテージには、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、及び99.9%が含まれる。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも70%結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも80%結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも85%結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも90%結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも95%結晶質である化合物または塩を指す。

20

【0172】

「水和物」という用語には、例えば、半水和物、一水和物、セスキ水和物、二水和物、及び三水和物が含まれる。一部の実施形態では、セスキ水和物などの水和物は、エタノール／蒸留水から本明細書において開示する化学成分を結晶化することにより調製することができる。一部の実施形態では、約pH4.5の50mMクエン酸水性緩衝液から本明細書において開示する化学成分を結晶化することにより、水和物を調製することができる。

30

【0173】

「接種」という用語は、結晶化を開始するために、結晶質物質を溶液または混合物に添加することを指す。

【0174】

一部の実施形態は、少なくとも特定の重量パーセンテージの化合物または塩が結晶質である化合物または塩を対象とする。一部の実施形態は、少なくとも特定の重量パーセンテージの化合物または塩が結晶質である化合物または塩を対象とする。特定の重量パーセンテージには、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、及び99.9%が含まれる。特定の重量パーセンテージの化合物または塩が結晶質である場合、残りの化合物または塩は、非晶質形態の化合物または塩である。特定の重量パーセンテージの化合物または塩が指定の結晶形態である場合、残りの化合物または塩は、非晶質形態の化合物または塩と、指定の結晶形態以外の1種または複数種の結晶形態の化合物または塩との何らかの組合せである。

40

【0175】

結晶形態の化合物または塩を、DSCプロファイルの1つまたは複数の温度（例えば、吸熱転移、溶融の開始など）を使用して特定する場合、それぞれの温度値は、所与の値±2℃を意味すると理解する。

【0176】

50

結晶形態の化合物または塩を、 cm^{-1} として表されるラマンパターンの1つまたは複数のピークを使用して特定する場合、それは、別段に表さない限り、所与の値 $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$ を意味すると理解する。

【0177】

固体状形態のI-257b。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態1無水化合物I-257（「I-257b形態1」）を説明するには十分なものではないが、それらすべてが必要とされるわけではない。

【0178】

図1は、CuK α 放射線を使用して得た形態1の化合物I-257b X線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図1において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

10

【表3-1】

角度	相対強度

【表 3 - 2】

(2 シ - タ) °	
7. 0	2. 7 %
9. 4	5. 6 %
1 0. 2	7. 5 %
1 3. 0	1 3. 4 %
1 4. 5	6 2. 5 %
1 7. 5	1 0. 5 %
1 8. 2	1 5. 4 %
1 8. 6	9 6. 8 %
1 9. 1	2 9. 0 %
2 0. 7	4 1. 5 %
2 1. 4	2 3. 8 %
2 1. 7	7 4. 8 %
2 2. 6	5 3. 9 %
2 4. 0	3 0. 0 %
2 4. 8	1 9. 1 %
2 5. 2	1 0 0. 0 %
2 5. 8	2 7. 2 %
2 6. 7	1 2. 6 %
2 7. 0	5. 9 %
2 7. 9	3 8. 0 %
2 9. 1	2. 7 %

10

20

30

40

【 0 1 7 9】

一部の実施形態では、I - 2 5 7 b 形態 1 は、2 θ 角度 2 5. 2 ° にピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I - 2 5 7 b 形態 1 は、2 5. 2 ° 及び 1 8. 6 ° の 2 θ 角度にピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I - 2 5 7 b 形態 1 は、2 5. 2 °、2 1. 7 °、1 8. 6 °、及び 1 4. 5 ° の 2 θ 角度にピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I - 2 5 7 b 形態 1 は、2 5. 2 °、2 1. 7 °、1 8. 6 °、1 4. 5 °、2 2. 6 °、2 0. 7 °、及び 2 7. 9 ° の 2 θ 角度にピークを有す

50

るXRPDパターンを特長とする。一部の実施形態では、I-257b形態1は、25.2°、21.7°、18.6°、14.5°、22.6°、20.7°、27.9°、24.0°、19.1°、25.8°、及び21.4°の2θ角度にピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.1°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.2°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.3°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、I-257b形態1は、実質的に図1において示されているようなXRPDパターンによって特徴付けられる。

【0180】

一部の実施形態では、I-257b形態1は、14.5±0.3°の2θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して4.1°、7.2°、及び10.7°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるXRPDディフラクトグラムを指す。「相対」とは、各ピークの観察された2θ角度が、基準ピークの2θ角度とそのピークの相対2θ角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが14.2°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、18.3°、21.4°、及び24.9°の2θ角度を有することとなり、基準ピークが14.3°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、18.4°、21.5°、及び25.0°の2θ角度を有することとなり、基準ピークが14.4°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、18.5°、21.6°、及び25.1°の2θ角度を有することとなる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、14.5±0.3°の2θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して4.1°、6.2°、7.2°、8.1°、10.7°、及び13.4°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、14.5±0.3°の2θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して4.1°、4.6°、6.2°、6.9°、7.2°、8.1°、9.5°、10.7°、11.3°、及び13.4°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、次いで、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが25.2°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して-3.5°、-6.6°、及び-10.7°の2θ角度を有することとなる。

【0181】

一部の実施形態では、本開示による化学成分は、実質的結晶質I-257b形態1であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも70重量%の結晶質I-257b形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも80重量%の結晶質I-257b形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも90重量%の結晶質I-257b形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも95重量%の結晶質I-257b形態1を含む。

【0182】

図8は、I-257b形態1の示差走査熱分析(DSC)プロファイルを示している。DSCサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約10°C/分である。一部の実施形態では、I-257b形態1は、実質的に図8において示されているようなDSCプロファイルによって特徴付けられる。図8は、約57.8°Cで開始し、約83.2°Cのピークを有する吸熱イベントを示している。図8はまた、約135.0°Cで開始し、約143.8°Cのピークを有する吸熱イベントを示している。一部の実施形態では、I-257b形態1は、約57.8°Cで開始する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、約83.2°Cのピークを有する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、約

135. 0℃で開始する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、約143.8℃のピークを有する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。

【0183】

図9は、I-257b形態1の熱重量分析(TGA)プロファイルを示している。TGAサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約10℃/分である。図9は、79.5℃に至るまでの重量損失が約2.7%であることを示している。一部の実施形態では、I-257b形態1は、実質的に図9において示されているようなTGAプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、79.5℃に至るまでの重量損失が約2.7%であるTGAプロファイルによって特徴付けられる。

10

【0184】

図10は、 500 cm^{-1} ～ 3000 cm^{-1} の領域のデータを含む、I-257b形態1のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、I-257b形態1は、実質的に図10において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。図11は、 200 cm^{-1} ～ 1600 cm^{-1} の領域のデータを含む、I-257b形態1のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、I-257b形態1は、実質的に図11において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。

【0185】

一部の実施形態では、I-257b形態1は、 1450 cm^{-1} のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、 1572 cm^{-1} のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、 1422 cm^{-1} のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、 754 cm^{-1} のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、 1450 、 1572 、 1422 、及び 754 cm^{-1} のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、 1450 、 1572 、及び 1422 cm^{-1} のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、 1450 及び 1572 cm^{-1} のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。

20

30

【0186】

一部の実施形態では、I-257b形態1は、次の特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも1つによって特徴付けられる。

(I-i) 25.2° 、 21.7° 、 18.6° 、及び 14.5° の2θ角度のピークを有するXRPDパターン、

(I-ii) 実質的に図8において示されているようなDSCプロファイル、

(I-iii) 実質的に図9において示されているようなTGAプロファイル、

(I-iv) 実質的に図10において示されているようなラマンパターン、

(I-v) 実質的に図11において示されているようなラマンパターン。

【0187】

一部の実施形態では、I-257b形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも2つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも3つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも4つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-257b形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の5つすべてによって特徴付けられる。

40

【0188】

I-263aの固体態形態。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態1無水化合物I-263a(「I-263a形態1」)を説明するには十分なものであるが、それらすべてが必要とされるわけではない。

50

【0189】

図2は、Cu K α 放射線を使用して得た形態1の化合物I-263aのX線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図2において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

【表4-1】

角度 (2シータ)	相対強度
4.7	8.1%
7.1	11.7%
9.5	10.8%
9.7	13.1%
13.3	5.5%
14.1	9.0%
15.1	18.5%
16.3	13.7%
17.0	13.6%
17.7	6.6%
17.9	12.6%
18.2	12.0%
18.9	29.4%
19.5	37.2%
20.1	10.1%
20.5	9.2%
21.6	100.0%

10

20

30

【表 4－2】

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

10

【0 1 9 0】

一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、2 θ 角度 2 1. 6 ° のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、2 1. 6 ° 及び 1 9. 5 ° の 2 θ 角度のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、2 1. 6 °、1 9. 5 °、1 8. 9 °、及び 2 7. 2 ° の 2 θ 角度のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、2 1. 6 °、1 9. 5 °、1 8. 9 °、2 7. 2 °、2 6. 3 °、1 5. 1 °、及び 2 3. 5 ° の 2 θ 角度のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、2 1. 6 °、1 9. 5 °、1 8. 9 °、2 7. 2 °、2 6. 3 °、1 5. 1 °、2 3. 5 °、1 6. 3 °、1 7. 0 °、2 8. 8 °、及び 9. 7 ° の 2 θ 角度のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記 2 θ 角度は、 $\pm 0. 1$ ° の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記 2 θ 角度は、 $\pm 0. 2$ ° の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記 2 θ 角度は、 $\pm 0. 3$ ° の許容誤差を有する。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、実質的に図 2 において示されているような X R P D パターンによって特徴付けられる。

20

【0 1 9 1】

一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、1 8. 9 $\pm 0. 3$ ° の 2 θ 角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して 0. 6 °、2. 7 °、及び 8. 3 ° の 2 θ 角度のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別される X R P D ディフラクトグラムを指す。「相対」とは、各ピークの観察された 2 θ 角度が、基準ピークの 2 θ 角度とそのピークの相対 2 θ 角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが 1 8. 6 ° の 2 θ 角度を有する場合、相対ピークは、1 9. 2 °、2 1. 3 °、及び 2 6. 9 ° の 2 θ 角度を有することとなり、基準ピークが 1 8. 7 ° の 2 θ 角度を有する場合、相対ピークは、1 9. 3 °、2 1. 4 °、及び 2 7. 0 ° の 2 θ 角度を有することとなり、基準ピークが 1 8. 8 ° の 2 θ 角度を有する場合、相対ピークは、1 9. 4 °、2 1. 5 °、及び 2 7. 1 ° の 2 θ 角度を有することとなる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、1 8. 9 $\pm 0. 3$ ° の 2 θ 角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して $-3. 8$ °、0. 6 °、2. 7 °、4. 6 °、7. 4 °、及び 8. 3 ° の 2 θ 角度のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態1は、1 8. 9 $\pm 0. 3$ ° の 2 θ 角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して $-9. 2$ °、 $-3. 8$ °、 $-2. 6$ °、 $-1. 9$ °、0. 6 °、2. 7 °、4. 6 °、7. 4 °、及び 8. 3 °、及び 9. 9 ° の 2 θ 角度のピークを有する X R P D パターンによって特徴付けられる。当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが 2 1. 6 ° の 2 θ 角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して $-2. 7$ °、 $-2. 1$ °、及び 5. 6 ° の

30

40

50

2θ角度を有することとなる。

【0192】

一部の実施形態では、本開示による化学成分は、実質的結晶質I-263a形態1であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも70重量%の結晶質I-263a形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも80重量%の結晶質I-263a形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも90重量%の結晶質I-263a形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも95重量%の結晶質I-263a形態1を含む。

【0193】

図4は、I-263a形態1の示差走査熱分析(DSC)プロファイルを示している。DSCサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約10℃/分である。一部の実施形態では、I-263a形態1は、実質的に図4において示されているようなDSCプロファイルによって特徴付けられる。図4は、約179.4℃で開始し、約184.0℃のピークを有する吸熱イベントを示している。図4はまた、約279.0℃で開始し、約282.4℃のピークを有する発熱イベントを示している。一部の実施形態では、I-263a形態1は、約179.4℃で開始する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、約184.0℃のピークを有する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、約279.0℃で開始する発熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、約282.4℃のピークを有する発熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。

【0194】

図5は、I-263a形態1の熱重量分析(TGA)プロファイルを示している。TGAサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約10℃/分である。図5は、170.4℃に至るまでの重量損失が約0.9%であることを示している。一部の実施形態では、I-263a形態1は、実質的に図5において示されているようなTGAプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、170.4℃に至るまでの重量損失が約0.9%であるTGAプロファイルによって特徴付けられる。

【0195】

図6は、500cm⁻¹～3000cm⁻¹の領域のデータを含む、I-263a形態1のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、I-263a形態1は、実質的に図6において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。図7は、200cm⁻¹～1600cm⁻¹の領域のデータを含む、I-263a形態1のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、I-263a形態1は、実質的に図7において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。

【0196】

一部の実施形態では、I-263a形態1は、1441cm⁻¹のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、1604cm⁻¹のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、1583cm⁻¹のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、1381cm⁻¹のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、1441、1604、1583、及び1381cm⁻¹のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、1441、1604、及び1583cm⁻¹のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、1441及び1604cm⁻¹のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。

【0197】

一部の実施形態では、I-263a形態1は、次の特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも1つによって特徴付けられる。

(I-i) 21.6°、19.5°、18.9°、及び27.2°の2θ角度のピークを有するXRPDパターン、

(I-ii) 実質的に図4において示されているようなDSCプロファイル、

(I-iii) 実質的に図5において示されているようなTGAプロファイル、

(I-iv) 実質的に図6において示されているようなラマンパターン、

(I-v) 実質的に図7において示されているようなラマンパターン。

【0198】

一部の実施形態では、I-263a形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも2つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも3つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも4つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の5つすべてによって特徴付けられる。

【0199】

一部の実施形態では、化学成分I-263aは、水和物である。一部の実施形態では、化学成分I-263aは、セスキ水和物である。一部の実施形態では、化学成分I-263aは、2～3当量のH₂Oを含む水和物である。

【0200】

I-263a形態2。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態2セスキ水和物化合物I-263a(「I-263a形態2」)を説明するには十分なものはあるが、それらすべてが必要されるわけではない。I-263a形態2は、水(例えば、蒸留水)及び有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、ホルムアミド、または1,4-ジオキサンを含有する溶媒系からI-263aを結晶化させることによって調製することができる。

【0201】

図14は、CuKα放射線を使用して得たI-263a形態2のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図14において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

【表5-1】

角度 (2シータ)	相対 強度
3.1	21.4%
9.4	6.2%
10.1	4.4%

10

20

30

40

【表 5－2】

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

10

20

30

【0 2 0 2】

一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態2は、2 θ角度1 9 . 0 °のピークを有するX R P Dパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態2は、1 9 . 0 °及び1 3 . 0 °の2 θ角度のピークを有するX R P Dパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態2は、1 9 . 0 °、1 3 . 0 °、2 2 . 0 °、及び3 . 1 °の2 θ角度のピークを有するX R P Dパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態2は、1 9 . 0 °、1 3 . 0 °、2 2 . 0 °、3 . 1 °、2 7 . 1 °、1 0 . 9 °、及び2 2 . 4 °の2 θ角度のピークを有するX R P Dパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態2は、1 9 . 0 °、1 3 . 0 °、2 2 . 0 °、3 . 1 °、2 7 . 1 °、1 0 . 9 °、2 2 . 4 °、2 6 . 2 °、1 1 . 9 °、2 5 . 1 °、及び2 1 . 1 °の2 θ角度のピークを有するX R P Dパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記2 θ角度は、±0 . 1 °の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2 θ角度は、±0 . 2 °の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2 θ角度は、±0 . 3 °の許容誤差を有する。一部の実施形態では、I－2 6 3 a形態2は、実質的に図1 4において示されているようなX

40

50

R P Dパターンによって特徴付けられる。

【0203】

一部の実施形態では、I-263a形態2は、 $3.1 \pm 0.3^\circ$ の 2θ 角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して 9.9° 、 15.9° 、及び 18.9° の 2θ 角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるXRPDディフラクトグラムのピークを指す。「相対」とは、各ピークの観察された 2θ 角度が、基準ピークの 2θ 角度とそのピークの相対 2θ 角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが 2.8° の 2θ 角度を有する場合、相対ピークは、 12.7° 、 18.7° 、及び 21.7° の 2θ 角度を有することとなり、基準ピークが 2.9° の 2θ 角度を有する場合、相対ピークは、 12.8° 、 18.8° 、及び 21.8° の 2θ 角度を有することとなり、基準ピークが 3.0° の 2θ 角度を有する場合、相対ピークは、 12.9° 、 18.9° 、及び 21.9° の 2θ 角度を有することとなる。一部の実施形態では、I-263a形態2は、 $3.1 \pm 0.3^\circ$ の 2θ 角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して 7.8° 、 9.9° 、 15.9° 、 18.9° 、 19.3° 、及び 24.0° の 2θ 角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態2は、 $3.1 \pm 0.3^\circ$ の 2θ 角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して 7.8° 、 8.8° 、 9.9° 、 15.9° 、 18.0° 、 18.9° 、 19.3° 、 22.0° 、 23.1° 、及び 24.0° の 2θ 角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。当業者が、多形態の物質の情報を提供するもの判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが 19.0° の 2θ 角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して、 -15.9° 、 -6.0° 、及び 3.0° の 2θ 角度を有することになる。

【0204】

I-263a形態2のカル・フィッシャー測定は、約4.8%の含水率を示す。I-263a形態2の熱重量分析(TGA)プロファイルは、温度速度変化が約 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ である場合に、温度の関数としての、 50.7°C に至るまでのサンプルの重量損失パーセントが、約5%であることを示し得る。TGAプロファイルはまた、温度速度変化が約 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ である場合に、温度の関数としての、 252.8°C に至るまでのサンプルの重量損失パーセントが、約10.1%であることを示し得る。I-263a形態2の示差走査熱分析(DSC)プロファイルは、温度速度変化が約 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ である場合の、I-263a形態2のサンプルの温度の関数としての熱流に関して、下記を示し得る。一部の実施形態では、I-263a形態2は、約 47.7°C のピークを有する吸熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態2は、約 60.7°C のピークを有する吸熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態2は、約 73.8°C のピークを有する吸熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態2は、約 132.9°C のピークを有する発熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態2は、約 149.3°C のピークを有する発熱イベントによって特徴付けられる。

【0205】

一部の実施形態では、I-263a形態2は、次の特徴(I-i)～(I-iv)の少なくとも1つによって特徴付けられる。

(I-i) 図14において示されているように、 3.1° 、 13.0° 、 19.0° 、及び 22.0° の 2θ 角度のピークを有するXRPDパターン、

(I-ii) 約 47.7°C のピークを有する吸熱イベント、約 60.7°C のピークを有する吸熱イベント、約 73.8°C のピークを有する吸熱イベント、約 132.9°C のピークを有する発熱イベント、及び約 149.3°C のピークを有する発熱イベントの少なくとも2つによって特徴付けられるDSCプロファイル、

(I-iii) 50.7°C に至るまでの重量損失が約5%であること、及び 252.8°C

に至るまでの重量損失が約 10.1%であること少なくとも 1 つによって特徴付けられる TGA プロファイル、

(I-i v) カール・フィッシャー測定による約 4.8%の含水率。

【0206】

一部の実施形態では、I-263a 形態 2 は、特徴 (I-i) ~ (I-i v) の少なくとも 2 つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a 形態 2 は、特徴 (I-i) ~ (I-i v) の少なくとも 3 つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a 形態 2 は、特徴 (I-i) ~ (I-i v) の 4 つすべてによって特徴付けられる。

【0207】

I-263a 形態 3。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態 3 水和物化合物 I-263a (「I-263a 形態 3」) を説明するには十分なものではあるが、それらすべてが必要とされるわけではない。I-263a 形態 3 は、約 pH 4.5 の 50 mM クエン酸水性緩衝液から I-263a を結晶化させることによって調製することができる。

【0208】

図 15 は、Cu K α 放射線を使用して得た I-263a 形態 3 の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。図 15 において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

【表 6-1】

角度 (2シータ)	相対 強度
9.0	14.0%
9.9	19.8%
12.4	23.2%
14.6	14.9%
15.6	100.0%
16.2	55.0%
17.1	18.8%

10

20

30

【表 6 - 2】

17.8	24.1%
18.0	44.1%
18.3	21.9%
19.2	35.0%
19.4	27.0%
20.0	39.3%
20.3	26.7%
20.7	26.3%
21.3	18.4%
21.8	25.6%
22.3	29.2%
23.1	31.4%
23.9	15.4%
24.9	17.9%
25.4	25.6%
27.2	13.2%

10

20

30

【0209】

一部の実施形態では、I-263a形態3は、2θ角度15.6°のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、15.6°及び16.2°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、15.6°、16.2°、18.0°、及び20.0°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、15.6°、16.2°、18.0°、19.2°、20.0°、22.3°、及び23.1°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、15.6°、16.2°、18.0°、19.2°、20.0°、22.3°、23.1°、20.3°、20.7°、21.8°、及び25.4°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.1°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.2°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.3°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、I-263a形態3は、実質的に図14において示されているようなXRPDパターンによって特徴付けられる。

40

【0210】

一部の実施形態では、I-263a形態3は、15.6±0.3°の2θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して0.6°、2.4°、及び4.4°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、

50

当業者が多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるXRPDディフラクトグラムのパークを指す。「相対」とは、各パークの観察された 2θ 角度が、基準パークの 2θ 角度とそのパークの相対 2θ 角度との合計となることを意味する。例えば、基準パークが 15.3° の 2θ 角度を有する場合、相対パークは、 15.9° 、 17.7° 、及び 19.7° の 2θ 角度を有することとなり、基準パークが 15.4° の 2θ 角度を有する場合、相対パークは、 16.0° 、 17.8° 、及び 19.8° の 2θ 角度を有することとなり、基準パークが 15.5° の 2θ 角度を有する場合、相対パークは、 16.1° 、 17.9° 、及び 19.9° の 2θ 角度を有することとなる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、 $15.6 \pm 0.3^\circ$ の 2θ 角度の基準パークを有し、かつ基準パークに対して 0.6° 、 2.4° 、 3.6° 、 4.4° 、 6.7° 、及び 7.5° の 2θ 角度のパークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、 $15.6 \pm 0.3^\circ$ の 2θ 角度を有する基準パークを有し、かつ基準パークに対して 0.6° 、 2.4° 、 3.6° 、 4.4° 、 4.7° 、 5.1° 、 6.2° 、 6.7° 、 7.5° 、及び 9.8° の 2θ 角度のパークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断するパークのいずれも、基準パークとして機能し得、その相対パークを計算することができる。例えば、基準パークが 18.0° の 2θ 角度を有する場合、相対パークは、基準パークに対して -2.4° 、 -1.8° 、及び 2.0° の 2θ 角度を有することとなる。

【0211】

図16は、I-263a形態3の熱重量分析(TGA)プロファイルを示している。TGAサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ である。図16は、 110.3°C に至るまでの重量損失が約 7.6% であることを示している。図16はまた、 237.8°C に至るまでの重量損失が約 15.2% であることを示している。一部の実施形態では、I-263a形態3は、実質的に図16において示されているようなTGAプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、 110.3°C に至るまでの重量損失が約 7.6% であることを示すTGAプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、 237.8°C に至るまでの重量損失が約 15.2% であることを示すTGAプロファイルによって特徴付けられる。TGAプロファイルにおいて示されている 110.3°C に至るまでの約 7.6% の重量損失は、約2～約3モル当量の H_2O の含水量と一致する。

【0212】

図17は、I-263a形態3の示差走査熱分析(DSC)プロファイルを示している。DSCサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ である。一部の実施形態では、I-263a形態3は、実質的に図17において示されているようなDSCプロファイルによって特徴付けられる。図17は、約 50.1°C で開始し、約 72.3°C のピークを有する吸熱イベントを示している。図4はまた、約 148.0°C で開始し、約 164.3°C のピークを有する発熱イベントを示している。一部の実施形態では、I-263a形態3は、約 50.1°C で開始する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、約 72.3°C のピークを有する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、約 148.0°C で開始する発熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a形態3は、約 164.3°C のピークを有する発熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。

【0213】

一部の実施形態では、I-263a形態3の化合物I-101は、次の特徴(I-i)～(I-iii)の少なくとも1つによって特徴付けられる。

(I-i) 図15において示されているような、 15.6° 、 16.2° 、 18.0° 、

10

20

30

40

50

及び 20.0° の 2θ 角度のピークを有する XRPD パターン、
(I-i i) 実質的に図 17 において示されているような DSC プロファイル、
(I-i i i) 実質的に図 16 において示されているような TGA プロファイル。

【0214】

一部の実施形態では、I-263a 形態 3 は、特徴 (I-i) ~ (I-i i i) の少なくとも 2 つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-263a 形態 3 は、特徴 (I-i) ~ (I-i i i) の 3 つすべてによって特徴付けられる。

【0215】

I-256b の固体態形態。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態 1 無水化合物 I-256b (「I-256b 形態 1」) を説明するには十分なものであるが、それらすべてが必要とされるわけではない。

10

【0216】

図 3 は、CuK α 放射線を使用して得た形態 1 の化合物 I-256b の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。図 3 において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

【表 7-1】

角度 (2θ)	相対強度
11.9	10.1%
14.8	9.9%
15.5	15.4%
16.3	37.4%
17.5	28.3%
18.7	34.8%

20

30

【表 7－2】

18.9	44.0%
19.7	20.2%
20.1	45.9%
20.6	30.0%
21.1	100.0%
21.8	15.1%
22.8	55.5%
23.3	32.1%
24.1	23.8%
25.8	10.2%
26.2	10.3%
27.0	38.3%
27.5	23.6%
27.8	19.6%
28.8	5.4%

10

20

【0217】

一部の実施形態では、I－256b形態1は、2θ角度21.1°のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－256b形態1は、21.1°及び22.8°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－256b形態1は、21.1°、22.8°、20.1°、及び18.9°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－256b形態1は、21.1°、22.8°、20.1°、18.9°、27.0°、16.3°、及び18.7°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I－256b形態1は、21.1°、22.8°、20.1°、18.9°、27.0°、16.3°、18.7°、23.3°、17.5°、24.1°、及び27.5°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.1°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.2°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記2θ角度は、±0.3°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、I－256b形態1は、実質的に図3において示されているようなXRPDパターンによって特徴付けられる。

30

40

【0218】

一部の実施形態では、I－256b形態1は、18.9±0.3°の2θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して1.2°、2.2°、及び3.9°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるXRPDディフラクトグラムを指す。「相対」とは、各ピークの観察

50

された2θ角度が、基準ピークの2θ角度とそのピークの相対2θ角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが18.6°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、19.8°、20.8°、及び22.5°の2θ角度を有することとなり、基準ピークが18.7°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、19.9°、20.9°、及び22.6°の2θ角度を有することとなり、基準ピークが18.8°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、20.0°、21.0°、及び22.7°の2θ角度を有することとなる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、18.9±0.3°の2θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して-2.6°、-0.2°、1.2°、2.2°、3.9°、及び8.1°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、±0.3°の2θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して-2.6°、-1.4°、-0.2°、1.2°、2.2°、3.9°、4.4°、5.2°、8.1°、及び8.6°の2θ角度のピークを有するXRPDパターンによって特徴付けられる。当業者が多形形態物質の情報を提供するものと判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが21.1°の2θ角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して-2.2°、-1.0°、及び1.7°の2θ角度を有することとなる。

10

【0219】

一部の実施形態では、本開示による化学成分は、実質的結晶質I-256b形態1であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも70重量%の結晶質I-256b形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも80重量%の結晶質I-256b形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも90重量%の結晶質I-256b形態1を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも95重量%の結晶質I-256b形態1を含む。

20

【0220】

図12は、I-256b形態1の示差走査熱分析(DSC)プロファイルを示している。DSCサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約10°C/分である。一部の実施形態では、I-256b形態1は、実質的に図12において示されているようなDSCプロファイルによって特徴付けられる。図12は、約157.7°Cで開始し、約163.9°Cのピークを有する吸熱イベントを示している。図12はまた、約167.1°Cで開始し、約172.6°Cのピークを有する発熱イベントを示している。一部の実施形態では、I-256b形態1は、約157.7°Cで開始する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、約163.9°Cにピークを有する吸熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、約167.1°Cで開始する発熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、約172.6°Cのピークを有する発熱イベントを有するDSCプロファイルによって特徴付けられる。

30

【0221】

図13は、I-256b形態1の熱重量分析(TGA)プロファイルを示している。TGAサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約10°C/分である。図13は、141.3°Cに至るまでの重量損失が約0.3%であることを示している。一部の実施形態では、I-256b形態1は、実質的に図13において示されているようなTGAプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、141.3°Cに致るまでの重量損失が約0.3%であるTGAプロファイルによって特徴付けられる。

40

【0222】

一部の実施形態では、I-256b形態1は、次の特徴(I-i)～(I-iii)の少なくとも1つによって特徴付けられる。

50

(I-i) 21. 1°、22. 8°、20. 1°、及び18. 9°の2θ角度のピークを有するXRPDパターン、

(I-ii) 実質的に図12において示されているようなDSCプロファイル、

(I-iii) 実質的に図13において示されているようなTGAプロファイル。

【0223】

一部の実施形態では、I-256b形態1は、特徴(I-i)～(I-iii)の少なくとも2つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも3つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、特徴(I-i)～(I-v)の少なくとも4つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、I-256b形態1は、特徴(I-i)～(I-iii)の3つすべてによって特徴付けられる。

10

【0224】

以上で考察したとおり、本開示は、SAEの阻害薬として有用である化学成分を提供し、したがって、本化学成分は、増殖性、炎症性、心臓血管、及び神経変性障害を処置するために有用であり得る。

【0225】

本開示の化学成分及び医薬組成物は、がんを処置するために有用であり得る。本明細書において使用する場合、「がん」という用語は、細胞増殖、細胞分化の低下、周囲組織を侵襲する不適切な能力、及び／または異所性部位で新たな成長を確立する能力が制御不能または調節不能であることによって特徴付けられる細胞障害を指す。「がん」という用語には、充実性腫瘍及び血液由来腫瘍（血液悪性疾患）が含まれるが、これらに限定されない。「がん」という用語は、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液、及び血管の疾患を包含する。「がん」という用語はさらに、原発性及び転移がんを包含する。

20

【0226】

したがって、一部の実施形態では、本開示は、がんの処置において使用するための式(I)の化学成分、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一部の実施形態では、本開示は、式(I)の化学成分、またはその薬学的に許容される塩を含む、がんを処置するための（本明細書において記載されるような）医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、がんを処置するための（本明細書において記載されるような）医薬組成物を調製するための、式(I)の化学成分、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一部の実施形態では、本開示は、がんを処置するための有効量の式(I)の化学成分、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一部の実施形態では、本開示は、がんの処置において使用するための医薬品を調製するための、式(I)の化学成分、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0227】

開示の阻害薬で処置することができる充実性腫瘍の非限定的例には、膵臓がん、侵襲性膀胱がんを含む膀胱がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、胃がん、転移性乳がんを含む乳がん、アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺がんを含む前立腺がん、例えば、転移性腎細胞がんを含む腎臓がん、例えば、肝細胞がん及び肝臓内胆管を含む肝臓がん、非小細胞肺癌（NSCLC）、扁平上皮肺癌、細気管支肺胞がん腫（BAC）、肺の腺がん、及び小細胞肺癌（SCLC）を含む肺及び気管支がん、例えば、進行性上皮性または原発性腹膜がんを含む卵巣がん、子宮頸がん、例えば、子宮体部及び子宮頸を含む子宮がん、子宮内膜がん、胃がん、食道がん、例えば、頭頸部の扁平上皮細胞がん、鼻咽頭がん、口腔及び咽頭を含む頭頸部がん、黒色腫、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌がん、例えば、膠腫／神経膠芽細胞腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形神経膠芽細胞腫、及び成人未分化神経膠星状細胞腫を含む脳がん、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌、骨がん、ならびに軟部組織肉腫が含まれる。

40

【0228】

開示の阻害薬で処置することができる血液悪性疾患の非限定的例には、急性骨髄性白血病（AML）、促進CML及びCML急性転化期（CML-BP）を含む慢性骨髄性白血

50

病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、ホジキン病（HD）、濾胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）を含むB細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、アミロイドーシス、ワルデンストロームマクログロブリン血症、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）、（過剰芽球を伴う不応性貧血（RAEB）、及び形質転換におけるRAEB（RAEB-T）を含む骨髄異形成症候群（MDS）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、辺縁帯リンパ腫、くすり型多発性骨髄腫、ならびに骨髄増殖性症候群が含まれる。

【0229】

一部の実施形態では、本開示の化学成分は、乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、NHLの処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、無痛NHLの処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、または辺縁帯リンパ腫の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）または慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、多発性骨髄腫の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、ALL、AML、またはMDSの処置に適している。

【0230】

他の実施形態では、本開示の化学成分は、アレルギー／アナフィラキシー、急性及び／または慢性炎症、関節リウマチ、自己免疫障害、血栓症、高血圧、心臓肥大、心不全、ハンチントン病、ならびにアルツハイマーを含むがこれらに限定されない炎症性、心臓血管、及び神経変性障害の処置に適している。

【0231】

したがって、本開示の別の態様では、医薬組成物を提供するが、これらの組成物は、本明細書に記載されるような化学成分のいずれかを含み、任意に、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む。ある特定の実施形態では、これらの組成物は任意に、1種または複数種の追加の治療薬をさらに含む。

【0232】

本開示のある種の化学成分が、処置のために遊離形態で存在し得るか、または適切な場合には、その薬学的に許容される誘導体として存在し得ることも理解されたい。本開示によれば、薬学的に許容される誘導体には、必要とする患者に投与すると、本明細書に別途記載されるような化学成分、またはその代謝産物もしくは残基を、直接的または間接的に提供することができる薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、または他の任意の付加物もしくは誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【0233】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、適正な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴うことなく、ヒト及び他の哺乳動物の組織と接触させて使用することに適していて、かつ合理的なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。「薬学的に許容される塩」は、受容者に投与すると、本開示の化合物またはその阻害活性な代謝産物もしくは残基を直接的または間接的に提供することができる本開示の化合物の任意の非毒性塩またはエステルの塩を意味する。本明細書において使用する場合、「その阻害活性な代謝産物または残基」は、その代謝産物または残基もSAEの阻害薬であることを意味する。

【0234】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、1977、66、1-19において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本開示の化学成分には、薬学的に許容される塩、例えば、適切な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが含まれる。薬

10

20

30

40

50

学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸と共に、または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸と共に、または当技術分野で使用される他の方法、例えば、イオン交換を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプト酸塩、グリセリン酸塩、グルコン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル) $_4$ 塩が含まれる。本開示はまた、本明細書において開示する化学成分の任意の塩基性窒素含有基の第四級化を企図している。そのような第四級化によって、水溶性もしくは油溶性または分散性生成物を得ることができる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切な場合には、対イオン、例えば、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシラート、スルファート、ホスファート、ニトラート、低級アルキルスルホナート、及びアリアルスルホナートを使用して形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンを含む。

【0235】

上記のとおり、本開示の薬学的に許容される組成物はさらに、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含み、これらには、本明細書において使用する場合、所望の特定の剤形に適した、任意及びすべての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) では、薬学的に許容される組成物の製剤化において使用される様々な担体、及びそれを調製するための公知の技術を開示している。任意の従来の担体媒体が、例えば、何らかの望ましくない生物学的作用をもたらすか、さもなければ、薬学的に許容される組成物の他の任意の成分（複数可）と有害に相互作用することにより、本開示の化学成分と不適合となる場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内のものであると企図される。薬学的に許容される担体として機能し得る物質の一部の例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩（リン酸緩衝溶液を含むが、これに限定されない）、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びバレイショデンプン、セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース、粉末トラガcant、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤用ろう、油、例えば、ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油、グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコー

10

20

30

40

50

ル、エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、寒天、緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質不含水、等張性生理食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、ならびに非毒性適合性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムが含まれるが、これらに限定されない。さらに、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤も、配合者の判断に従って、組成物中に存在させることができる。一部の実施形態では、本開示の薬学的に許容される組成物は、式（I）の化合物（5 mg/mL）、β-シクロデキストリンスルホブチルエーテル、ナトリウム塩（Captisol（登録商標））（Ligand Pharmaceuticals Inc）（10重量体積%）（その組成物は、25 mM HCl及びH₃PO₄を使用して2±0.2のpHに調節される）、及び注射用水（適量～全容量、例えば、5 mLまたは10 mL）を含む。一部の実施形態では、本開示の薬学的に許容される組成物は、式（I）の化合物（10 mg/mL）、β-シクロデキストリンスルホブチルエーテル、ナトリウム塩（Captisol（登録商標））（Ligand Pharmaceuticals Inc）（10重量体積%）（その組成物は、50 mM H₃PO₄を使用して2±0.2のpHに調節される）、及び注射用水（適量～全容量、例えば、10 mL）を含む。

10

【0236】

また別の態様では、増殖性、炎症性、心臓血管、または神経変性障害の処置方法であって、有効量の化学成分または医薬組成物をそれが必要な対象に投与することを含む、方法を提供する。本開示のある特定の実施形態では、化学成分または医薬組成物の「有効量」は、増殖性、炎症性、感染性、神経学的、または心臓血管障害の処置に有効な量であるか、またはがんの処置に有効な量である。他の実施形態では、化学成分の「有効量」は、SAEの結合を阻害する量である。

20

【0237】

化学成分及び組成物を、本開示の方法により、疾患の処置に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与してよい。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象ごとに異なる。本開示の化学成分は往々にして、投与を容易にし、かつ投薬量を均一にするために、投薬単位形態で製剤化される。「投薬単位形態」という表現は、本明細書において使用する場合、処置を受ける患者に適した薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかしながら、本開示の化学成分及び組成物の1日総使用量は、適正な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることを理解されたい。任意の特定の患者または生体での具体的な有効用量レベルは、処置される疾患及び疾患の重症度、使用される特定の化学成分の活性、使用される特定の組成物、患者の年齢、体重、全身健康、性別、及び食事、使用される特定の化学成分の投与時間、投与経路、及び排泄率、処置期間、使用される特定の化学成分と組み合わせまたはそれと同時に使用される薬物、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む様々な因子によって決定されることとなる。「患者」という用語は、本明細書において使用する場合、動物、例えば、ヒトなどの哺乳動物を意味する。

30

【0238】

本開示の薬学的に許容される組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口または経鼻噴霧剤などとして、経口、直腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤、ローション剤、膏薬、または滴剤によって）、頬側投与することができる。ある特定の実施形態では、本開示の化学成分を、所望の治療効果を得るために、1日1回または複数回で、1日当たり対象の体重につき約0.01 mg/kg～約50 mg/kg、例えば、約1 mg/kg～約25 mg/kgの投薬量レベルで経口または非経口投与してよい。

40

【0239】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性化学成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤、例えば、水また

50

は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物などを含有してよい。不活性な希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに芳香剤を含むことができる。

【0240】

公知の技術に従って、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、注射用製剤、例えば、無菌注射用水性または油性懸濁剤を製剤化してもよい。無菌注射用製剤はまた、無菌注射用液剤、懸濁剤、または乳剤を含む非毒性希釈剤または溶媒であってよく、例えば、1, 3-ブタンジオールを含む液剤であってよい。許容される使用可能なビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液U. S. P.、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌不揮発性油を従来どおり、溶媒または懸濁媒として使用する。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用することができる。加えて、脂肪酸、例えば、オレイン酸を、注射剤の調製において使用する。

【0241】

例えば、細菌保持フィルターを介する濾過によって、または使用前に無菌水または他の無菌注射用媒体中に溶解または分散させることができる無菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、注射用配合物を滅菌することができる。

【0242】

本開示の化学成分の作用を延長するために、皮下または筋肉内注射の化学成分の吸収の速度を減速させることが望ましい場合が多い。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。さらに、化学成分の吸収速度は、その溶解速度によって決定され、その溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態によって決定され得る。代替として、非経口投与された化学成分形態の吸収の遅延は、油ビヒクルに化学成分を溶解または懸濁させることによって達成される。生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド中で化学成分のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって、注射用デポ剤形態は作製される。化学成分対ポリマーの割合、及び使用する特定のポリマーの性質に応じて、化学成分放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。体組織と適合するリポソームまたはマイクロ乳剤中に化学成分を封入することによって、注射用デポ剤も調製される。

【0243】

直腸または腔投与用の組成物は、例えば、本開示の化学成分と適切な非刺激性添加剤または担体、例えば、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または腔で溶融して、活性化学成分を放出するカカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ろうとを混合することによって調製され得る坐剤である。

【0244】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化学成分は、少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される添加剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに／またはa) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアラビアゴムなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、バレイショもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステア

10

20

30

40

50

ラートなど、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、ならびに i) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにそれらの混合物と混合されている。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含んでよい。

【0245】

同様の種類の固体組成物をまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤において、充填剤として使用することもできる。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形を、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングと共に調製することができる。それらは任意に、不透明化剤を含有してもよく、かつ、または例えば、腸管の特定の部分において、活性成分（複数可）の放出のみを任意に遅延させる組成物のものであってよい。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー物質及びろうが含まれる。同様の種類の固体組成物をまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤において、充填剤として使用することもできる。

10

【0246】

活性化学成分はまた、上記1種または複数種の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態のものであり得る。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングと共に調製することができる。そのような固体剤形では、活性化学成分を、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば、スクロース、ラクトース、またはデンプンと混合してもよい。そのような剤形はまた、通常の実施のとおり、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、製錠滑沢剤及び他の製錠補助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースを含んでよい。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合には、剤形はまた、緩衝剤を含んでよい。これらは、不透明化剤を任意に含有してよく、かつ、または例えば、腸管の特定の部分において、活性成分（複数可）の放出のみを、任意に遅延させる組成物のものであってよい。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー物質及びろうが含まれる。

20

【0247】

本開示の化学成分を局所または経皮投与するための剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。活性成分を、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る場合には、任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合する。眼製剤、耳用滴剤、及び点眼剤も、本開示の範囲内のものと企図される。加えて、本開示では、化学成分が身体に送達されるのを制御する追加の利点を有する経皮貼付剤の使用を企図している。化学成分を適正な媒体中に溶解または分散させることによって、そのような剤形を作製することができる。皮膚を通過する化学成分の流量を増大させるために、吸収促進剤を使用することもできる。速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化学成分を分散させることによって、速度を制御することができる。

30

【0248】

一部の実施形態では、本開示の化学成分またはその医薬組成物を、抗がん薬と併せて投与する。本明細書において使用する場合、「抗がん薬」という用語は、がんを処置する目的で、がんを有する対象に投与される任意の薬剤を指す。併用療法は、治療薬を同時に、または順に投与することを含む。代替として、治療薬を、1つの組成物に合わせることができ、それを患者に投与する。

40

【0249】

一実施形態では、本開示の化学成分を、他の治療薬と組み合わせて使用する。一部の実施形態では、追加の治療薬を、S A Eの他の阻害薬から選択する。他の実施形態では、本開示の化学成分を、細胞傷害性薬物からなる群から選択される治療薬、放射線療法、及び免疫療法と併せて投与する。一部の実施形態では、本開示の化学成分を、D L B C L及び

50

C L Lを含む再発／難治性非ホジキンリンパ腫を処置するための化学療法レジメンと組み合わせることができる。化学療法レジメンには、限定されないが、R-I C E（リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド）、R-D H A P（リツキシマブ、デキサメタゾン、高用量シタラビン、及びシスプラチン）、及びR-G D P（リツキシマブ、ゲムシタビン、シスプラチン、及びデキサメタゾン）が含まれる。本発明の範囲内に留まりながら、他の組合せを試みてもよいことは理解されたい。

【0250】

それらの追加の薬剤を、提供する併用療法とは別に、複数の投与レジメンの一部として投与してもよい。代替として、それらの薬剤は、本開示の化学成分と一緒に混合された単一剤形の一部であってよい。併用療法の一部として投与する場合、2種の治療薬を同時に、順に、または断続的に提供してもよい。本明細書に記載の治療指標のいずれかに合わせて、併用療法を使用することができる。一部の実施形態では、併用療法は、患者の増殖性障害（例えば、がん）の処置を目的とするものである。一部の実施形態では、増殖性障害は、乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である。

【0251】

本開示の別の態様は、生体試料または患者においてS A E活性を阻害することに関し、その方法は、患者に、式（I）の化学成分、または上記化学成分を含む組成物を投与すること、または上記生体試料とそれらとを接触させることを含む。「生体試料」という用語には、本明細書において使用する場合、一般に、*in vivo*、*in vitro*、及び*ex vivo*物質が含まれ、かつ限定されないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得られた生検物質またはその抽出物、及び血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液、またはその抽出物も含まれる。

【0252】

本開示のまた別の態様は、単一パッケージ内に別々のコンテナを含むキットであって、S A Eが関与する1種または複数種の障害、症状、及び疾患の処置において使用するために、本明細書において開示する化合物またはその医薬組成物及び／もしくは塩を1種または複数種の薬学的に許容される担体と組み合わせて提供する、キットを提供することである。

【0253】

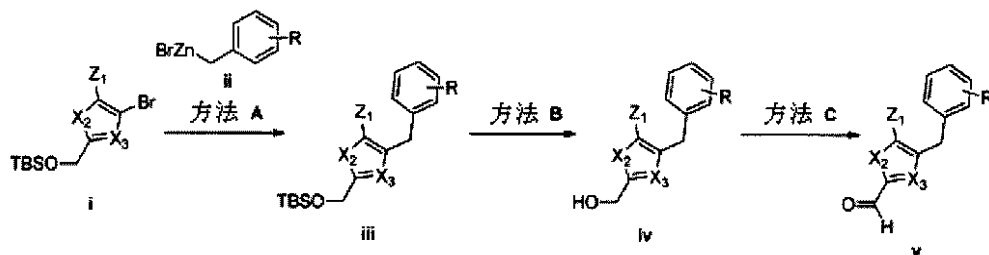
一般合成法及び中間体

本開示及び当技術分野の知識を考慮し、かつ／または下記に示すスキーム及び合成例を参照することによって、当業者は、本開示の化学成分を調製することができる。例示的な合成経路を、下記のスキーム及び実施例において記述する。

【0254】

スキーム1：アルデヒドvを調製するための一般方法

【化46】



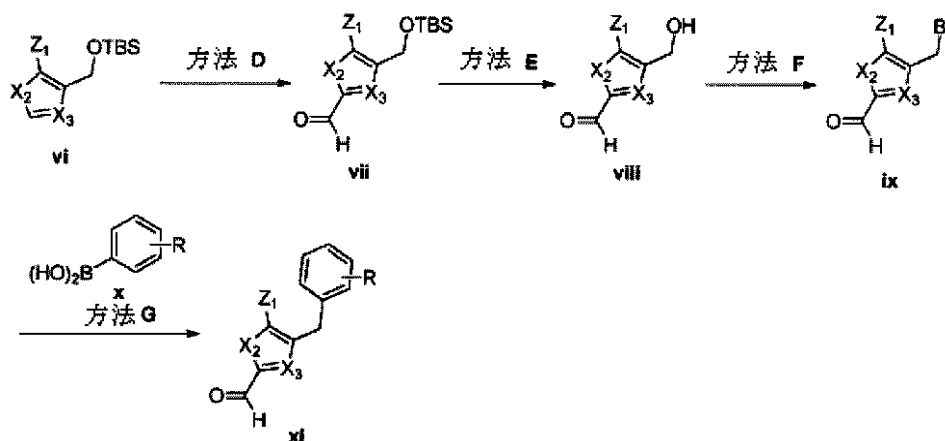
スキーム1は、アルデヒドvの合成を図示している。化合物iからiiiへの変換は、適切な溶媒、例えば、1, 4-ジオキサンまたはTHF中、高温またはマイクロ波照射でのオルガノ亜鉛試薬iiiとのパラジウム媒介カップリング反応によって達成する（方法A）。iiiのTBS基の脱保護は、TBAFまたは酸、例えば、HClまたはTFA水溶液で処理することによって行う（方法B）。DCM中で酸化試薬、例えば、MnO₂ また

はデスーマーチンペルヨージナンでさらに処理して、アルデヒド **v** を得る（方法 C）。

【0255】

スキーム 2：アルデヒド **x i** を調製するための一般方法

【化 47】

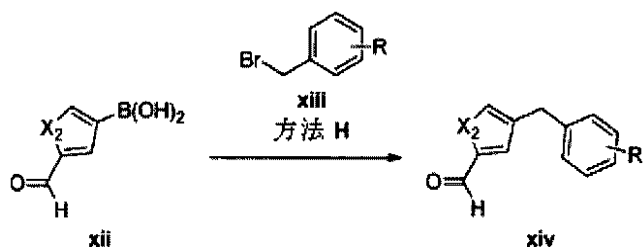


スキーム 2 は、アルデヒド **x i** の合成を図示している。アルキルリチウム、例えば、 n -BuLi または t -BuLi、及び DMF の存在下、THF 中、冷温で、適切なヘテロアリール **vi** をホルミル化して、アルデヒド **vii** を得（方法 D）、次いで、それを、TBAF または酸、例えば、HCl または TFA 水溶液で脱保護して、式 **viii** の化合物を得る（方法 E）。臭化メチレンの形成を、適切な試薬、例えば、DCM 中の PPh_3 及び CBr_4 を使用して達成して、式 **ix** のハロゲン化物を得る（方法 F）。ハロゲン化物 **ix** が、適切な条件、例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 K_2CO_3 下、適切な溶媒、例えば、ジオキサン／水混合物中、高温またはマイクロ波照射下で、ボロン酸誘導体 **x** とのカップリング反応を受けると、式 **xi** の化合物を得ることができる（方法 G）。

【0256】

スキーム 3：アルデヒド **x i v** を調製するための一般方法

【化 48】



スキーム 3 は、アルデヒド **x i v** の合成を図示している。適切なボロン酸誘導体 **x i i** を、標準的な Suzuki カップリング条件、例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、ジオキサン／水、高温またはマイクロ波照射下で、アルキルまたはアリールハロゲン化物、例えば、臭化ベンジルとカップリングさせると、式 **x i v** の化合物を得ることができる（方法 H）。

【0257】

スキーム 4：アルデヒド **x v i i** を調製するための一般方法

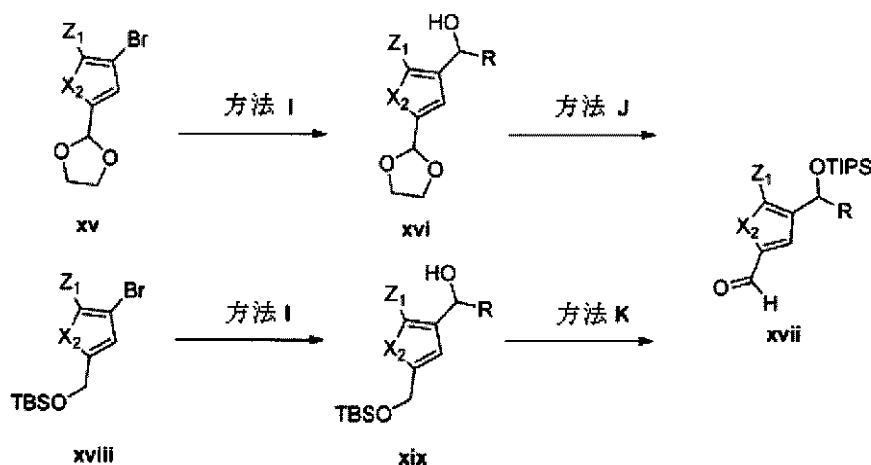
10

20

30

40

【化 4 9】



10

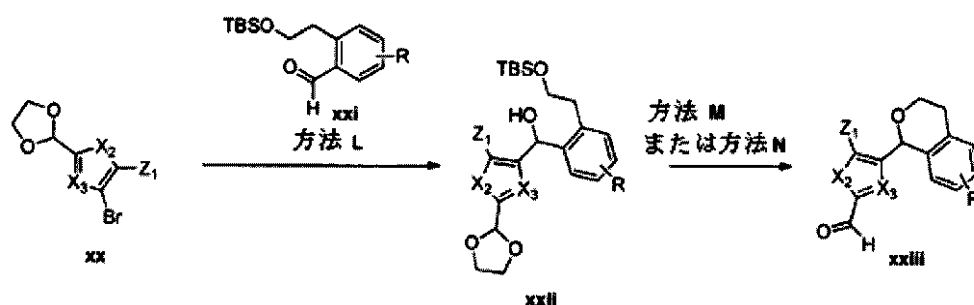
スキーム 4 は、アルデヒド xvi の合成を図示している。アルキルリチウム、例えば、 $n\text{-BuLi}$ または $t\text{-BuLi}$ を使用して、適切なヘテロアリアル臭化物 xv をリチウム化し、適切なアルデヒドまたはケトンを追加して、アルコール xvi を得る（方法 I）。そのアルコールを、例えば、TIPS または TBS 基で保護し、続いて、酸性条件、例えば、 HCl/THF 水溶液または Dowex 樹脂を含む適切な溶媒、例えば、アセトンを使用してアセタール基を切断して、アルデヒド xvi を得る（方法 J）。別法では、シロルエーテル xviii を類似の様式でリチウム化し、適切なアルデヒドまたはケトンと反応させて、アルコール xix を得る。保護し、続いて、緩酸性条件、例えば、1% HCl 含有エタノールで、第一級シロルエーテルを選択的に脱保護し、続いて、デスマーチンペルヨージナンまたは MnO_2 を含む適切な溶媒、例えば、 DCM を使用して酸化させて、アルデヒド xvi を得る（方法 K）。

20

【0258】

スキーム 5：イソクロマン置換アルデヒド xxi を調製するための一般方法

【化 5 0】



30

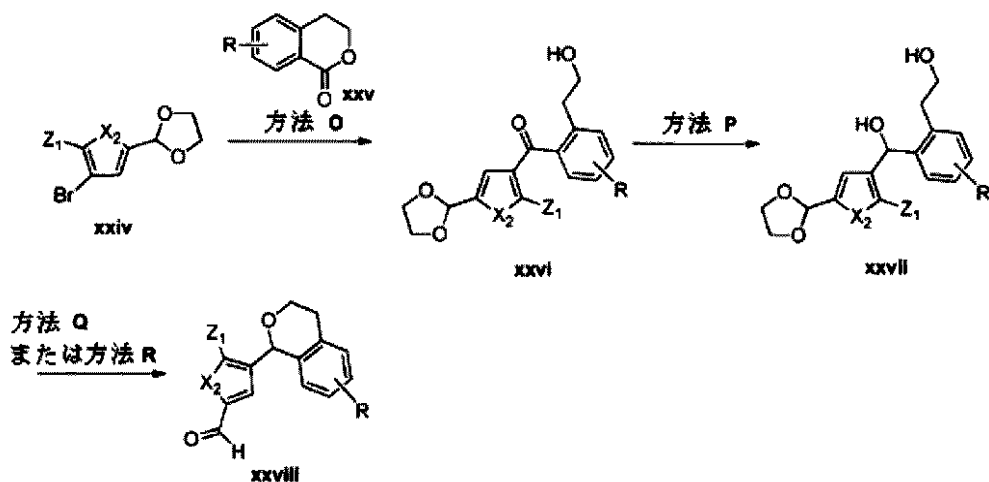
スキーム 5 は、イソクロマン環で置換されているアルデヒド xxi の合成を図示している。アルキルリチウム、例えば、 $n\text{-BuLi}$ または $t\text{-BuLi}$ を使用して適切な臭化物 xx をリチウム化し、続いて、アルデヒド xxi を添加して、アルコール xxi を得る（方法 L）。酸性条件、例えば、 HCl/THF 水溶液または $\text{TFA}/\text{水}$ で、環化及び脱保護すると、アルデヒド xxi が形成する（方法 M）。別法では、第一級シロルエーテルの脱保護、続く、第一級アルコールの活性化、例えば、ヨウ化物またはメシラートへの変換は、 Ag_2O または塩基、例えば、 NaH を含む適切な溶媒、例えば、 Et_2O または DMF を使用する環化を容易にする。アセタールを脱保護して、アルデヒド xxi を得る（方法 N）。

40

【0259】

スキーム 6：イソクロマン置換アルデヒド xxv を調製するための一般方法

【化 5 1】



10

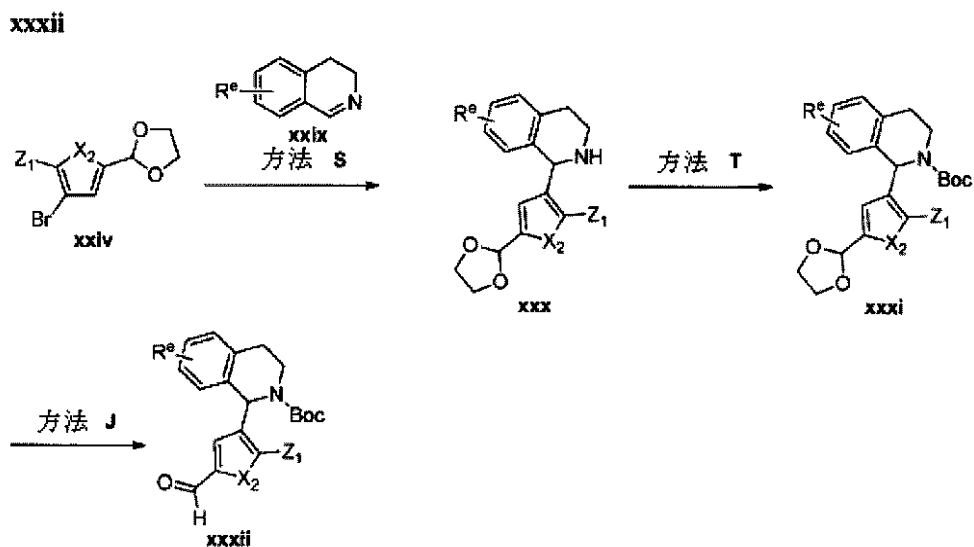
スキーム 3 b は、イソクロマン環で置換されているアルデヒド xxxviii の代替合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、 $n\text{-BuLi}$ または $t\text{-BuLi}$ を使用して適切な臭化物をリチウム化し、続いて、ラクトン xxv を添加して、ケトン xxvi を得る（方法 O）。還元剤、例えば、 NaBH_4 を含む適切な溶媒、例えば、THF によってケトン還元して、アルコール xxvii を得る（方法 P）。酸性条件、例えば、 HCl/THF 水溶液または $\text{TFA}/\text{水下}$ で、環化及び脱保護すると、アルデヒド xxxviii が形成される（方法 Q）。別法では、第一級アルコールの活性化、例えば、ヨウ化物またはメシラートへの変換は、 Ag_2O または塩基、例えば、 NaH を含む適切な溶媒、例えば、 Et_2O または DMF を使用する環化を容易にする。酸性条件、例えば、 HCl/THF 水溶液または $\text{TFA}/\text{水下}$ でアセタールを脱保護して、アルデヒド xxxviii を得る（方法 R）。

20

【0260】

スキーム 7：テトラヒドロイソキノリン置換アルデヒド xxxii を調製するための一般方法

【化 5 2】



30

40

スキーム 4 は、テトラヒドロイソキノリン環で置換されているアルデヒド xxxii の合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、 $n\text{-BuLi}$ または $t\text{-BuLi}$ を使用して適切なヘテロアリール臭化物をリチウム化し、ルイス酸、例えば、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 複合体の存在下でジヒドロイソキノリン（イミン） xxxix を添加して、テトラヒドロイソキノリン xxx を得る（方法 S）。一般的な条件、例えば、 $(\text{Boc})_2\text{O}/$

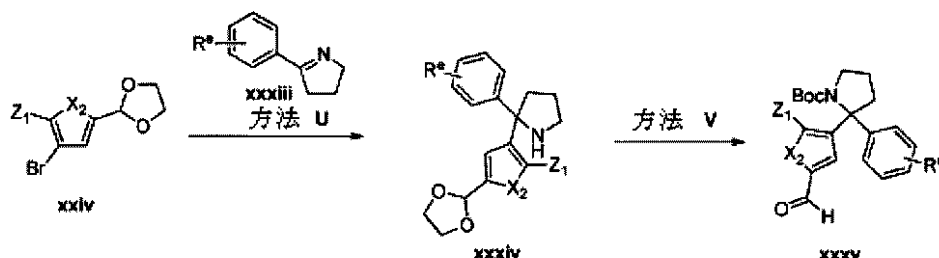
50

DMA Pを含むアセトニトリルで、アミンを保護して、カルバマート $xxx\ i$ を得る（方法T）。例えば、アセトン中で、酸性条件、例えば、HCl / THF水溶液またはDowex樹脂を含む適切な溶媒を使用してアセタール基を切断して、アルデヒド $xxx\ ii$ を得る（方法J）。

【0261】

スキーム8：ピロリジン置換アルデヒド $xxx\ v$ を調製するための一般方法

【化53】



10

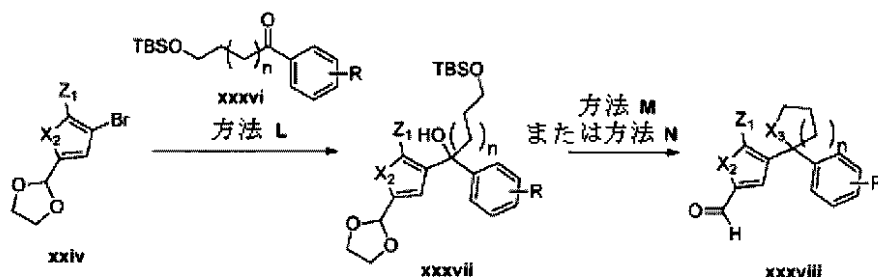
スキーム8は、ピロリジン環で置換されているアルデヒドの合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、 $n-BuLi$ または $t-BuLi$ を使用して適切な臭化物をリチウム化し、ジヒドロピロリジン（イミン） $xxx\ iii$ を添加して、ピロリジン中間体 $xxx\ iv$ を得る（方法U）。アセタール $xxx\ iv$ を、酸性条件、例えば、HCl / アセトン水溶液 HCl / アセトン水溶液またはDowex / アセトン水溶液で処理し、続いて、通常の条件、例えば、 $(Boc)_2O$ 、DMA Pを含む適切な溶媒、例えば、アセトニトリルでアミンを保護して、アルデヒド $xxx\ v$ を得る（方法V）。

20

【0262】

スキーム9：チオフエン及びフランアルデヒド $xxx\ vii$ を調製するための一般方法

【化54】



30

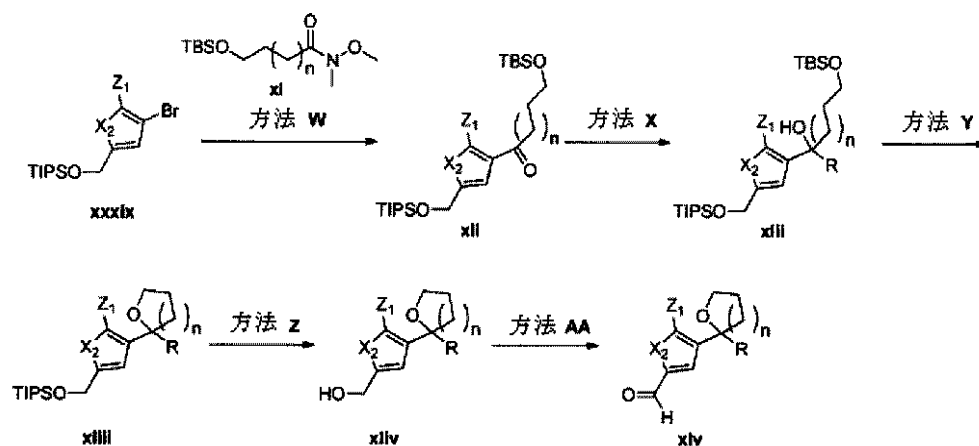
スキーム9は、アルデヒド $xxx\ vii$ の合成を図示している。アルコール $xxx\ vi$ は、スキーム5において記載された類似の反応条件下で、適切な臭化物 $xx\ iv$ 及びフェニルケトン誘導体 $xxx\ vi$ によって調製することができる（方法L）。酸性条件、例えば、HCl / THF水溶液またはTFA / 水下で、環化及び脱保護すると、アルデヒド $xxx\ vii$ が形成する（方法M）。別法では、第一級シリルエーテルの脱保護、続く、第一級アルコールの活性化、例えば、ヨウ化物またはメシラートへの変換は、 Ag_2O または塩基、例えば、NaHを含む適切な溶媒、例えば、 Et_2O またはDMFを使用する環化を容易にする。酸性条件、例えば、HCl / アセトン水溶液またはDowex / アセトン水溶液でアセタールを脱保護して、アルデヒド $xxx\ vii$ を得る（方法N）。別法では、TBSエーテル基の代わりにトリチル硫黄基で、対応するアルデヒド $xxx\ vii$ を得る。

40

【0263】

スキーム10：アルデヒド $x\ l\ v$ を調製するための一般方法

【化 5 5】

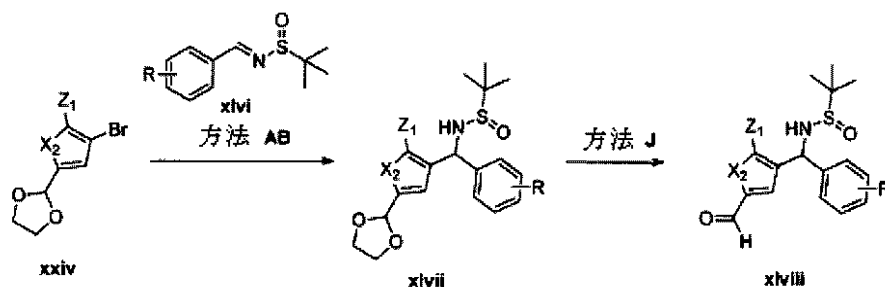


スキーム 10 は、アルデヒド x l v の合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、 $n\text{-BuLi}$ または $t\text{-BuLi}$ を使用して適切な臭化物 x x x i x をリチウム化し、ワインレブアミド x l を添加して、対応するケトン x l i を得る（方法 W）。低温で、適切なグリニャール試薬またはアルキルリチウム試薬を含む適切な溶媒、例えば、THF を用いて、ケトン x l i をアルキル化して、アルコール x l i i を得る（方法 X）。TBS 基を脱保護し、続いて、酸性条件、例えば、1% HCl 含有エタノールで内部環化して、テトラヒドロフラン誘導体 x l i i i を得（方法 Y）、次いで、TBAF または酸、例えば、HCl / THF 水溶液または TFA / 水を使用して TIPS 基を脱保護し（方法 Z）、続いて、 MnO_2 またはデスーマーチンペルヨージナンを含む適切な溶媒、例えば、DCM によって酸化して、アルデヒド x l v を得る（方法 AA）。

【0264】

スキーム 11：アルデヒド x l v i i i を調製するための一般方法

【化 5 6】



スキーム 11 は、アルデヒド x l v i i i の合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、 $n\text{-BuLi}$ または $t\text{-BuLi}$ を使用して適切な臭化物 x x i v をリチウム化し、スルホンアミド x l v i を添加して、式 x l v i i の化合物を得る（方法 AB）。スキーム 5 において記載した条件と類似の条件下でアセタール基を脱保護して、アルデヒド x l v i i i を得る（方法 J）。

【0265】

スキーム 12：アルデヒド l i i i を調製するための一般方法

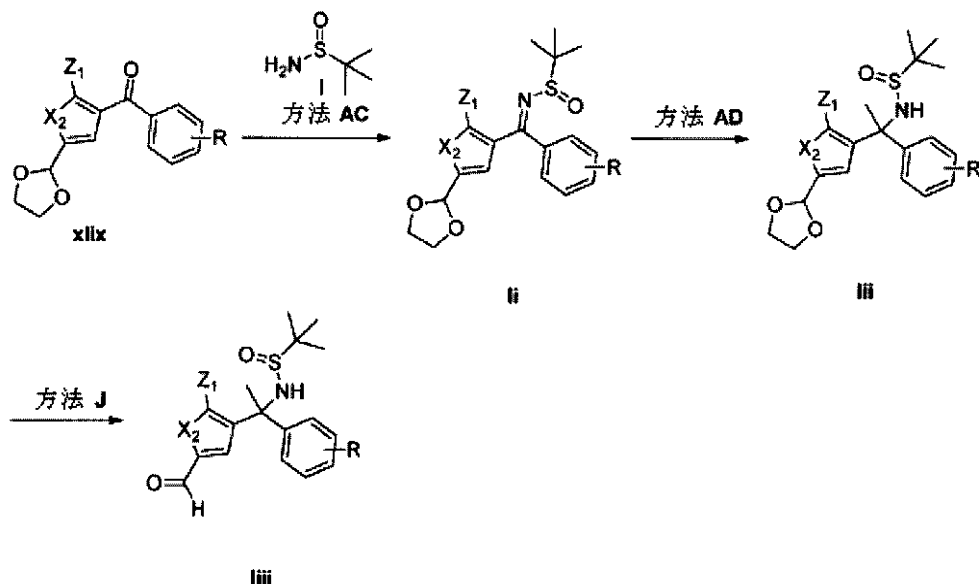
10

20

30

40

【化 5 7】



10

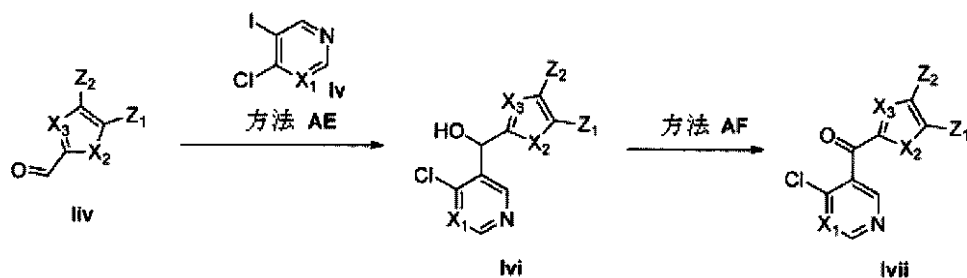
スキーム 12 は、アルデヒド **liii** の合成を図示している。ルイス酸、例えば、 $Ti(OEt)_4$ を含む適切な溶媒、例えば、THF を使用して適切なケトン **xlix** 及び 2-メチルプロパン-2-スルフィナムド **l** を縮合して、中間体 **li** を得る。化合物 **li** を、低温にて $MeLi$ で処理して、式 **lii** の化合物を得、スキーム 5 において記載した条件と類似の条件下でアセタール基を脱保護して、アルデヒド **liii** を得る (方法 J)。

20

【0266】

スキーム 13：ジアリールケトン **lvii** を調製するための一般方法

【化 5 8】



30

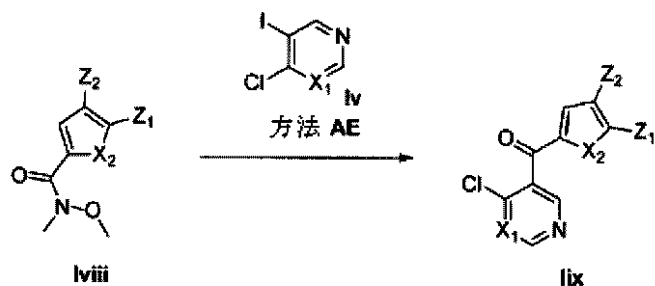
スキーム 13 は、ジアリールケトン中間体 **lvii** の合成を図示している。ビス-ハロゲン化ピリミジンまたはピリジン **lv** をリチウム化して、続いてアルデヒド **liv** を添加して、ジアリールアルコール **lvi** を得る (方法 AE)。例えば、 MnO_2 またはデスマーチンペルヨージナンを用いて酸化させて、ジアリールケトン **lvii** を得る (方法 AF)。

【0267】

スキーム 14：ジアリールケトン **lix** を調製するための一般方法

40

【化59】



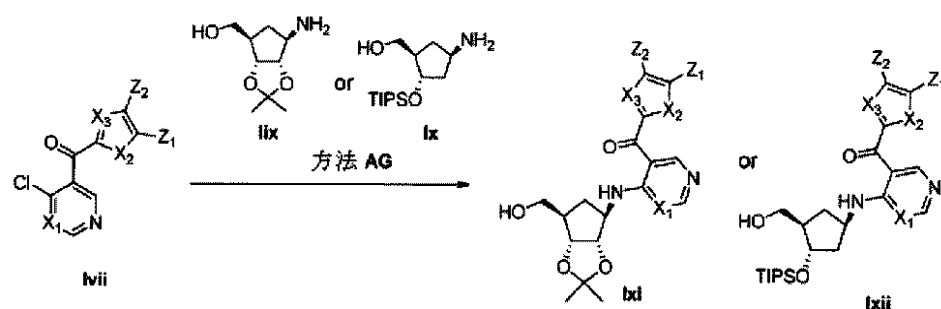
10

スキーム14は、ワインレブアミドlviiiをビスーハロゲン化ピリミジンまたはピリジンlvと、を反応させることによって、ジアリールケトンlixを得ることができることを図示している（方法AE）。

【0268】

スキーム15：ケトアリールアミンlxi及びlxiiを合成するための一般方法

【化60】



20

スキーム15は、式lxi及びlxiiの化合物を調製するための合成経路を示している。ジアリールケトンlviiを、適切な塩基、例えば、 K_2CO_3 、DIEAまたはTEAの存在下、極性溶媒、例えば、iPrOH、PrOH、nBuOHまたはDMF中で、適切なアミン、例えば、(1R, 2S, 3R, 4R)-1-アミノ-2,3-(イソプロピリデニル)ジヒドロキシー-4-ヒドロキシメチルシクロペンタンlix (Claiborne, C. F. et al.; PCT出願公開WO2008/019124に従って調製) またはlxで処理することができる（方法AG）。

30

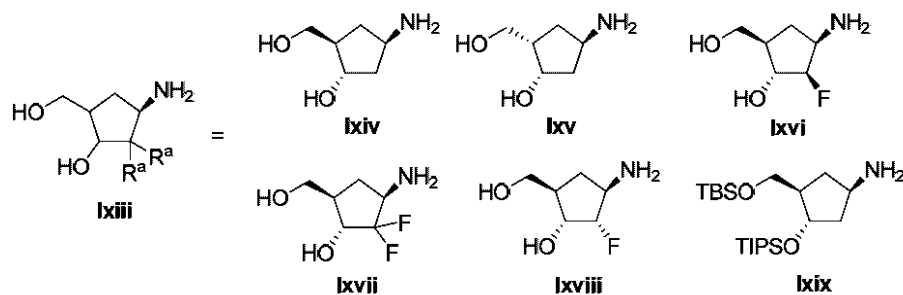
【0269】

この反応（方法AG、スキーム15）において、代替アミン、例えば、一般式lxiiiによって示され、かつ下記のダイアグラムAにおいてlxiv~lxixによって表されるものを使用することができる。適切な当量の塩基を用いたこの反応において、アミンの塩、例えば、塩酸塩を通常は使用することができる。アミンlxivでは、Ober, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 2005、127、18143~18149、lxvでは、Armitage, I. et al. 米国特許出願公開第2009/0036678号、lxvi、lxvii、lxixでは、Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1988、3、549~554; Borthwick, A. D. et al. J. Med. Chem. 1990、33、179~186を参照されたい。

40

ダイアグラムA

【化 6 1】

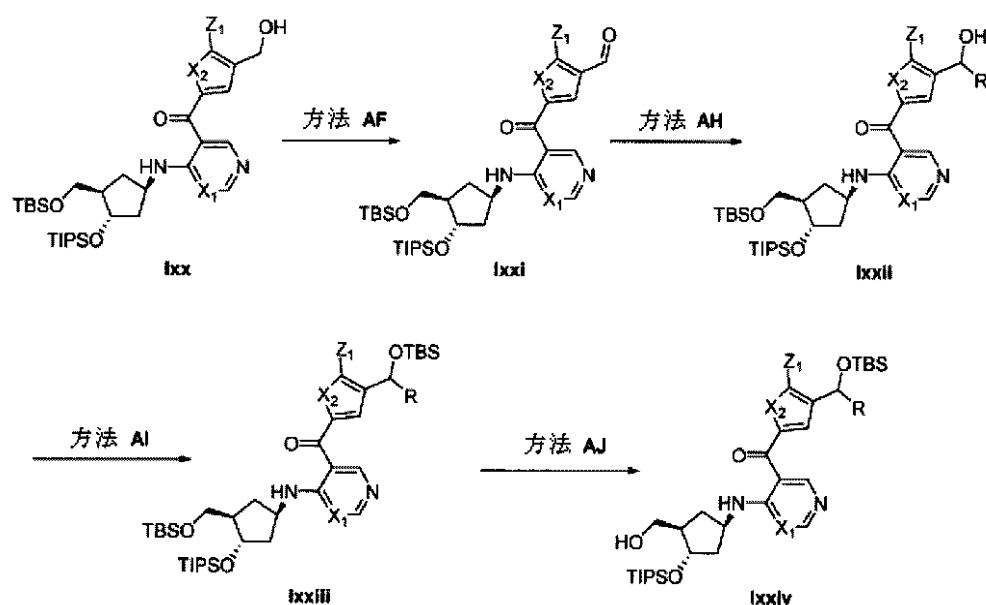


10

【0270】

スキーム 16：ケトアリール中間体 lxxiv を調製するための一般方法

【化 6 2】



20

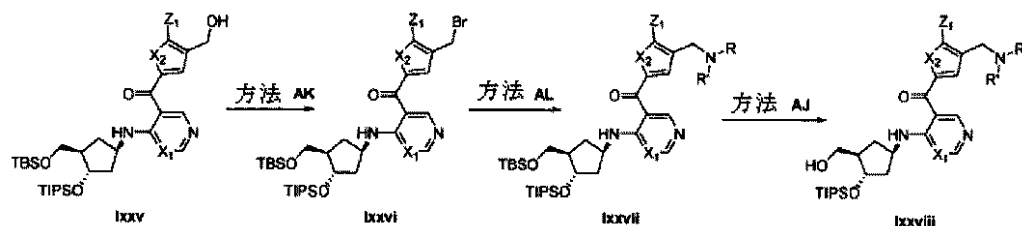
30

スキーム 16 は、ジエーリールケトン中間体 lxxiv の合成を図示している。アルコール中間体 lxx を、アルデヒド lxxi に酸化させることができる（方法 AF）。アルデヒド lxxi を、適切なグリニャール試薬またはオルガノリチウム試薬と反応させると、式 lxxii の化合物を得ることができる（方法 AH）。一般条件下で TBS または TIPS 基などで適切に保護し（方法 AI）、かつ緩酸性条件、例えば、1% HCl 水溶液含有エタノールで、低温で第一級 TBS エーテルを脱保護して、式 lxxiv の化合物を得る（方法 AJ）。

【0271】

スキーム 17：ケトアリール中間体 lxxviii を調製するための一般方法

【化 6 3】



40

スキーム 17 は、ケトアリール中間体 lxxviii の合成を図示している。アルコール中間体 lxxv を、例えば、標準的な条件、例えば、 CBr_4 または CCl_4 を伴う P

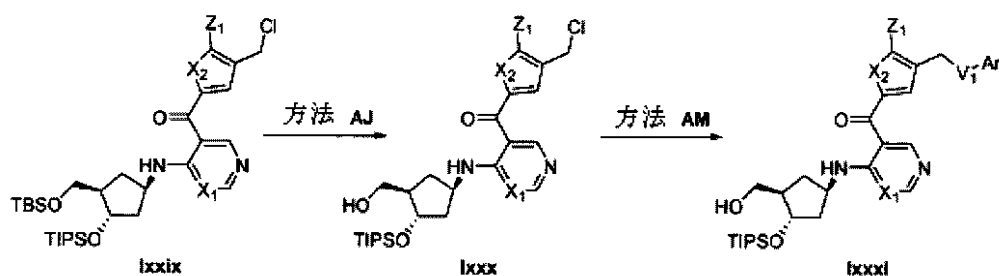
50

Ph_3 を含む適切な溶媒、例えば、DCMで、臭化物または塩化物に変換することによって活性化させて、中間体アルキルハロゲン化物 $1xxvi$ (方法AK)を得、塩基、例えば、DIEAまたは Et_3N の存在下で、適切なアミンと反応させて、アミン誘導体 $1xxvii$ を得る(方法AL)。追加の求核試薬も使用してよい。例えば、臭化物を、アルコールまたはアルコキシドと反応させて、エーテルを得てよい。窒素求核試薬が、芳香環、例えば、ピロール、イミダゾール、またはインドールの一部であってよい。スキーム16における方法AJで示したものなどの適切な保護/脱保護方針によって、中間体 $1xxviii$ を得る。

【0272】

スキーム18：ケトアリール中間体 $1xxx$ を調製するための一般方法

【化64】

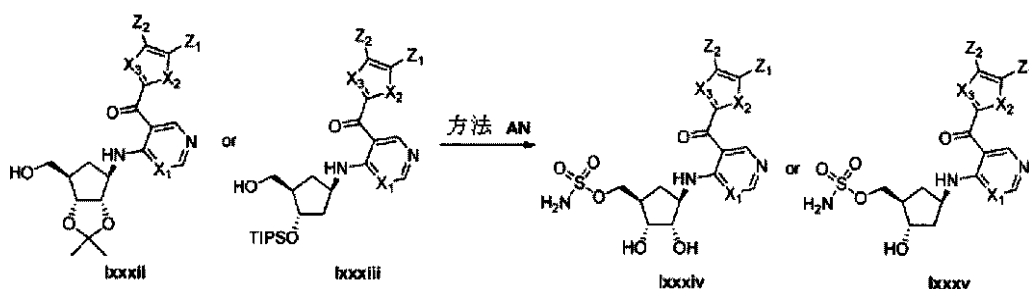


スキーム18は、 V_1 がSまたはOであるケトアリール中間体 $1xxx$ の合成を図示している。アルコールを、例えば、臭化物または塩化物への変換によって活性化させ、適切なアルコールまたはチオール誘導体、例えば、場合により置換されているフェノールまたはベンゼンチオールと反応させて、エーテルまたはチオエーテル中間体 $1xxx$ を得る。

【0273】

スキーム19：ケトアリールアミンのスルファマート誘導体を調製するための一般方法

【化65】



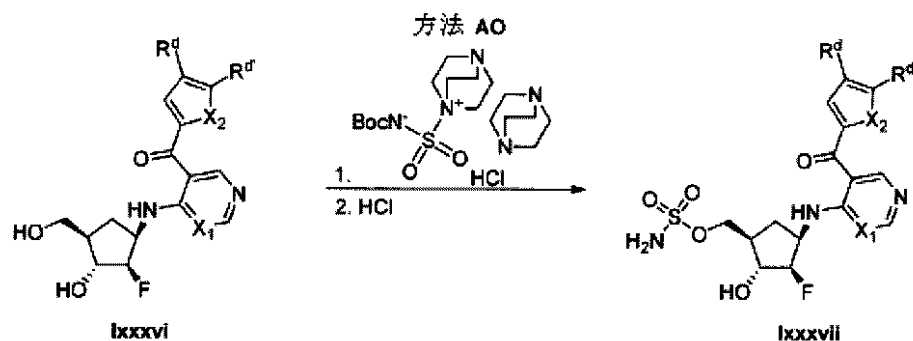
スキーム19は、一般構造式 $1xxxiv$ 及び $1xxxv$ を有する化合物の合成を図示している。スルファミン化及び脱保護からなる2ステップシーケンスによって、ケトピリミジン(ケトピリジン) $1xxxiv$ 及び $1xxxv$ の合成が完了する。アセトニドを、酸性条件、例えば、 HCl/THF 水溶液または $\text{TFA}/\text{水下}$ で除去することができ、シリル基を、酸性条件、例えば、 HCl/THF 水溶液、 $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{アセトニトリル}$ 水溶液、または $\text{TFA}/\text{水下}$ で、または適切なフルオリド供給源、例えば、 TBAF または TASF を使用することによって除去することができる。ビス保護ジオール、例えば、 $1xix$ を使用する場合、スルファミン化の前に、シリル基(TBS)を第一級アルコールから選択的に除去することができる(例えば、低温での緩酸性条件、例えば、 4°C にて $1\% \text{HCl}$ 含有 EtOH で)。保護されていないアルコールを有するアミン、例えば、 $1xiv \sim 1xviii$ を使用する場合、適切な保護基方針を使用して、所望のスルファマートを得ることができる。例えば、遊離アルコールの保護は、 TBSCl を含む DMF で長時間処理することによって達成することができ、これによって、低温にて、緩酸での第一級シリル基を選択的に脱保護する。その後のスルファミン化及び脱保護によって、所望の

スルファマートを得る。

【0274】

スキーム20：選択的にスルファミン化するための手順

【化66】



10

スキーム11において示されているような選択的スルファミン化手順も使用することができる。その手順は、変性Burgess試薬 (Armitage, I. et al. Org. Lett. 2012, 14, 2626~2629) を使用し、次いで、スルファマートを脱保護するために酸で処理する (方法AO)。

【0275】

例示的な化学成分の調製

20

定義

AA 酢酸アンモニウムを使用するLCMS法

ACN アセトニトリル

aq 水性 (水溶液)

Boc tert-ブトキシカルボニル

BPR 背圧調節器

C 摂氏

CBS Corey-Bakshi-Shibata

DCM 塩化メチレン

DEA ジエチルアミン

30

DIAD ジイソプロピルアゾジカルボキシラート

DIBAL-H ジイソブチルアルミニウムヒドリド

DEA ジイソプロピルエチルアミン

DMA ジメチルアセトアミド

DMA P N, N-ジメチル-4-アミノピリジン

DME ジメチルエーテル

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EtOAc 酢酸エチル

FA ギ酸を使用するLCMS法

40

FR 流速

h 時間 (複数可)

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

IC₅₀ 50%阻害濃度

KHMDS カリウムヘキサメチルジシラジド

LAH 水素化アルミニウムリチウム

LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析法

LC 液体クロマトグラフィー

m/z 質量対電荷

min 分 (複数可)

50

NBS N-ブロモスクシンイミド
 NCS N-クロロスクシンイミド
 NMM N-メチルモルホリン
 NMP N-メチルピロリドン
 NMR 核磁気共鳴
 PPh₃ トリフェニルホスフィン
 PPTS p-トルエンスルホン酸ピリジニウム
 psi ポンド/平方インチ
 PTSA p-トルエンスルホン酸
 Rf 保持係数
 rt 室温
 SFC 超臨界流体クロマトグラフィー
 STAB ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
 TASF トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムジフルオロトリメチルシリカート
 TBAF テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド
 TBS *tert*-ブチルジメチルシリル
 TEA トリエチルアミン
 TEMPO 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル) オキシル
 TFA トリフルオロ酢酸
 THF テトラヒドロフラン
 TIPS トリイソプロピルシリル
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 TMS トリメチルシリル

10

【0276】

分析法

【0277】

NMR条件：別段に述べない限り、¹H NMRスペクトルを、400MHz Brukerで実行する。

【0278】

LCMS条件：

30

LCMSスペクトルを、逆相C18カラムを使用するMicromass質量分析計に接続されたHewlett-Packard HP1100またはAgilent 1100 Series LCシステムで記録する。化合物を最も良好に特性決定するために、様々な勾配及び実行時間を選択する。移動相は、ACN/水勾配に基づくものであり、0.1%ギ酸（FAと示される方法）または10mM酢酸アンモニウム（AAと示される方法）を含有する。使用する溶媒勾配の一例は、1mL/分の流速で16.5分間にわたる、100%移動相A（移動相A=99%水+1%ACN+0.1%ギ酸）対100%移動相B（移動相B=95%ACN+5%水+0.1%ギ酸）である。

【0279】

当業者は、勾配、カラム長さ、及び流速の変更が想定され、かつ分析する化学種によっては、一部の条件が、他のものよりも、化合物の特性決定により適している場合があることを認識する。

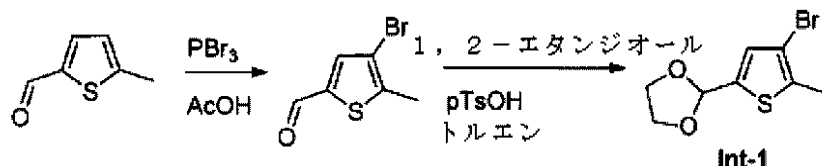
40

【実施例】

【0280】

実施例1：2-(4-ブロモ-5-メチル-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン Int-1

【化 6 7】



【0281】

ステップ1：4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボアルデヒド

1000 mL 丸底フラスコに、5-メチル-2-チオフェンカルボキサルデヒド (15 g、120 mmol) 及び酢酸 (200 mL、4000 mmol) を装入した。三臭化ピリジニウム (48.5 g、137 mmol) を添加し、40℃油浴中で24時間にわたって加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (1 L) に注ぎ入れた。層を分離し、水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHCO₃、次いで、ブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色の固体として得た (収量 11.44 g)。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)。

【0282】

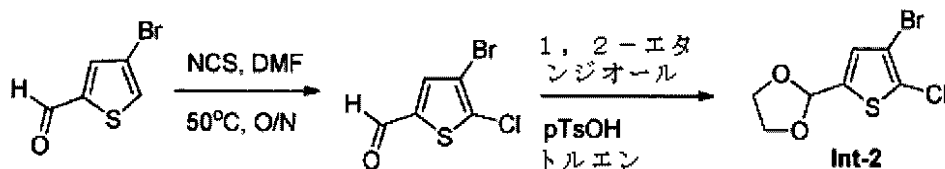
ステップ2：2-(4-ブロモ-5-メチル-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン

丸底フラスコに、4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボアルデヒド (4.23 g、20.6 mmol)、1,2-エタンジオール (7.80 mL、1.40E2 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.39 g、2.1 mmol)、及びトルエン 100 mL を添加した。生じた反応混合物を Dean-Stark トラップで終夜加熱還流させた。その混合物を室温に冷却した。EtOAc を添加し、その混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液及び水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー処理して (溶離液はヘキサン/EtOAc = 9/1)、標題化合物 4.2 g を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.99 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

【0283】

実施例2：2-(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン Int-2

【化 6 8】



ステップ1：4-ブロモ-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド

4-ブロモチオフェン-2-カルボアルデヒド (20 g、100 mmol) を含む DMF (49 mL、630 mmol) 溶液に、N-クロロスクシンイミド (21 g、160 mmol) を少しずつ添加した。反応混合物を 50℃ で終夜攪拌した。生じた溶液を室温に冷却し、次いで、氷水 500 mL に注いだ (薄ピンク色の沈殿物が形成した)。沈殿物を真空濾過により収集し、次いで、真空炉内で乾燥させて、標題化合物 19.35 g を薄褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.

7.9 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

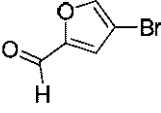
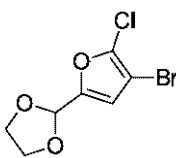
【0284】

ステップ2：2-(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン
4-ブロモ-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド(19.35g、85.81mmol)を含むトルエン(300mL、2000mmol)溶液に、1,2-エタンジオール(23.9mL、429mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(0.816g、4.29mmol)を添加した。反応混合物をDean-Starkトラップに装着し、還流状態にて終夜アルゴンガス下で攪拌した。反応物を水(300mL)でクエンチし、EtOAc(3×150mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物約28gを茶色の油として得た。生成物を、20分かけて0~10%のEtOAc含有ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィー(330gカラム、DCM装填)によって精製して、標題化合物21.25gをコハク色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.99 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H)。

【0285】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

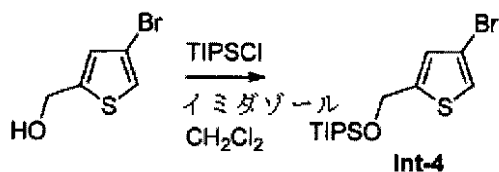
【表8】

出発物質	生成物 (Int番号)	NMRデータ
	 Int-3	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.53 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H)

【0286】

実施例3：[(4-ブロモ-2-チエニル)メトキシ] (トリイソプロピル) シラン Int-4

【化69】



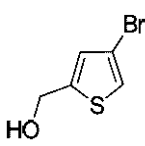
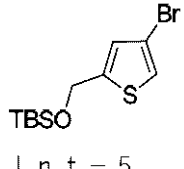
(4-ブロモ-2-チエニル)メタノール(9.11g、47.2mmol)を含むDCM(200mL、4000mmol)溶液に、室温で1H-イミダゾール(4.82g、70.8mmol)を、続いて、塩化トリイソプロピルシリル(12.5mL、59.0mmol)を添加し、反応物を終夜攪拌した。反応物を水(150mL)の添加によってクエンチし、DCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾

燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をヘキサン中の溶液として、カラムに装填した。クロマトグラフィーを行って（330 gカラム、40分かけて0～5%のEtOAc：ヘキサン）、標題化合物を得た。収量15.6 g。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.14（s，1H），6.84（s，1H），4.95（s，2H），1.26－1.04（m，21H）。

【0287】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、TIPSClの代わりにTBSClを使用して調製した：

【表9-1】

出発物質	生成物 (Int番号)	NMRデータ
	 Int-5	^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.02（d， $J = 1.4$ Hz，1

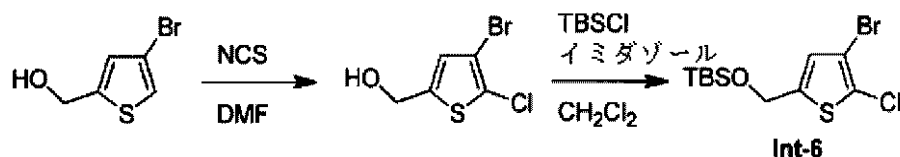
【表9-2】

		H)，6.73－6.70（m，1H），4.72（d， $J = 0.9$ Hz，2H），0.82（s，9H），-0.00（s，6H）

【0288】

実施例4：〔（4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル）メトキシ〕（tert-ブチル）ジメチルシラン Int-6

【化70】



ステップ1：（4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル）メタノール

（4-ブロモ-2-チエニル）メタノール（5.00 g、25.9 mmol）を含むDMF（10.0 mL）溶液に、N-クロロスクシンイミド（4.15 g、31.1 mmol）を添加し、反応物を60℃で3時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、14時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣にEt₂Oを添加し、懸濁液を濾過した。濾液を濃縮し、次いで、ISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー（120 g、15%のEtOAc含有ヘキサンで溶離、流速70 mL/分）によって精製して、標題化合物4.08 gを無色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 6.84（s，1H），4.76（d， $J = 6.0$ Hz，2H），1.86（t， $J = 6.1$ Hz，1H）。

【0289】

ステップ2：〔（4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル）メトキシ〕（*tert*-ブチル）ジメチルシラン

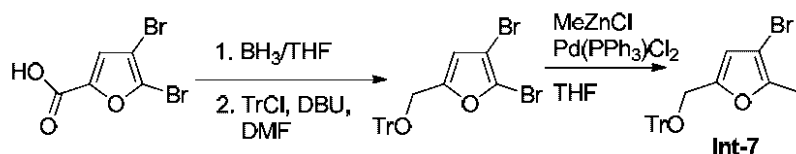
（4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル）メタノール（3.50 g、15.4 mmol）を含むDCM（48.3 mL）溶液に、室温で1*H*-イミダゾール（1.57 g、23.1 mmol）を、続いて、TBSCl（2.55 g、16.9 mmol）を添加し、その混合物を2時間にわたって攪拌した。反応物を水（100 mL）の添加によってクエンチし、ヘキサン（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー（120 g、3分間にわたって0%のEtOAc含有ヘキサンで、次いで、10分かけて5%のEtOAc含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速50 mL/分）によって精製して、標題化合物5.01 gを無色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 6.60（t, *J* = 1.0 Hz, 1H）, 4.65（d, *J* = 1.1 Hz, 2H）, 0.82（s, 9H）, -0.00（s, 6H）。

10

【0290】

実施例5：3-ブロモ-2-メチル-5-〔（トリチルオキシ）メチル〕フラン Int-7

【化71】



20

ステップ1：（4, 5-ジブロモ-2-フリル）メタノール

4, 5-ジブロモ-2-フロ酸（10.0 g、37.0 mmol）を含むTHF（174.8 mL、215.4 mmol）溶液に、1.0 M ボラン含有THF（52.4 mL、52.4 mmol）を緩徐に添加し、その際、ガスが発生した。ボランの添加が終了に向かうにつれて、反応混合物は、透明な溶液から、次第に白色の濁った混合物となった。発泡が止まった時に、還流凝縮器を取り付け、生じた反応混合物を80℃で終夜加熱した。加熱の最初の1時間にわたって、濁った混合物は、次第に透明なピンク色の溶液になった。反応物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチした（ガスの発生に注意）。反応混合物を分液漏斗に移し、Et₂O（200 mL）で希釈した。層を分離し、水層をEt₂O（40 mL）で1回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィー（220 g カラム、溶離液は0～30%のEtOAc：ヘキサン）を行って、標題化合物を得た。収量7.25 g。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 6.41（s, 1H）, 4.59（s, 2H）。

30

【0291】

ステップ2：2, 3-ジブロモ-5-〔（トリチルオキシ）メチル〕フラン

40

（4, 5-ジブロモ-2-フリル）メタノール（10.5 g、41.0 mmol）及び1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（18.4 mL、123 mmol）を含むDMF（41.0 mL、5.30E2 mmol）溶液に、塩化トリフェニルメチル（28.6 g、102 mmol）を添加した。生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水（200 mL）とEtOAc（500 mL）に分液した。層を分離し、水層をEtOAc（それぞれ100 mL）で2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。カラムへの乾燥装填のために、粗製残渣をセライト（75 mL）に吸着させた。クロマトグラフィー（330 g カラム、溶離液は0～8%のEtOAc：ヘキサン）を行って、標題化合物を得た。収量19.5 g。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 7.55 – 7.45（m,

50

6 H), 7.39 – 7.24 (m, 9 H), 6.32 (s, 1 H), 4.07 (d, $J = 0.6$ Hz, 2 H)。

【0292】

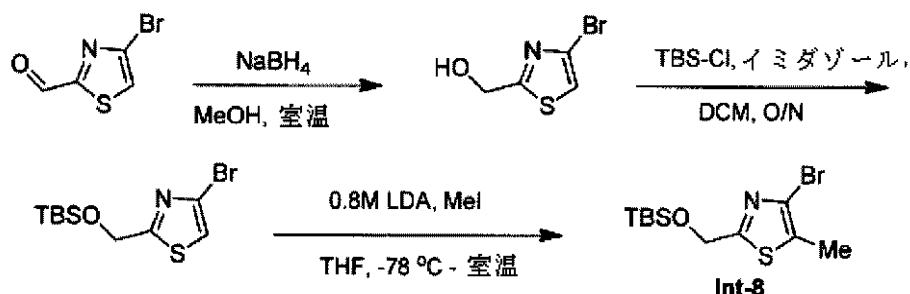
ステップ3：3-ブロモ-2-メチル-5-[(トリチルオキシ)メチル]フラン

2, 3-ジブロモ-5-[(トリチルオキシ)メチル]フラン (9.5 g、19 mmol) 含有 THF (110 mL、1400 mmol) 溶液に、2.00 M 塩化メチル亜鉛含有 THF (38.14 mL、76.27 mmol) を添加し、その混合物を真空/アルゴンでパージした。次いで、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (1.338 g、1.907 mmol) を添加し、生じた混合物を終夜室温で攪拌した。反応混合物を、セライトで濾過し、次いで、濾液を真空中で濃縮した。カラムへの乾燥装填のために、粗製残渣をセライト (100 mL) に吸着させた。クロマトグラフィー (溶離液は 0~5% の EtOAc : ヘキサン、220 g カラム) を行って、標題化合物を得た。収量 5.06 g。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 – 7.45 (m, 6 H), 7.37 – 7.30 (m, 6 H), 7.28 – 7.23 (m, 3 H), 6.23 (s, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 2.31 (s, 3 H)。

【0293】

実施例6：4-ブロモ-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-メチル-1, 3-チアゾール Int-8

【化72】



ステップ1：(4-ブロモ-チアゾール-2-イル)-メタノール

4-ブロモ-2-ホルミルチアゾール (4.00 g、20.8 mmol) を含むメタノール (60.0 mL、1480 mmol) 溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.946 g、25.0 mmol) を緩徐に添加し、反応物を室温で 20 分間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、EtOAc で希釈し、水で 2 回、次いで、ブラインで 1 回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (40 g カラム、30 分かけて 20%~50% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、薄黄色の油を得た。収量 3.28 g。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.22 (s, 1 H), 4.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H)。LCMS (FA): 196.0 m/z ($M + 1$)。

【0294】

ステップ2：4-ブロモ-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1, 3-チアゾール

(4-ブロモ-チアゾール-2-イル)-メタノール (3.28 g、16.9 mmol)、DCM (32.8 mL、512 mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (3.18 g、21.1 mmol)、1H-イミダゾール (2.88 g、42.2 mmol)、及び N, N-ジメチルアミノピリジン (103 mg、0.845 mmol) を室温で、250 mL 丸底フラスコ内で合わせ、終夜攪拌した。反応物を EtOAc 及び水で希釈し、有機層を水で 1 回、飽和 NH_4Cl で 2 回、ブラインで 1 回洗浄した。次いで、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマト

グラフィー（40 g の I S C O、4 % の E t O A c 含有ヘキサン定組成）によって精製して、標題化合物を無色透明の油として得た。収量 5.09 g。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.17（s, 1H）, 4.94（s, 2H）, 0.95（s, 9H）, 0.13（s, 6H）。

【0295】

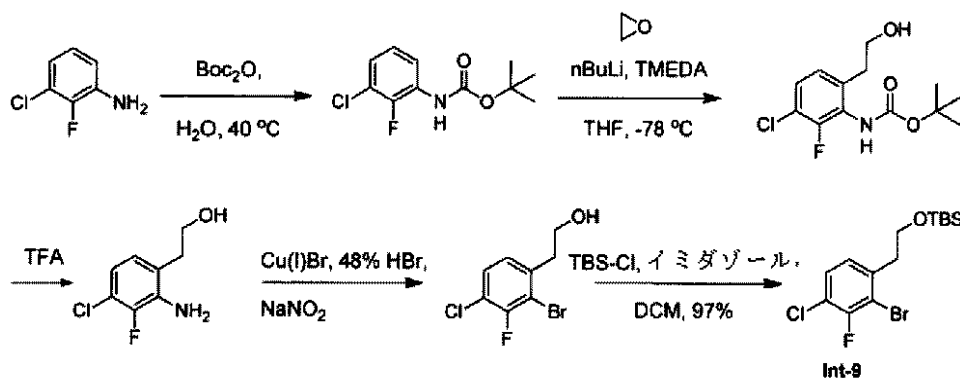
ステップ3：4-ブromo-2-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ）メチル）-5-メチル-1,3-チアゾール

4-ブromo-2-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ）メチル）-1,3-チアゾール（0.500 g、1.62 mmol）を含む THF（1.50 mL、18.5 mmol）溶液を -78 °C に冷却した。-78 °C で 0.8 M リチウムジイソプロピルアミド含有 THF（2.25 mL、1.80 mmol）を滴下添加した。添加時、反応物は黄色になった。反応物を 30 分間にわたってアルゴン雰囲気下、-78 °C で攪拌した。ヨウ化メチル（0.500 mL、8.03 mmol）を添加し、反応物を -78 °C で 30 分間にわたって攪拌し、次いで、室温に加温した。反応物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、E t O A c で希釈した。有機層を飽和 NH_4Cl で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その物質を、カラムクロマトグラフィー（24 g の I S C O、1 % の E t O A c 含有ヘキサン定組成）によって精製して、無色透明の油を得た。収量 452 mg。 ^1H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ 4.85（s, 2H）, 2.38（s, 3H）, 0.96（s, 9H）, 0.15（s, 6H）。LCMS（FA）：324.4 m/z（M + 1）。

【0296】

実施例7：[2-（2-ブromo-4-クロロ-3-フルオロフェニル）エトキシ]（tert-ブチル）ジメチルシラン Int-9

【化73】



ステップ1：tert-ブチル（3-クロロ-2-フルオロフェニル）カルバマート

2-フルオロ-3-クロロアニリン（3.00 g、0.0206 mol）、二炭酸ジ-tert-ブチル（9.44 g、0.0433 mol）、THF（46.3 mL、0.571 mol）、N,N-ジメチルアミノピリジン（252 mg、0.00206 mol）を激しく攪拌しながら 250 mL 丸底フラスコ内で合わせ、室温で終夜加熱した。反応物を E t O A c で希釈し、次いで、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（0.5 % の E t O A c 含有ヘキサン定組成溶離液、80 g の I S C O カラム、50 mL/分）によって精製して、生成物 3.40 g（67 %）を無色透明の油として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.06 – 7.97（m, 1H）, 7.07 – 6.98（m, 2H）, 6.70（s, 1H）, 1.53（s, 9H）。

【0297】

ステップ2：tert-ブチル [3-クロロ-2-フルオロ-6-（2-ヒドロキシエチル）フェニル] カルバマート

tert-ブチル (3-クロロ-2-フルオロフェニル) カルバマート (1.58 g、6.43 mmol) の溶液を、THF (20.0 mL、246 mmol) 中に溶解させて、アルゴン雰囲気下で、-78℃に冷却した。N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (2.27 mL、15.0 mmol)、続いて、1.40 Mのsec-ブチルリチウム含有シクロヘキサン (10.4 mL、14.5 mmol) を添加すると、その溶液は薄黄色になった。反応物を0℃に加温し、直ちに-78℃まで再び冷却した。別途、酸化エチレン (1.61 mL、32.2 mmol) を0℃で凝縮し、カニューレを介して反応物に移した。反応物を-78℃で30分間にわたって攪拌し、次いで、室温に加温した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (80 gのISCO、10%~50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、生成物0.852 g (45%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.90 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

10

【0298】

ステップ3: 2-(2-アミノ-4-クロロ-3-フルオロフェニル) エタノール

tert-ブチル [3-クロロ-2-フルオロ-6-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] カルバマート (0.752 g、2.60 mmol) を50 mL丸底フラスコ内で秤量した。フラスコに、TFA (4.00 mL、51.9 mmol) を添加し、その時点で、ガスが発生した。ガスの発生が止まったら、反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、50%のEtOAc含有ヘキサン定組成で溶離する40 gのGold ISCOカラムに装填し、生成物0.421 g (86%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.80 – 6.72 (m, 2H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.9 Hz, 2H)。

20

【0299】

ステップ4: 2-(2-ブロモ-4-クロロ-3-フルオロフェニル) エタノール

100 mL丸底フラスコに、[2-(2-アミノ-4-クロロ-3-フルオロフェニル) エタノール (0.420 g、2.22 mmol) 及び8.90 M臭化水素酸含有水 (3.61 mL、32.2 mmol) を装入し、その混合物を氷浴中で冷却した。これに、亜硝酸ナトリウム (0.153 g、2.22 mmol) 含有水約1 mLの氷冷溶液を滴下添加した。茶色の溶液が生じた。別のフラスコ内で、臭化銅 (I) (0.318 g、2.22 mmol) 及び8.90 M臭化水素酸含有水 (0.723 mL、6.43 mmol) を合わせ、氷浴内で冷却した。第2の溶液を、迅速な滴下添加により第1の溶液に添加し、その混合物を室温に加温した。反応物を水でクエンチし、水性混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (24 gのGold ISCO、30%のEtOAc含有ヘキサン定組成、25 mL/分) によって精製して、生成物0.442 g (79%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

30

40

【0300】

ステップ5: [2-(2-ブロモ-4-クロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ] (tert-ブチル) ジメチルシラン

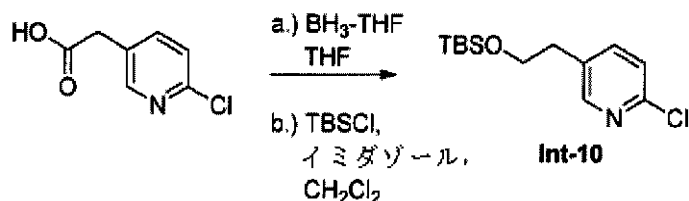
50

2-(2-ブロモ-4-クロロ-3-フルオロフェニル)エタノール(0.442 g、1.74 mmol) 含有DCM(4.78 mL、74.6 mmol) 溶液に、1H-イミダゾール(0.308 g、4.52 mmol)を、続いて、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.309 g、2.05 mmol)を添加した。反応物を30分間にわたって室温で攪拌した。反応物を水でクエンチし、層を分離し、水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(40 gのISCO、0~10%のEtOAc 含有ヘキサンで20分にわたって)によって精製して、無色透明の油0.620 g(97%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), –0.02 (s, 6H)。

【0301】

実施例8：5-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-クロロピリジン Int-10

【化74】



この化合物を、実施例11、ステップ1において記載した様式と類似の様式で、(2-クロロピリジン)-5-酢酸から開始して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), –0.00 (s, 6H)。

【0302】

実施例9：1-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-N-メチルメタンアミン Int-11

【化75】



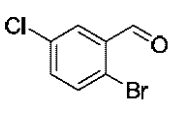
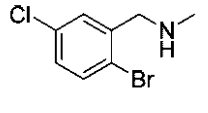
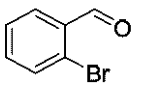
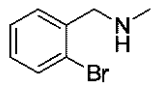
2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド(3.00 g、13.7 mmol) 含有エタノール(10.0 mL、171 mmol) 溶液に、8.4 Mメチルアミン含有エタノール(3.27 mL、27.3 mmol)を添加し、その混合物を4時間にわたって室温で攪拌した。その混合物を0℃で冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(3.04 g、14.4 mmol)を少量ずつ添加した。反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、次いで、残渣に1N NaOH(200 mL)を添加し、その混合物をDCM(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40 g、5分間にわたって5% MeOH 含有DCMで、次いで、15分かけて10% MeOH 含有DCMへと勾配させて溶離、流速40 mL/分)によって精製して、標題化合物2.

5 gを得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 1H)。

【0303】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

【表10】

出発物質	生成物 (Int番号)
	 Int-12
	 Int-13

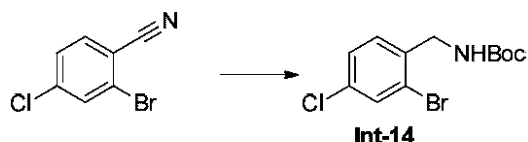
10

20

【0304】

実施例10：tert-ブチル(2-ブロモ-4-クロロベンジル)カルバマート Int-14

【化76】



30

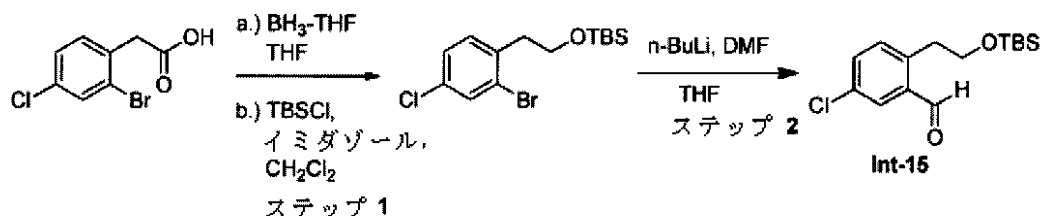
マイクロ波バイアル内で、2-ブロモ-4-クロロベンズニトリル(1.0 g、4.6 mmol)含有トルエン(6.00 mL、56.3 mmol)溶液をアルゴンでパージし、隔膜で密閉した。その溶液に、室温で1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン(0.816 mL、4.62 mmol)を、続いて、チタニテトライソプロポキシド(1.36 mL、4.62 mmol)を添加し、その混合物を60℃で24時間にわたって攪拌した。反応物を室温に冷却し、1N HClの添加によってクエンチした。その混合物をEtOAcで(×2)で洗浄した。水層を3N NaOHの添加によって、pH約10まで塩基性化し、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を CH_3CN (3.00 mL、57.4 mmol)中に溶解させ、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.01 g、4.62 mmol)を添加した。多

40

【0305】

実施例11：2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロベンズアルデヒド Int-15

【化 77】



ステップ 1：[2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エトキシ] (tert-ブチル)ジメチルシラン

(2-ブロモ-4-クロロフェニル)酢酸 (25.0 g、100 mmol 含有 THF (400 mL、5000 mmol)) 溶液に、1.0 M ボラン含有 THF (120.2 mL、120.2 mmol) を室温で緩徐に添加した。発泡が止まったら、生じた反応混合物を 60℃ で終夜加熱した。反応物を、1.0 M HCl 水 (300 mL、300 mmol) を緩徐に慎重に添加することによってクエンチした。THF を真空中で除去し、生じた残渣を Et₂O と水に分液した。層を分離し、水層を Et₂O で 2 回抽出した。合わせた有機溶媒を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗収量：23.1 g。

上記で生成した粗製アルコール (23.5 g、99.8 mmol) 含有 DCM (435.2 mL、6789 mmol) 溶液に、室温で 1H-イミダゾール (11.89 g、174.6 mmol) を、続いて、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (22.56 g、149.7 mmol) を添加し、反応物を 24 時間にわたって攪拌した。反応物を水 (250 mL) の添加によってクエンチし、DCM で (3×) 抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィー (750 g、ヘキサン、次いで、50 分かけて 0~10% の EtOAc/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。収量：23.9 g (2 ステップで 69%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

【0306】

ステップ 2：反応条件 A (実施例 11 において示されているとおり)：2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-エチル)-5-クロロベンズアルデヒド [2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)エトキシ] (tert-ブチル)ジメチルシラン (15.5 g、44.3 mmol) 含有 THF (197 mL、2430 mmol) 溶液を -78℃ に冷却し、この時点で、2.50 M n-BuLi 含有ヘキサン (24.8 mL、62.0 mmol) を添加した。5 分間にわたって攪拌した後に、DMF (5.15 mL、66.5 mmol) を添加し、反応混合物を -78℃ で 10 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (150 mL) の添加によってクエンチし、次いで、室温に加温した。反応混合物を水 (白色の固体を完全に溶解するのに十分な 60 mL) でさらに希釈した。THF を真空中で除去した。水性残渣を Et₂O (300 mL) で希釈し、層を分離し、水層を Et₂O (それぞれ 70 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン中の溶液としてカラムに装填した。クロマトグラフィー (330 g カラム、50 分かけて 0~20% の EtOAc:ヘキサン) を行って、標題化合物を得た。収量 12.7 g (96%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.25 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.09 (s, 6H)。

【0307】

ステップ2のための代替条件：反応条件B（例えば、下記のエントリー8）：

3-（2- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} エチル）-6-クロロピリジン-2-カルボアルデヒド

N, N-ジメチルアミノエタノール（4.430 mL、44.08 mmol）含有ヘキサン（25.0 mL、191 mmol）の0℃冷却溶液に、2.5 M n-BuLi 含有ヘキサン溶液（36.7 mL、91.7 mmol）をシリンジによって30分かけて滴下添加した。反応混合物を0℃で攪拌し、次いで、-78℃に冷却した。生じた混合物に、5-（2- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} エチル）-2-クロロピリジン（4.00 g、14.7 mmol）含有ヘキサン（25.0 mL、191 mmol）溶液をシリンジによって15分かけて滴下添加した。反応混合物を-78℃で1時間にわたって攪拌し、続いて、DMF（5.13 mL、66.2 mmol）含有THF（26 mL、320 mmol）溶液をシリンジによって15分かけて滴下添加した。生じた溶液を、-78℃で1時間にわたって攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物6.655 gを茶色の油として得た。粗製物質を、0～5%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（55%）2.439 gを得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 10.15（s, 1H）, 7.77（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.50（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.33（s, 1H）, 3.91（t, J = 5.9 Hz, 2H）, 3.32（t, J = 5.9 Hz, 2H）, 0.89（s, 9H）, -0.00（s, 6H）； LCMS（FA） M+1 300.1。

【0308】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表11-1】

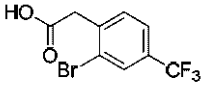
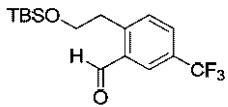
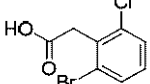
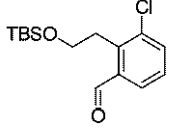
エン	出発物質	ステップ	生成物	NMRデータ

10

20

30

【表 1 1 - 2】

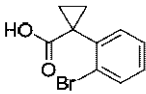
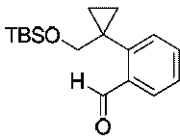
ト リ ー		2 のため の反応条 件	(I n t 番号)	
1		A	 I n t - 1 6	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.82 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.34 - 3.26 (m, 2 H), 0.74 (s, 9 H), -0.15 (s, 6 H)。
2		A	 I n t - 1 7	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.47 (s, 1 H), 7.91 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.71 (d

10

20

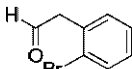
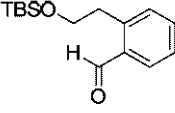
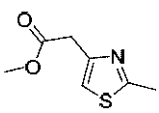
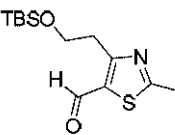
30

40

				d, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), –0.00 (s, 6H)。
3		A	 Int-18	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.75 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.04 – 0.99 (m, 2H), 0.90 – 0.85 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), –0.16 (s,

40

【表 1 1 - 4】

				6 H)。
4		A	 Int-19	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.38 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.63 – 7.56 (m, 1 H), 7.50 – 7.44 (m, 1 H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 0.91 (s, 9 H), –0.00 (s, 6 H)。
5		A	 Int-20	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.08 (s, 1 H), 4.07 – 3.99 (m, 2 H), 3.31 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.82

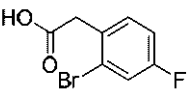
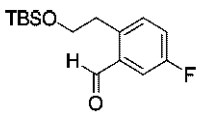
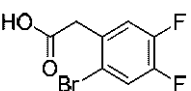
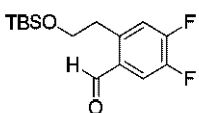
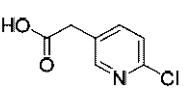
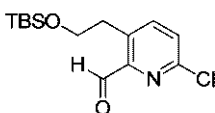
10

20

30

40

【表 1 1 - 5】

				(s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H)。
6		A	 I n t - 2 1	N / A
7		A	 I n t - 2 2	N / A
8		B	 I n t - 2 3	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.15 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.32 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 0.89 (s, 9 H), -0.00 (s, 6 H)

【0309】

実施例 12 : 3 - (2 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) ピリジン - 2 - カルボアルデヒド I n t - 2 4

3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-クロロ
 ピリジン-2-カルボアルデヒド(Int-23、2.299g、7.667mmol)
 含有エタノール(75.4mL、1290mmol)溶液に、NaHCO₃(2.576
 g、30.67mmol)及びPearlman触媒(炭素の水酸化パラジウム)(10
 :90、水酸化パラジウム:メタン、0.538g、0.383mmol)を添加した。
 生じた混合物を水素ガスでパージし、次いで、室温にて水素ガスのバルーン下で15時間
 にわたって攪拌した。反応混合物をセライトのパッド上で濾過し、濾液を濃縮して、粗製
 生成物を灰色の残渣として得た。粗製物質を、0~5%MeOH含有DCMで溶離するI
 SCOシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(95%)1.95
 5gを透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ
 8.54 – 8.49 (m, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 1H
), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.
 87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.4
 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), –0.00 (s, 6H); L
 CMS (FA) M+1 268.2

[3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)ピリジン-2-イル]メタノール(1.995g、7.460mmol)含有DCM(71.5mL、1120mmol)溶液に、MnO₂(6.49g、74.7mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間にわたって攪拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。生じた濾液を濃縮して、粗製生成物2.421gを得た。粗製物質を、0~20%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(66%)1.308gを透明な油として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.28 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.83 - 8.64 (m, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), -0.00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1 266.2。

実施例 13: 2-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-5-クロロベンズアルデヒド Int-25

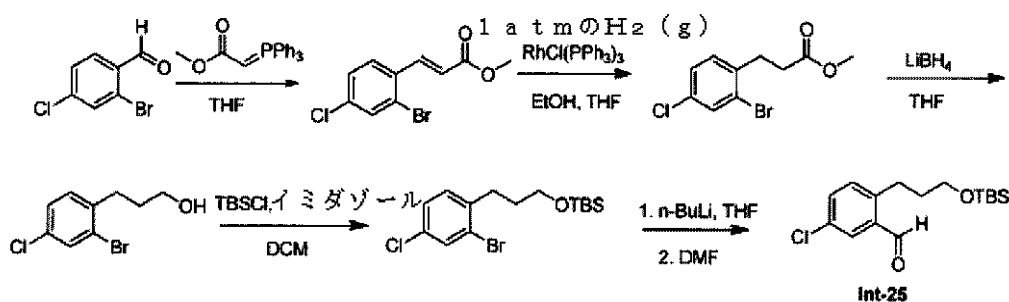
10

20

30

40

【化 7 9】



10

ステップ1：メチル（2E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アクリラート
 フラスコに、2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド（3.00 g、0.0137 mol）が溶解したTHF（40 mL、0.5 mol）を添加した。その溶液を、0℃に冷却し、（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（5.26 g、0.0157 mol）を添加した。生じた混合物を0℃で30分間にわたって、室温で終夜攪拌し、次いで、セライトを反応物に添加し、続いて、濃縮乾固させた。残渣を固体装填し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー（80 g カラム、25分かけて0～30～50%のEtOAc/Hexで溶離）によって精製して、標題化合物3.15 g（84%）をトランスとシスの2：1混合物として得た。LCMS（FA）： m/z = 275.2（M+H）。

20

【0312】

ステップ2：メチル3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）プロパノアート
 一つ口丸底フラスコに、メチル（2E）-3-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）アクリラート（1.78 g、6.46 mmol）を溶解させたエタノール（20.0 mL、342 mmol）及びTHF（10.0 mL、123 mmol）を添加した。トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）クロリド（0.598 g、0.646 mmol）を添加し、その混合物をH₂ガスバルーン（3×）でパージした。次いで、生じた混合物を室温で週末にかけて、H₂ガスのバルーン下で攪拌した。バルーンを除去し、その混合物をアルゴンでフラッシュした。次いで、セライトを反応混合物に添加し、濃縮乾固した。残渣を固体装填し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー（40 g カラム、20分かけて0～30～50%のEtOAc/Hexで溶離）によって精製して、標題化合物1.62 g（90%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.55（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 7.24 – 7.17（m, 2H）, 3.68（s, 3H）, 3.04（t, J = 7.7 Hz, 2H）, 2.63（t, J = 7.7 Hz, 2H）。

30

【0313】

ステップ3及び4：2-（3-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ）プロピル）-5-クロロベンズアルデヒド

これらのステップを、実施例11と類似の様式で、ステップ1のBH₃/THFの代わりにLiBH₄を使用し、かつステップ2の反応条件Aを使用して行った。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 10.27（s, 1H）, 7.81（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 7.46（dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H）, 7.25 – 7.22（m, 1H）, 3.64（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 3.11 – 3.04（m, 2H）, 1.86 – 1.76（m, 2H）, 0.91（d, J = 2.6 Hz, 9H）, 0.06（s, 6H）。

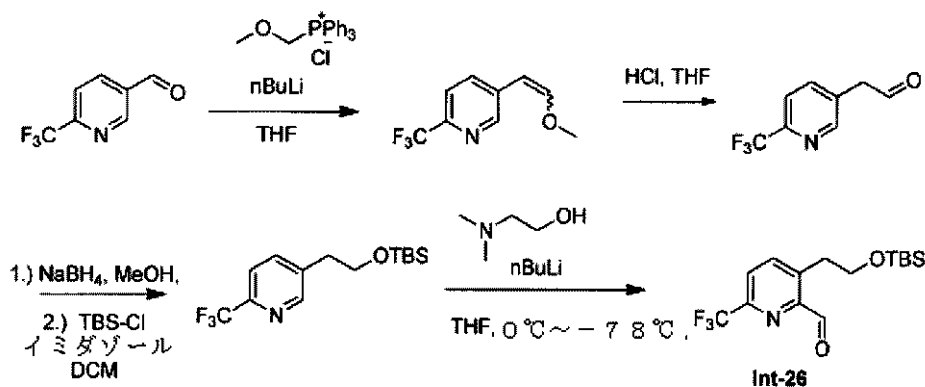
40

【0314】

実施例14：3-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ）エチル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボアルデヒド Int-26

50

【化 8 0】



10

ステップ1：5-[(E)-2-メトキシビニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン及び5-[(Z)-2-メトキシビニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(11.7g、34.3mmol)を、アルゴン雰囲気下で250ml二口丸底フラスコ内に入れた。THF(1.00e2ml、1230mmol)を添加し、懸濁液を-78℃で冷却した。2.5Mのn-BuLi含有ヘキサン(12.8ml、32.0mmol)を滴下添加した。反応物はオレンジ色になったが、懸濁液が残留した。反応物を0℃で加温すると、暗オレンジ色になり、溶液として出現し、これを、0℃で30分間にわたって、アルゴン雰囲気下で攪拌した。その溶液に、5-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(4.00g、22.8mmol)含有THF(10.0ml、123mmol)を0℃で迅速に滴下添加した。反応物を30分間にわたって0℃で、アルゴン雰囲気下で攪拌した。反応物を室温に加温し、クエンチした。TLC(10%のEtOAc含有ヘキサン)は、その直上のメジャーなスポットを有して残留する出発物質を示さなかった。反応物を水及び飽和NH₄Clでクエンチした。反応物をDCMで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCMと共に220gのgold discocラム(10%のEtOAc含有ヘキサン定組成、100ml/分)上に装填して、生成物を標題生成物の1：1混合物として、黄色の油として得た。LCMS (FA) 203.9 (m + 1)。

20

30

【0315】

ステップ2：[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アセトアルデヒド

5-[(Z)-2-メトキシビニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.30g、6.4mmol)及び5-[(E)-2-メトキシビニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(1.30g、6.4mmol)含有THF(100mL、1000mmol)溶液に、1N HClを添加した。反応物を終夜攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃の添加によって塩基化し、その混合物を、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(80gのISCO、30%のEtOAc含有ヘキサン定組成)によって精製して、標題化合物を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 3.88 (s, 2H)。

40

【0316】

ステップ3及び4：3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボアルデヒド

これらのステップを、実施例11と類似の様式で、ステップ1のBH₃/THFの代わりにNaBH₄を使用し、かつステップ2の反応条件Bを使用して行った。LCMS (FA) 335.2 (M + 1)

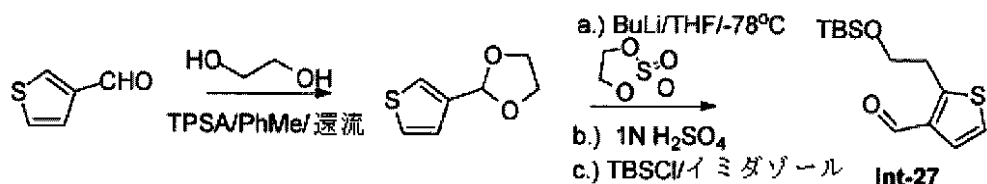
【0317】

実施例15：2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)チ

50

オフエン-3-カルボアルデヒド Int-27

【化81】



ステップ1：3-チオフエンカルボキサルデヒドエチレンアセタール

3-チオフエンカルボキサルデヒド (5.8341 g、52.020 mmol) 及び 1, 2-エタンジオール (9.6863 g、156.06 mmol) を、トルエン (180 mL、1700 mmol) に添加し、次いで、その溶液に、トルエンスルホン酸 (0.35832 g、2.0808 mmol) を添加した。反応物を還流状態で24時間にわたって攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水40 mLで3回洗浄した。有機層を濃縮して、標題化合物 7.34 g (90%) を粗製油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (ddd, J = 3.0, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H)。

【0318】

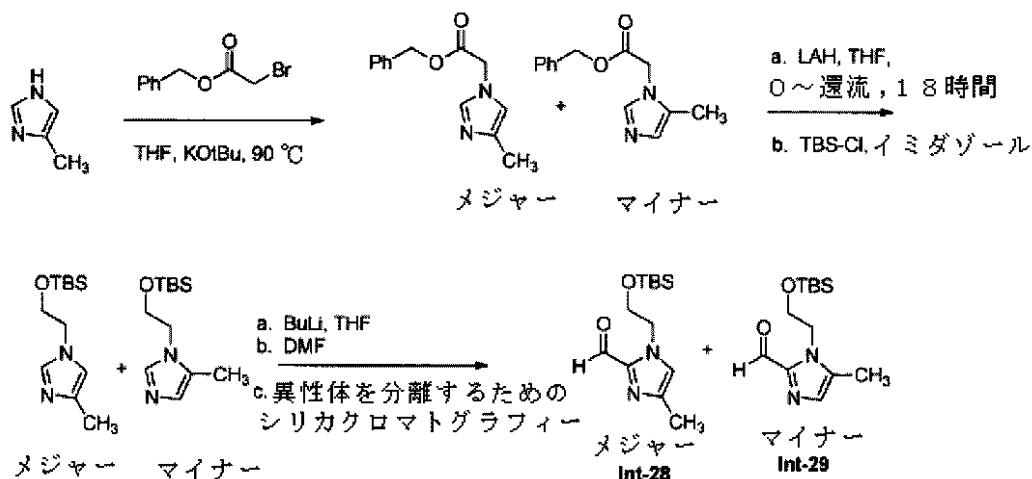
ステップ2：2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)チオフエン-3-カルボアルデヒド

3-チオフエンカルボキサルデヒドエチレンアセタール (4.33 g、27.7 mmol) 含有 THF (130.0 mL、1603 mmol) 溶液を-78°Cに冷却し、その時点で、2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン (17.74 mL、44.35 mmol) を添加した。溶液に、硫酸エチレン (3.7846 g、30.492 mmol) 含有 THF (10.0 mL、123 mmol) 溶液を添加し、反応物を30分間にわたって-78°Cで攪拌した。反応物を真空中で、元の体積の約20%に濃縮し、次いで、98% H₂SO₄ 6 mL 含有水溶液 30 mL を、その混合物に添加した。次いで、この混合物を75°Cで終夜攪拌した。その溶液を飽和NaHCO₃水溶液 150 mL に緩徐に添加して中和させ、次いで、DCM 50 mL で3回抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、残渣をDCM (100 mL、2000 mmol) 中に溶解させ、それに、1H-イミダゾール (3.774 g、55.44 mmol) 及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド (5.013 g、33.26 mmol) を添加した。反応物を30分間にわたって攪拌し、水60 mL に注ぎ入れた。その水溶液をDCM 40 mL で2回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム (80 g、溶離液は15分かけた0~25%のEtOAc 含有ヘキサンであった) によって精製して、標題化合物 3.102 g (41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.04 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

【0319】

実施例16：1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド (Int-28) 及び 1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド (Int-29)

【化 8 2】



10

ステップ1：ベンジル（4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）アセタート及びベンジル（5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）アセタート

オープン乾燥させた500mL二つ口丸底フラスコに窒素下で、4-メチルイミダゾール（2.00g、24.4mmol）及び2-メチルテトラヒドロフラン（10mL）を装入し、次いで、70℃油浴に入れた。1.00Mのカリウムtert-ブトキシド含有THF（26.8mL、26.8mmol）を流れて添加した。2-ブロモ酢酸ベンジル（4.25mL、26.8mmol）を一度に添加し、30分後に、氷を添加することによってクエンチし、飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。油が残留した。残渣に、DCM/MeOH勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、茶色の油（2.06g）を得た。LCMSは、この物質が標題化合物の混合物であることを示す。次のステップにおいてそのまま使用した。LCMS：（AA）M+1 231.1

20

【0320】

ステップ2及び3：1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド及び1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-5-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド

30

これらのステップを、実施例11と類似の様式で、ステップ1のBH₃/THFの代わりにテトラヒドロアルミン酸リチウムを使用し、かつステップ2の反応条件Aを使用して行った。メジャー異性体：¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 9.74（s, 1H）, 6.98（s, 1H）, 4.48 - 4.43（m, 2H）, 3.88 - 3.84（m, 2H）, 2.29（s, 3H）, 0.83（s, 9H）, -0.09（s, 6H）。

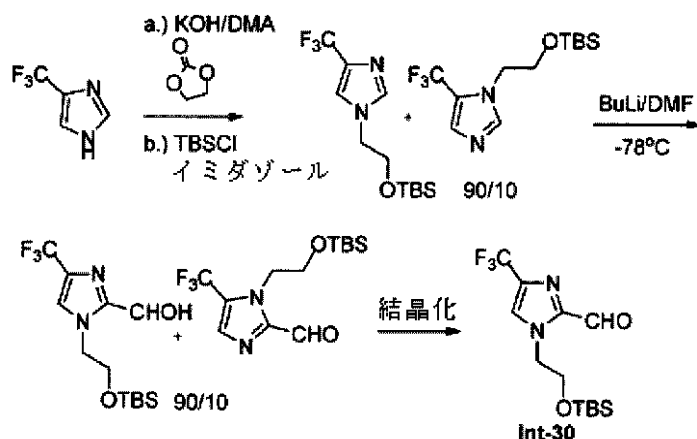
【0321】

40

実施例17：1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド Int-3

0

【化 8 3】



10

ステップ1：1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（A）及び1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール

4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（6.233g、45.80mmol）含有N，N-ジメチルアセトアミド（30.0mL、323mmol）溶液に、炭酸エチレン（4.840g、54.97mmol）及び水酸化カリウム（0.2570g、4.580mmol）を添加した。反応物を160℃で2時間にわたって加熱し、次いで、0℃に冷却した。冷却混合物に、DCM（80.0mL、1250mmol）及び1H-イミダゾール（6.237g、91.61mmol）を添加し、次いで、その溶液にtert-ブチルジメチルシリルクロリド（8.975g、59.55mmol）を緩徐に添加した。反応物を室温でさらに2時間にわたって攪拌した。次いで、その混合物を水150mlに注ぎ入れ、DCM50mlで2回抽出した。有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム（80g）によって精製した。生成物は、立体異性体（NMRによるとA/B=90/10）を含有し、これは、クロマトグラフィーによっては分離することができなかった。混合物の全回収量：油として9.70g（72%）。生成物をそのまま、次のステップにおいて使用した。

20

30

【0322】

ステップ2：1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド

上記で単離した1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（9.50g、32.3mmol）及び1-（2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕エチル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール（0.95g、3.2mmol）の90：10混合物をTHF（150.0mL、1849mmol）中に溶解させて、その溶液を-78℃に冷却した。その溶液に、2.50Mのn-BuLi（20.65mL、51.63mmol）含有ヘキサンを-78℃で15分かけて添加し、次いで、その溶液に、DMF（7.784g、106.5mmol）を添加した。反応物を30分間にわたって攪拌し、その時点で、酢酸（3.670mL、64.54mmol）を添加し、その混合物を室温に加熱した。その溶液を、水200mlに注ぎ入れ、EtOAc150mlで3回抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、次いで、ISCOカラム（80g、溶離液は15分かけた0～35%のEtOAc含有ヘキサンであった）によって精製して、粗製生成物7.35gを得、これは、位置異性体の90：10混合物を含有した。粗製生成物を、30%DCM含有ヘキサンから結晶化させて、標題化合物3.452g（33%）を単一の位置異性体として得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 9.92（d，J = 0.9 Hz，1H），7.63（s，1H），4.6

40

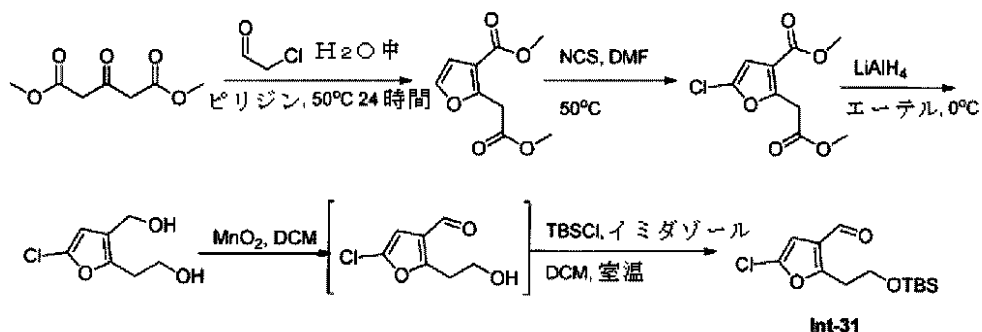
50

9.457 (m, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), –0.00 (s, 6H)。LCMS (AA) M+1 323

【0323】

実施例18：2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロ-3-フルアルデヒド Int-31

【化84】



ステップ1：メチル3-(メトキシカルボニル)-2-フランアセタート

(メチル3-(メトキシカルボニル)-2-フランアセタートを、M. Tada, et al. Chem Pharm. Bull. 42 (10), 2167~2169, 1994において報告された手順に従って調製した。50%クロロアセトアルデヒド含有水溶液(4.64 mL、36.5 mmol)を、攪拌しながら室温でジメチル1,3-アセトンジカルボキシラート(5.00 g、28.7 mmol)含有ピリジン(10.0 mL、124 mmol)の溶液に滴下添加した。僅かな発熱が観察された。次いで、そのオレンジ色の溶液をアルゴン下で18時間にわたって、50°Cで加熱した。反応物を室温に冷却し、水とEtOAcに分液した。有機層を順に1N HCl、飽和NaHCO₃水溶液、1N NaOH及びブラインで洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~25%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、生成物3.386 g(60%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 199.1

【0324】

ステップ2：メチル5-クロロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-フロアート

還流凝縮器を備えた100 mL丸底フラスコ内で、メチル3-(メトキシカルボニル)-2-フランアセタート(2.3280 g、11.747 mmol)及びN-クロロスクシンイミド(1.57 g、11.7 mmol)含有DMF(23.6 mL)溶液を50°Cで2時間にわたって攪拌した。N-クロロスクシンイミド(1.57 g、11.7 mmol)を添加し、反応物を50°Cで1.5時間にわたって攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、飽和Na₂SO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~15%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、生成物2.062 g(75%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.48 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 233.0/235.0

【0325】

ステップ3：2-[5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-フリル]エタノール
メチル5-クロロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-フロアート(2.

10

20

30

40

50

0.48 g、8.804 mmol) 含有エーテル (7.931 mL) 中の溶液に、0℃、アルゴン下で、1.0 M テトラヒドロアルミン酸リチウム含有 THF (26.50 mL、26.50 mmol) を添加した。反応物を3時間にわたって室温で攪拌した。次いで、反応物を0℃に冷却し、水及び1 N HCl でクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc で (2×) 抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH 含有 DCM、UV 及び KMnO₄ 染色を用いる TLC によってモニター) によって精製して、生成物 1.009 g (65%) を茶色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.14 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H); LCMS (AA): (M-OH) 159.0

【0326】

ステップ4: 2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロ-3-フルアルデヒド

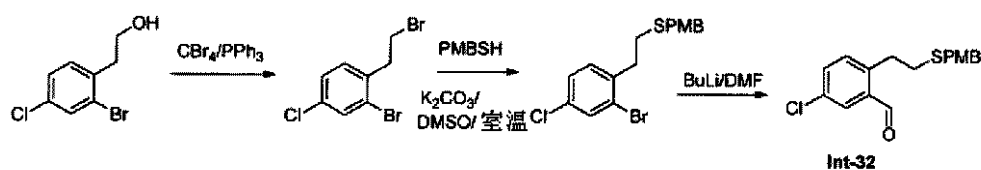
2-[5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-フリル]エタノール (0.796 g、4.51 mmol) 含有 DCM (167 mL) 溶液に、室温で MnO₂ (3.92 g、45.1 mmol) を添加し、その混合物を2時間にわたって攪拌した。MnO₂ (3.92 g、45.1 mmol) を添加し、その混合物を室温で2.5時間にわたって攪拌した。その混合物を、セライトのパッドで濾過し、濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を500 mL 丸底フラスコに移し、溶媒の体積を、約100 mL が残留するまで減少させて、5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-フルアルデヒドの溶液を得た。LCMS (AA): (M+H) 175.0/177.0

この5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-フルアルデヒドの溶液に、1H-イミダゾール (0.614 g、9.01 mmol) を、続いて、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.02 g、6.76 mmol) を添加した。生じた混合物を室温、アルゴン下で数分間にわたって攪拌し、次いで、冷蔵庫内で17時間保存した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で (2×) 抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロ-3-フルアルデヒド 513 mg (39%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.85 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.03 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 289.1/291.1

【0327】

実施例19: 5-クロロ-2-{2-[(4-メトキシベンジル)スルファニル]エチル}ベンズアルデヒド Int-32

【化85】



ステップ1: 2-ブromo-1-(2-ブromoエチル)-4-クロロベンゼン

2-(2-ブromo-4-クロロフェニル)エタノール (1.97 g、8.36 mmol) 及び四臭化炭素 (3.61 g、10.9 mmol) を DCM (30.0 mL、468 mmol) 中に溶解させ、次いで、室温でトリフェニルホスフィン (3.29 g、12.5

10

20

30

40

50

mmol) を添加した。反応物を室温で2時間にわたって攪拌した。反応混合物に、攪拌しながらヘキサン100mLを添加し、その時点で、沈澱物が形成し、これを、濾過によって除去した。濾液を濃縮し、フラッシュカラム(80gカラム、溶離液は100%ヘキサン)によって精製して、標題化合物1.92g(77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 – 7.41 (s, 1H), 7.23 – 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0328】

ステップ2: 2-ブロモ-4-クロロ-1-{2-[(4-メトキシベンジル) スルファニル] エチル} ベンゼン4-({ [2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル) エチル] スルファニル} メチル) フェニルメチルエーテル

2-ブロモ-1-(2-ブロモエチル)-4-クロロベンゼン(2.47g、8.28mmol) 及び p-メトキシ-α-トルエンチオール(1.3262mL、9.5190mmol) 含有ジメチルスルホキシド(6.00mL、84.5mmol) 溶液に、炭酸カリウム(2.2880g、16.555mmol) を添加し、反応物を室温で72時間にわたって攪拌した。反応物を、水40mLに注ぐことによってクエンチし、層を分離し、水層をDCM15mLで2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュカラム(80g、溶離液は15分間にわたる0~15%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物1.95g(64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.93 – 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.65 – 2.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0329】

ステップ3: 5-クロロ-2-{2-[(4-メトキシベンジル) スルファニル] エチル} ベンズアルデヒド

2-ブロモ-4-クロロ-1-{2-[(4-メトキシベンジル) スルファニル] エチル} ベンゼン4-({ [2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル) エチル] スルファニル} メチル) フェニルメチルエーテル(1.102g、2.964mmol) 含有THF(40.0mL、493mmol) 溶液を-78℃に冷却した。2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(2.016mL、5.040mmol) を添加し、その混合物を-78℃で10分間にわたって攪拌した。次いで、DMF(1.148mL、14.82mmol) を添加し、その混合物を-78℃で5分間にわたって攪拌した。その混合物を10分かけて室温に加温し、次いで、その溶液をブライン30mLに注ぎ入れた。層を分離し、水層をEtOAc40mLで3回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー処理して(溶離液はヘキサン/EtOAc=3/1)、標題化合物0.4572g(48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.17 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.84 – 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0330】

実施例20: 2-(トリフルオロメチル)-5-{2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] エチル} -1, 3-チアゾール-4-カルボアルデヒド Int-33

COC(=O)C(=O)C(Br)C(=O)OC
 $\xrightarrow[\text{還流}]{\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2, \text{MeOH}}$
COC(=O)c1c(C(=O)OC)sc(COCCSi(C)(C)C)n1
 $\xrightarrow[\text{b.) TIPSCI}]{\text{a.) NaBH}_4/\text{MeOH}}$
COC(=O)c1c(COCCSi(C)(C)C)sc(CO)cn1
 $\xrightarrow{\text{LAH/THF}}$
COC(=O)c1c(COCCSi(C)(C)C)sc(CO)cn1
 $\xrightarrow{\text{TBSCl}}$
COC(=O)c1c(COCCSi(C)(C)C)sc(COSi(C)(C)C)cn1
 $\xrightarrow[\text{I}_2 / -78^\circ\text{C}]{\text{BuLi/THF}}$
COC(=O)c1c(COCCSi(C)(C)C)sc(COSi(C)(C)C)c(I)n1
 $\xrightarrow[\text{2.) 1\%HCl}]{\text{1.) TMSF}_3\text{CuCl, KOBu-t, 1, 1-O-フェナントロリン}}$
FC(F)(F)c1c(COCCSi(C)(C)C)sc(COSi(C)(C)C)c(C=O)n1
 $\xrightarrow{\text{MnO}_2}$
FC(F)(F)c1c(COCCSi(C)(C)C)sc(COSi(C)(C)C)c(C=O)n1

Int-33

ジメチル 3-プロモ-2-オキソペンタンジオアート (7.52 g, 29.7 mmol) 含有メタノール (100 mL, 2000 mmol) 溶液に、メタンチオアミド (2.72 g, 44.6 mmol) を添加した。反応物を還流状態で 2 時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで、残渣に THF 25 mL を添加した。その溶液に、攪拌しながらヘキサン 40 mL を添加し、その時点で、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュカラム (80 g、溶離液は 20 分間にわたる 30~90% の EtOAc 含有ヘキサンであった) によって精製して、標題化合物 4.18 g (65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.73 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。

メチル 5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート (1. 45 g、7. 75 mmol) 及び 2, 6-ルチジン (1. 347 mL、11. 63 mmol) 含有 DCM (60. 0 mL、936 mmol) の 0℃ 溶液に、トリイソプロピルシリルトリフラート (2. 293 mL、8. 531 mmol) を添加し、その混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (50 mL) の添加によってクエンチし、次いで、生じた混合物を DCM (70 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液は 0~50% の EtOAc 含有ヘキサンであった) によって精製して、標題化合物 1. 553 g (51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 66 (s, 1H), 3. 96 (s, 3H), 3. 95 (t, 2H), 3. 57 – 3. 52 (t, 2H)。

メチル 5-〔2-〔(トリイソプロピルシリル)オキシ〕エチル〕-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート (1.70 g、4.95 mmol) 含有 THF (60.0 mL、7.40 E2 mmol) 溶液に、テトラヒドロアルミン酸リチウム (0.2817 g、7.422 mmol) を 0℃ で緩徐に添加した。反応物を 0℃ で 30 分間にわたって攪拌し、次いで、攪拌しながら 2 時間にわたって室温に加温した。その溶液を、攪拌しながら水 80 mL と酢酸 5 mL との混合物に緩徐に注いだ。層を分離し、水層を EtOAc 70

mlで3回抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュカラム（40g、溶離液は0～90%のEtOAc含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物（0.8090g、52%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.62（s, 1H）, 3.95（m, J = 10.1, 4.2 Hz, 5H）, 3.51（t, J = 5.6 Hz, 2H）, 1.08 – 0.94（m, 21H）。

【0333】

ステップ4：4-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-5-
{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1, 3-チアゾール

丸底フラスコに、（5-（{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1, 3-チアゾール-4-イル）メタノール（0.8090g、2.564mmol）、1H-イミダゾール（0.5236g、7.691mmol）、DCM60ml、及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド（0.6183g、4.102mmol）を添加した。生じた反応混合物を、室温で4時間にわたって攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc中に懸濁させた。その混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー処理して（40gカラム、0～30%のEtOAc含有ヘキサン）、標題化合物0.8043g（73%）を油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.48（s, 1H）, 4.74（s, 2H）, 3.80（t, J = 6.2 Hz, 2H）, 3.04（t, J = 6.2 Hz, 2H）, 0.98 – 0.93（m, 21H）, 0.81（s, 9H）, 0.00（s, 6H）。

【0334】

ステップ5：4-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-2-
ヨード-5-（{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1, 3-チアゾール

4-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-5-（{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1, 3-チアゾール（0.4320g、1.005mmol）含有THF（20.0mL、246mmol）溶液を-78℃に冷却した。2.50Mのn-BuLi（1.206mL、3.015mmol）含有ヘキサンを、続いて、ヨウ素（0.3316g、1.307mmol）含有THF2ml溶液を添加し、反応物を30分間にわたって-78℃で攪拌した。反応物に、酢酸（0.1811g、3.015mmol）含有THF1ml溶液を添加し、次いで、溶媒を真空中で除去した。残渣をフラッシュカラム（24gカラム、溶離液は0～10%のEtOAc含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物0.4210g（75%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 4.70（s, 2H）, 3.76（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 3.02（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 1.00 – 0.95（m, 21H）, 0.81（s, 9H）, -0.00（s, 6H）。

【0335】

ステップ6：[2-（トリフルオロメチル）-5-（{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1, 3-チアゾール-4-イル）メタノール

カリウムtert-ブトキシド（0.4258g、3.794mmol）、o-フェナントロリン（0.6837g、3.794mmol）及び一塩化銅（0.3756g、3.794mmol）を、ヒートガンによって乾燥させた100mlフラスコに添加した。フラスコを、ゴムストッパーで密閉し、真空でバージし、次いで、アルゴンを逆充填した。フラスコにDMF（8.00mL、103mmol）を添加し、その混合物を室温で30分間にわたって攪拌し、その時点で、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（0.5929mL、3.794mmol）を添加し、反応物を30分間にわたって室温で攪拌した。次に、その混合物に、4-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-2-ヨード-5-（{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1

、3-チアゾール(0.4217g、0.7588mmol)含有DMF 2ml溶液を添加し、反応物を50℃で1時間にわたって攪拌した。反応物を水100mlに注ぎ入れ、層を分離し、水層をDCM 50mlで3回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。生じた残渣を1% HClメタノール溶液30ml中で溶解させ、反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。次いで、その溶液を飽和NaCl 60mlに注ぎ入れ、層を分離し、水層をDCM 40mlで3回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、生じた残渣をフラッシュカラム(24gカラム、溶離液は0~20%のEtOAc含有ヘキサンであった)によって精製して、標題化合物0.1732g(60%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.04 - 0.84 (m, 21H)。LCMS (AA) M+1 384。

【0336】

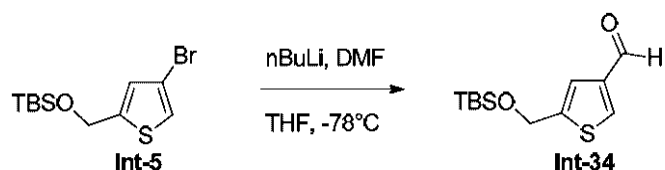
ステップ7: 2-(トリフルオロメチル)-5-{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1, 3-チアゾール-4-カルボアルデヒド

[2-(トリフルオロメチル)-5-{2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]エチル}-1, 3-チアゾール-4-イル]メタノール(0.2297g、0.5989mmol)含有DCM(40.0mL、624mmol)溶液に、MnO₂(0.6248g、7.187mmol)を添加し、生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応が完了しなかったため、MnO₂(0.2083g、2.396mmol)を添加し、反応物をさらに8時間にわたって室温で攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物(137mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.11 (s, 1H), 3.89 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.06 - 0.93 (m, 21H)。

【0337】

実施例21: 5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)チオフェン-3-カルボアルデヒド Int-34

【化87】

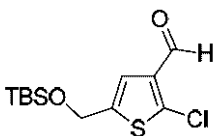
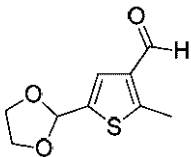


ヒートガン乾燥させた250mL丸底フラスコに、2.50M n-BuLi(8.590mL、21.48mmol)含有ヘキサン及びTHF(30.0mL、3.70E2mmol)を装入し、-78℃に冷却した。次に、Int-5(6.00g、19.5mmol)を添加し(未希釈)、その溶液を5分間にわたって-78℃で攪拌した。次いで、その混合物に、DMF(2.268mL、29.28mmol)を迅速に滴下添加し、反応物を10分間にわたって-78℃で攪拌した。反応物を、水(80mL)の添加によってクエンチし、EtOAc(80mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン中の溶液としてカラムに装填した。クロマトグラフィーを行って(220gカラム、溶離液は0~10%のEtOAc:ヘキサン)、1つのマイナーなピーク、次いで、メジャーな標題生成物ピークを得た。収量1.95g。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

【0338】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

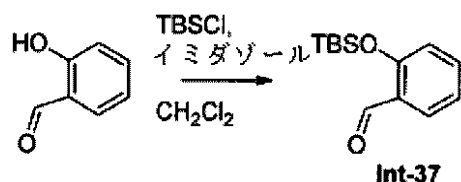
【表 1 2】

エン トリ ー	出発物質	生成物 (Int 番号)	NMR データ
1	Int-6	 Int-35	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.86 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.67 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。
2	Int-1	 Int-36	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.95 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)。

【0339】

実施例 22：2- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ベンズアルデヒド
Int-37

【化 8 8】



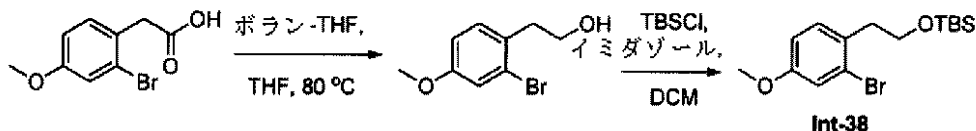
2-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.62 mL、24.6 mmol) 含有 DCM (30 mL、400 mmol) 溶液に、1H-イミダゾール (5.02 g、73.7 mmol) 及び tert-ブチルジメチルシリルクロリド (5.55 g、36.8 mmol) を添加した。次いで、濃厚なスラリーを終夜室温で攪拌した。水 (20 mL) でクエンチし、追加の DCM (40 mL) で希釈した。層を分離し、水層を DCM (それぞれ 40 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。乾燥装填のために、粗製残渣をセライト (50 mL) に吸着させた。クロマトグラフィー (80 g カラム、0~5% の EtOAc : ヘキサン) を行って、1つのメジャーなピークを得た。収量 5.2 g。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ

10.41 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)。

【0340】

実施例23：[2-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)エトキシ] (tert-ブチル)ジメチルシラン Int-38

【化89】



10

このシーケンスを、実施例11のステップ1において記載した様式と類似の様式で、出発物質として2-ブロモ-4-メトキシフェニル酢酸で開始して行った。¹H NMR

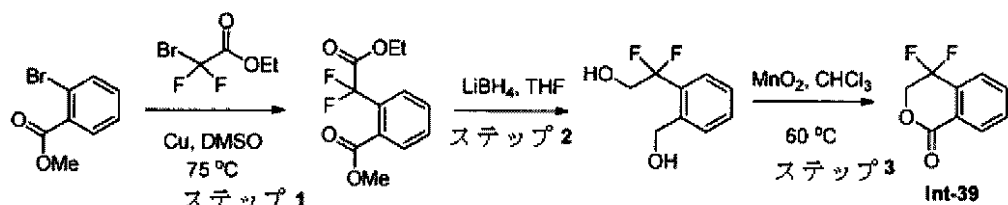
(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 5H), 2.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

20

【0341】

実施例24：4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン Int-39

【化90】



30

ステップ1：メチル2-(2-エトキシ-1,1-ジフルオロ-2-オキソエチル)ベンゾアート

2-ヨード安息香酸メチル (1.12 mL, 7.63 mmol) 含有ジメチルスルホキシド (33.4 mL, 4.70E2 mmol) 溶液に、室温でブロモジフルオロ酢酸エチル (1.475 mL, 11.45 mmol) を、続いて、活性化銅 (1.455 g, 22.90 mmol) を添加した。反応容器をアルゴンでパージした後に、反応物を75 °Cで14時間にわたって加熱した。室温に冷却した後に、反応物を1N KH₂PO₄ 溶液 (200 mL) の添加によってクエンチし、その混合物を30分間にわたって攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、EtOAc (600 mL) で希釈した。下方の水層は、青色の懸濁固体を含有し、上方の有機層は、黄色の懸濁固体を含有した。層を分離し、EtOAc 層 (黄色の固体を含有) を濾過した。濾液を水で2回かつブラインで1回洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をヘキサン中の溶液として、完全な溶解のために少量のDCMと共にカラムに装填した。クロマトグラフィー (80 g カラム, 35分かけて0~25%のEtOAc:ヘキサン) を行って、2つの非常にマイナーな副産物ピークを、次いで、メジャーな標題化合物ピークを得た。収量1.75 g。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H),

40

50

3.90 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0342】

ステップ2: 2, 2-ジフルオロ-2-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]エタノール。

メチル2-(2-エトキシ-1, 1-ジフルオロ-2-オキソエチル)ベンゾアート (1.75 g、6.78 mmol) 含有THF (79.2 mL、977 mmol) 溶液に、2.00 Mホウ水素化リチウム含有THF (10.2 mL、20.3 mmol) を添加し、その混合物を冷蔵庫 (約4℃) 内で終夜攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃ (30 mL) の添加によって慎重にクエンチした。次いで、反応混合物をEtOAc (80 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (それぞれ40 mL) で2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をDCM中の溶液として、カラムに装填した。クロマトグラフィー (40 gカラム、25分かけて0~50%のEtOAc:ヘキサン) を行って、1種のメジャーな化合物を得た。収量909 mg。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.10 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.07 (s, 1H)。LC/MS (FA): M+Na = 211。

10

【0343】

ステップ3: 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン 2, 2-ジフルオロ-2-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]エタノール (0.905 g、4.81 mmol) 含有クロロホルム (60.13 mL、751.6 mmol) 溶液に、室温でMnO₂ (5.284 g、60.78 mmol) を添加し、その混合物を18時間にわたって50℃で攪拌した。室温に冷却した後に、反応物を、セライトパッドで濾過し、残渣の固体をEtOAcで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物を得た。収量642 mg。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 10.7 Hz, 2H)。LC/MS (FA): M+H = 185。

20

30

【0344】

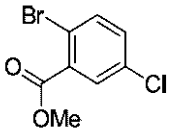
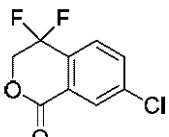
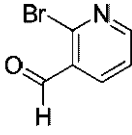
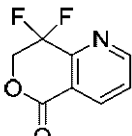
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した:

【表13-1】

エン トリ ー	出発物質	生成物 (I n t 番 号)	NMRデータ

40

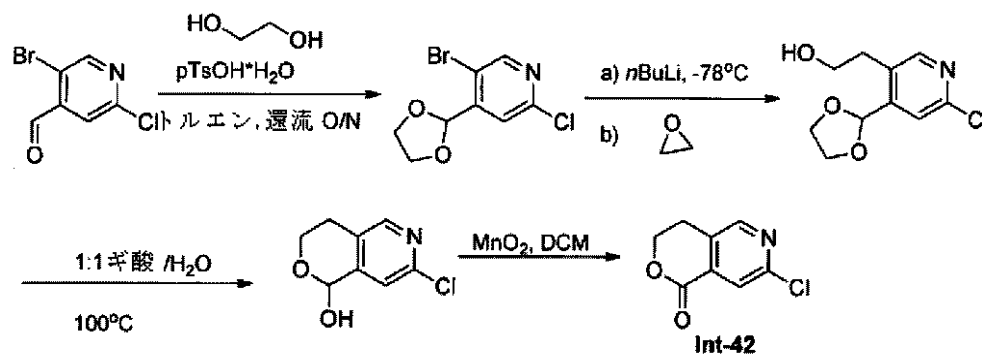
【表 1 3 - 2】

1		 Int-40	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 – 8.05 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 11.6 Hz, 2H)
2		 Int-41	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.03 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dq, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 1H), 4.80 (t, J = 11.0 Hz, 2H)

【0345】

実施例 25 : 7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-オン Int-42

【化 9 1】



ステップ 1 : 5-ブロモ-2-クロロ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン

5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルボキサルデヒド (5.235 g、23.75 mmol) 及び 1,2-エタンジオール (6.62 mL、119 mmol) 含有トルエ

10

20

30

40

50

ン (36.0 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.226 g、1.19 mmol) を添加した。反応フラスコに、Dean-Starkトラップ (還流凝縮器が装着されている) を装着し、反応混合物を、還流状態で、アルゴン下で17時間にわたって攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、分液漏斗に移した。その混合物を飽和NaHCO₃ (2×) 及びブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。暗茶色の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~15%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、生成物6.00 g (96%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 4H); LCMS: (AA) M+1 264.0/266.0

10

【0346】

ステップ2: 2-[6-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

5-ブロモ-2-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (5.60 g、21.2 mmol) をアルゴン下でTHF (35.29 mL) 中に溶解させて、生じた黄色の溶液を-78℃に冷却した。内部温度を-70℃未満に維持しながら、その混合物に、2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン (11.85 mL、29.64 mmol) を滴下添加した。生じた茶色の混合物を1時間にわたって-78℃で攪拌し、その時点で、シリンジによって2.50 M酸化エチレン含有THF (12.70 mL、31.76 mmol) を滴下添加した。反応物を5分間にわたって攪拌し、次いで、温度を-70℃未満に維持しながら、三フッ化ホウ素エーテラート (4.829 mL、38.11 mmol) を滴下添加した。反応物を-78℃で1時間にわたって攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃ (26 mL) 及びブライン (26 mL) の添加によってクエンチし、反応物を室温に加温した。層を分離し、水層をEtOAcで (2×) 抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。黄色の油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~100%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物0.973 g (20%) をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 4H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS: (AA) M+1 230.0/232.0.

20

30

【0347】

ステップ3: 7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ [4,3-c]ピリジン-1-オール

2-[6-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール (972.0 mg、4.232 mmol) 含有ギ酸 (14.53 mL、385.1 mmol) 及び水 (14.49 mL、804.1 mmol) の溶液を100℃で3時間にわたって攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、分液漏斗に移し、飽和NaHCO₃ (2×) 及びブラインで洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製標題化合物719 mg (82%) をベージュ色の固体として得、これを、精製せずに次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 2H); LCMS: (AA) M+1 186.1/188.1

40

【0348】

ステップ4: 7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ [4,3-c]ピリジン-1

50

ーオン

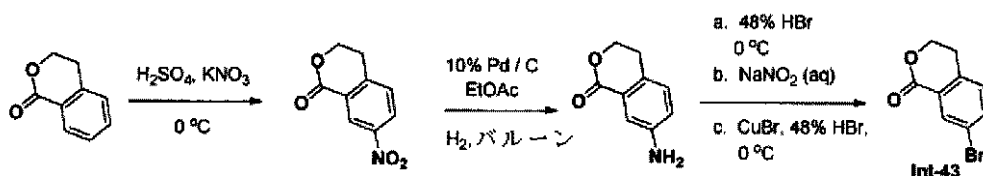
7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4, 3-c]ピリジン-1-オール (708.0 mg, 3.814 mmol) 含有DCM (141.3 mL) 溶液に、MnO₂ (3.32 g, 38.1 mmol) を添加し、その混合物を室温で23時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトのパッドで濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物572 mg (82%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 – 8.58 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H); LCMS: (AA) M+1 184.0/186.0

10

【0349】

実施例26: 7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン Int-43

【化92】



20

ステップ1: 7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン

三口1 L 丸底フラスコに、18.4 M 硫酸含有水 (55.6 mL, 1020 mmol) を装入し、0°C に冷却した。内部温度を+5°C 未満に維持しながら、イソクロマン-1-オン (20.00 g, 135.0 mmol) を30分かけて滴下添加した。内部温度を0°C 以下に維持しながら、硝酸カリウム (13.8 g, 136 mmol) 含有18.4 M 硫酸含有水溶液 (77.8 mL, 1430 mmol) を100分かけて滴下添加した。その混合物を室温に加温し、氷及び水に注いで、白色の沈澱物を得た。この不均一な混合物を室温で攪拌し、次いで、白色の固体生成物を、真空濾過によって単離した。濾過ケーキを、真空吸引することによって週末にかけて乾燥させ、次いで、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色の固体として得た、18 g (70%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 – 8.19 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 2H)。

30

【0350】

ステップ2: 7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン

1 L 丸底フラスコに、7-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン (12.24 g, 63.37 mmol) 及びEtOAc (250 mL) を装入した。この溶液に、炭素上の10%パラジウム (1.00 g) を添加し、反応混合物を水素のバルーン圧力で18時間にわたって攪拌した。その混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体を得、これをそのまま、次のステップで使用した。

40

【0351】

ステップ3: 7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン

1 L 丸底フラスコに、7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン (13.40 g, 82.12 mmol) 及び8.90 M 臭化水素酸水 (134 mL, 1190 mmol) を装入し、生じた混合物を氷浴中で冷却した。この白色の懸濁液に、内部温度を+5°C 未満に維持しながら、亜硝酸ナトリウム (5.66 g, 82.1 mmol) を含む約2 mL の氷冷水溶液を滴下添加した。別のフラスコ内で、臭化銅 (I) (11.8 g, 82.1 mmol) 及び8.90 M 臭化水素酸水 (26.8 mL, 238 mmol) を合わせ、氷浴中で冷却し、その時点で、この溶液を、第1の溶液に迅速に添加した。

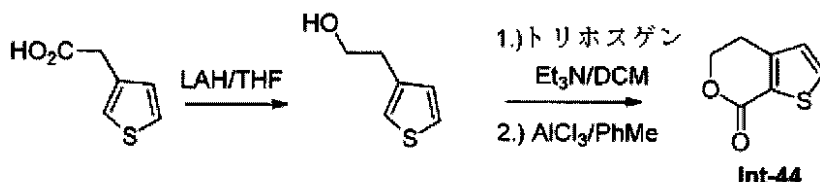
50

反応混合物を室温に加温し、次いで、水約 1 L を添加した。生じた褐色の沈澱物を、真空濾過によって単離し、真空下で終夜乾燥させた。次いで、固体に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーを行い、淡茶色固体 12.91 g (69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 4.61 – 4.44 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 2H)。

【0352】

実施例 27: 4, 5-ジヒドロ-7H-チエノ[2, 3-c]ピラン-7-オン Int-44

【化93】



ステップ 1: 2-(3-チエニル)エタノール

チオフエン-3-酢酸 (4.982 g, 35.04 mmol) 含有 THF (120 mL、1500 mmol) 溶液を 0 °C に冷却し、テトラヒドロアルミン酸リチウム (1.596 g, 42.05 mmol) を 15 分かけて緩徐に添加した。反応物を室温に加温し、2 時間にわたって攪拌した。反応物を、水 (5 mL) 及び EtOAc (10 mL) の添加によってクエンチした。その混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc 30 mL で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (3.59 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71 (s, 1H)。

【0353】

ステップ 2: 4, 5-ジヒドロ-7H-チエノ[2, 3-c]ピラン-7-オン

2-(3-チエニル)エタノール (2.18 g, 17.0 mmol) 含有 DCM (60.0 mL、936 mmol) 溶液を 0 °C に冷却し、次いで、トリホスゲン (3.2801 g, 11.054 mmol) を添加し、反応物を 15 分間にわたって 0 °C で攪拌した。その溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.4431 mL、25.508 mmol) を 15 分かけて滴下添加し、生じた混合物を室温に加温し、1 時間にわたって攪拌した。その溶液を、1 N HCl 溶液 80 mL に注ぎ入れ、層を分離し、水層を DCM 60 mL で 2 回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗製中間体クロロホルマー (3.18 g) を得、これを、トルエン (50.0 mL、469 mmol) 中に溶解させて、0 °C に冷却した。この溶液に、0 °C で三塩化アルミニウム (3.4013 g、25.508 mmol) を添加し、生じた混合物を室温に加温し、1 時間にわたって攪拌した。反応物を、酒石酸カリウム四水和物 (28.796 g、102.03 mmol) 含有水 150 mL の溶液の添加によりクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc 60 mL で 3 回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム (80 g カラム、溶離液は 0 ~ 70 % の EtOAc であった) によって精製して、標題化合物を茶色の固体 (1.124 g、43%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。

【0354】

10

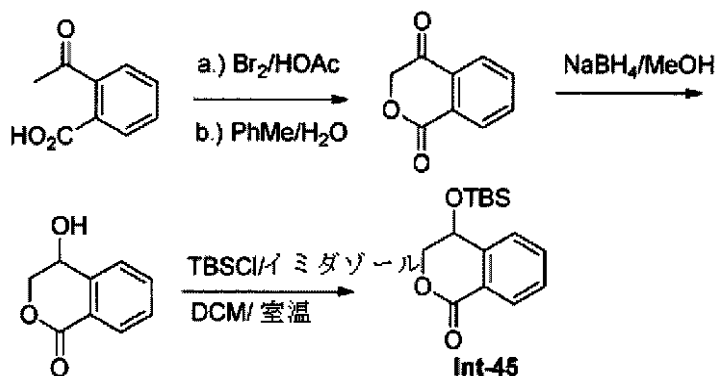
20

30

40

50

実施例 28：4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン Int-45
【化 9 4】



10

ステップ 1：1H-イソクロメン-1, 4 (3H) -ジオン

2-アセチル安息香酸 (8.458 g、51.52 mmol) 含有酢酸 (50.0 mL、879 mmol) 溶液に、30 mL の 33% HBr 含有酢酸を添加した。次に、その溶液に、臭素 (8.646 g、54.10 mmol) を添加し、攪拌しながら、反応物を 30 分間にわたって 40 °C に加熱した。反応混合物を水 300 mL に注ぎ入れ、層を分離し、水層を DCM 100 mL で 3 回抽出した。有機層を合わせ、真空中で濃縮して、粗製中間体を得、これを、酢酸 25 mL、トルエン 130 mL、及び水 30 mL 中に溶解させた。生じた混合物を還流状態で終夜攪拌した。反応物を室温に冷却し、層を分離した。有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム (120 g カラム、溶離液は 0~55% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 5.24 g (63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.36 – 8.28 (m, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 1H), 7.95 – 7.79 (m, 2H), 5.16 (s, 2H)。

20

【0355】

ステップ 2：4-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン

1H-イソクロメン-1, 4 (3H) -ジオン (3.05 g、18.8 mmol) 含有メタノール (60.0 mL、1480 mmol) 溶液を 0 °C に冷却し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (1.067 g、28.22 mmol) を添加した。反応物を室温に加熱し、60 分間にわたって攪拌した。その混合物を水 200 mL に注ぎ入れ、層を分離し、水層を DCM 60 mL で 3 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 2.69 g (87%) を得た。LCMS (AA) M+1 165

30

【0356】

ステップ 3：4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン

丸底フラスコに、4-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-オン (0.3052 g、1.859 mmol)、1H-イミダゾール (0.5063 g、7.437 mmol)、DCM 60 mL、及び tert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.8406 g、5.578 mmol) を添加した。生じた反応混合物を室温で 4 時間にわたって攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc 中に懸濁させた。その混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー処理し (溶離液は 100% ヘキサン)、標題化合物 (0.5812 g、90%) を油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.97 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.8, 4.4

40

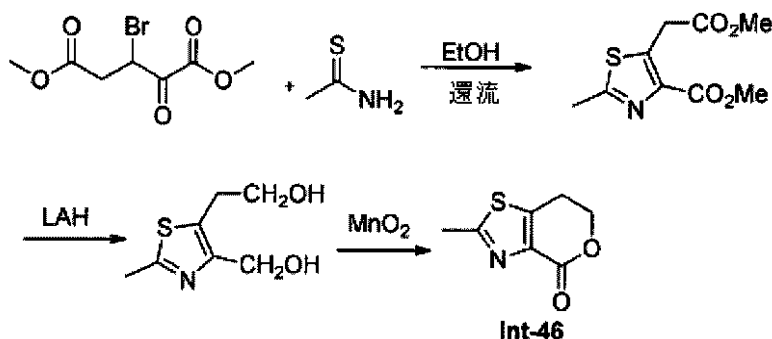
50

H z, 1 H), 4.18 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.07 (d, J = 8.8 Hz, 6 H)。

【0357】

実施例 29：2-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[3,4-d][1,3]チアゾール-4-オン Int-46

【化95】



10

ステップ1：メチル5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシラート

20

メチル3-ブロモ-2-オキソペンタンジオアート(23 g、73 mmol)含有メタノール(250.0 mL、6172 mmol)溶液に、エタンチオアミド(10.65 g、141.8 mmol)を添加した。その混合物を還流状態で2時間にわたって攪拌し、次いで、室温に冷却した。揮発性物質を真空中で除去し、攪拌しながら、残渣をTHF 25 mL及びヘキサン40 mL中に懸濁させた。固体(エタンチオアミド)を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュカラム(120 gカラム、溶離液は0~70%のEtOAc含有ヘキサンであった)によって精製して、標題化合物10.01 g(60%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.27 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H)。

30

【0358】

ステップ2：2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

エチル5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシラート(1.79 g、7.81 mmol)含有THF(50.0 mL、616 mmol)溶液に、テトラヒドロアルミン酸リチウム(0.5927 g、15.62 mmol)を添加し、その混合物を20分間にわたって攪拌した。反応物を水2 mLの添加によってクエンチし、固体を濾過し、濾過ケーキをメタノール30 mLで洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュカラム(40 gカラム、溶離液は0~20%のメタノール含有EtOAc)によって精製して、標題化合物0.7121 g(53%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.61 (s, 2H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H)。

40

【0359】

ステップ3：2-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[3,4-d][1,3]チアゾール-4-オン

2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(0.09262 g、0.5346 mmol)含有DCM(10.0 mL、156 mmol)溶液に、MnO₂(1.859 g、21.39 mmol)を添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、フラッシュカラム(24 g

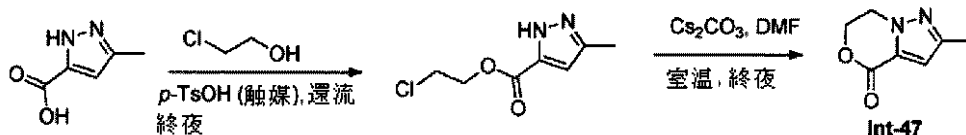
50

カラム、溶離液は0～60%のEtOAc含有ヘキサンであった)によって精製して、標題化合物0.0244g(27%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)。

【0360】

実施例30: 2-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-4-オン Int-47

【化96】



10

ステップ1: 2-クロロエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート
3-メチル-5-ピラゾールカルボン酸(1.00g, 7.93mmol)含有2-クロロエタノール(7.97mL)溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(603mg、3.17mmol)を添加し、攪拌しながら反応混合物を終夜115℃に加熱した。その混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣をEtOAc及び飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～80%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題生成物728mg(49%)を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.56 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); LCMS (FA): m/z = 189.0 (M+H)。

20

【0361】

ステップ2: 2-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-4-オン

2-クロロエチル5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(690mg、3.66mmol)含有DMF(2.34mL)溶液に、Cs₂CO₃(1.79g、5.49mmol)を添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～100%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題生成物299mg(54%)を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.77 (s, 1H), 4.71 – 4.66 (m, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (FA): m/z = 153.1 (M+H)。

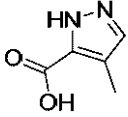
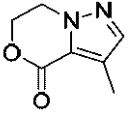
30

【0362】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した:

40

【表 1 4】

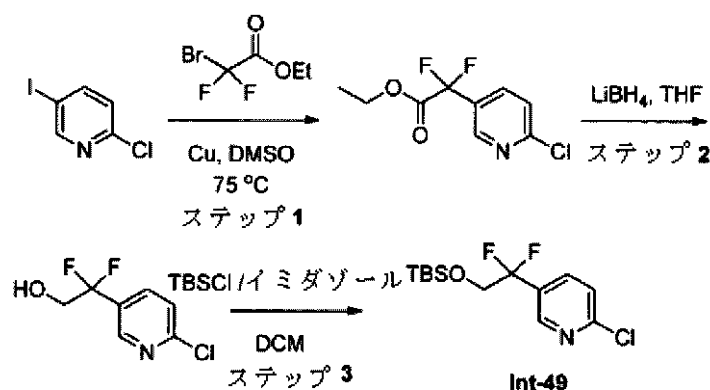
出発物質	生成物 (I n t 番号)	NMR データ
	 I n t - 4 8	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 (s, 1 H), 4.70-4.60 (m, 1 H), 4.40-4.30 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H)。

10

【0363】

実施例 31：5-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1,1-ジフルオロエチル)-2-クロロピリジン I n t - 4 9

【化 9 7】



20

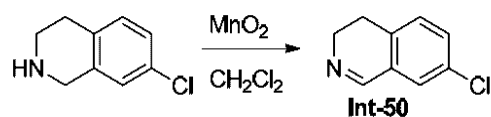
30

ステップ 1 及び 2 を、実施例 24、ステップ 1 及び 2 において記載した様式と類似の様式で行った。ステップ 3 を、実施例 4、ステップ 2 において記載した様式と類似の様式で行った。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 3.98 (t, $J = 11.8$ Hz, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H)。

【0364】

実施例 32：7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン I n t - 5 0

【化 9 8】



40

7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (1.15 g、6.86 mmol) 含有 DCM (70.0 mL、1090 mmol) 溶液に、室温で MnO_2 (5.96 g、68.6 mmol) を添加し、その混合物を 16 時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体を DCM で複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g、50% の EtOAc 含有 DCM で溶離、流速 50 mL/分) によって精製して、標題化合物 915 mg を無

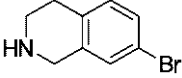
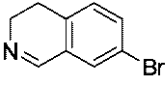
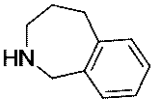
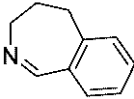
50

色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 2H)。

【0365】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

【表15】

出発物質	生成物 (Int番号)	NMRデータ
	 Int-51	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.30 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 2H), 2.80 – 2.64 (m, 2H)。
	 Int-52	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.52 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H)。

【0366】

実施例33：rac-4- {1-フェニル-1- [(トリメチルシリル) オキシ] エチル} -2-フルアルデヒド Int-53

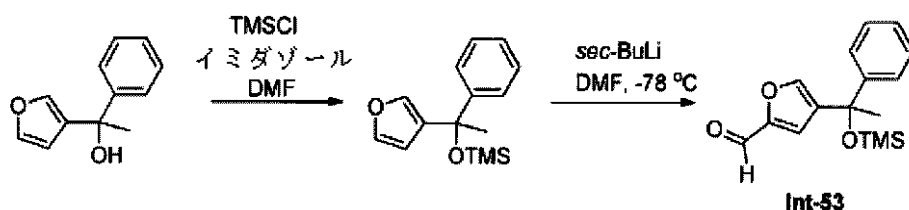
10

20

30

40

【化 9 9】



ステップ 1 : rac-1-(3-フリル)-1-フェニルエトキシ] (トリメチル) シラン。

1-(3-フリル)-1-フェニルエタノール (1.53 g、8.13 mmol) を DMF (8.62 mL) 中に溶解させて、その溶液を 0 °C に冷却した。イミダゾール (1.66 g、24.4 mmol) 及び TMSCl (1.55 mL、12.2 mmol) を添加した。反応物を室温に加温し、1 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題生成物 2.11 g (99%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.22 – 6.16 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 0.04 (s, 9H)。

【0367】

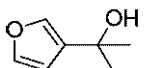
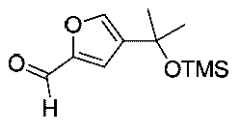
ステップ 2 : rac-4-{1-フェニル-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-2-フルアルデヒド。

[1-(3-フリル)-1-フェニルエトキシ] (トリメチル) シラン (1.32 g、5.07 mmol) を THF (23.3 mL) 中に溶解させて、次いで、-78 °C で冷却した。その溶液に、-78 °C で 1.40 M の sec-BuLi 含有シクロヘキサン (4.71 mL、6.59 mmol) を添加した。30 分後に、その溶液に、DMF (1.18 mL、15.2 mmol) を添加し、生じた混合物を 10 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチし、室温に加温し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~10% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.02 g (70%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.56 (s, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.04 – 7.02 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.04 (s, 9H)。

【0368】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

【表 16-1】

出発物質	生成物 / Int - 番号	特性決定データ
	 Int-54	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 1.56 (s, 6H), 0.10 (s,

10

【表 16-2】

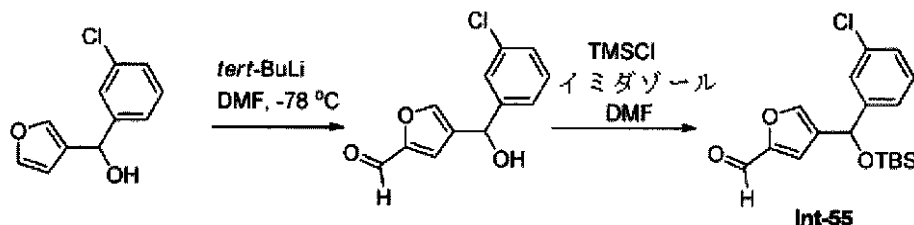
		9H)。 $^1\text{H NMR}$

20

【0369】

実施例 34: rac-4- [{tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ] (3-クロロフェニル) メチル] -2-フルアルデヒド Int-55

【化 100】



30

ステップ 1: rac-4- [(3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -2-フルアルデヒド。

rac- (3-クロロフェニル) (3-フリル) メタノール (2.00 g、9.58 mmol) 含有 Et_2O (40.0 mL) 溶液に、 -78°C で 1.70 M の tert-BuLi 含有ペンタン (14.1 mL、24.0 mmol) を添加した。 -78°C で 30 分間にわたって攪拌した後、その混合物に、DMF (1.11 mL、14.4 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を 0°C に加温し、1 時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液に室温で注ぎ入れ、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 10% ~ 30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 862 mg (38%) を淡黄色油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.58 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.57 - 2.38 (br s, 1H)。

40

【0370】

ステップ 2: rac-4- [{tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ] (3-

50

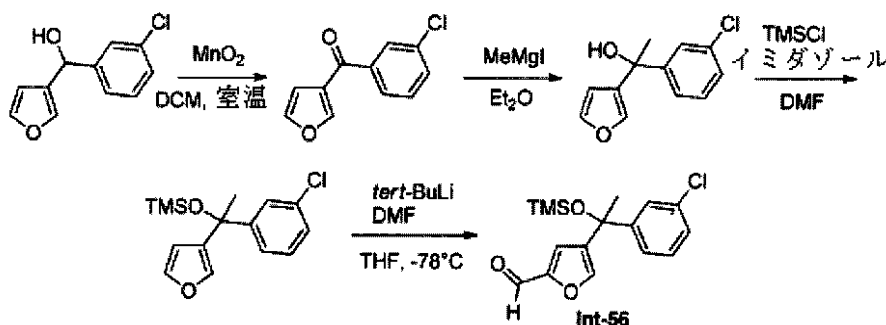
クロロフェニル) メチル] - 2 - フルアルデヒド。

rac-4-[(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-フルアルデヒド (550 mg、2.32 mmol) 含有 DMF (10.0 mL) 溶液に、室温でイミダゾール (396 mg、5.81 mmol) 及び TBSCl (420 mg、2.78 mmol) を添加した。一晩経過した後に、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。抽出物を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~10% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 478 mg (59%) を淡黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.57 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)。

【0371】

実施例 35: rac-4-{1-(3-クロロフェニル)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-2-フルアルデヒド Int-56

【化101】



ステップ 1: (3-クロロフェニル)(3-フリル)メタノール。

rac-(3-クロロフェニル)(3-フリル)メタノール (1.81 g、8.68 mmol) 含有 DCM (30.0 mL) 溶液に、室温で MnO₂ (11.3 g、130 mmol) を添加した。終夜攪拌した後に、反応混合物を、セライトパッドで濾過し、DCM で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.60 g (90%) を白色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (dd, J = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H)。

【0372】

ステップ 2: rac-1-(3-クロロフェニル)-1-(3-フリル)エタノール。

(3-クロロフェニル)(3-フリル)メタノール (1.60 g、7.74 mmol) 含有 Et₂O (30 mL) 溶液に、0℃で 3.0 M の MeMgI 含有 Et₂O (3.87 mL、11.6 mmol) を添加した。0℃で 1 時間にわたって攪拌した後に、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液に室温で注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 10%~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.48 g (86%) を淡赤色の油として得た。¹H NMR (400

MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.35 – 6.24 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (br s, 1H), 1.85 (s, 3H)。

【0373】

ステップ3: rac-[1-(3-クロロフェニル)-1-(3-フリル)エトキシ] (トリメチル) シラン。

rac-1-(3-クロロフェニル)-1-(3-フリル)エタノール (1.48 g、6.65 mmol) 含有DMF (20.0 mL) 溶液に、室温でイミダゾール (1.13 g、16.6 mmol) 及びTMSCl (1.01 mL、7.98 mmol) を添加した。終夜攪拌した後に、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液に室温で注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は100%ヘキサン) によって精製して、標題化合物1.65 g (84%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 6.20 – 6.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 0.05 (s, 9H)。

【0374】

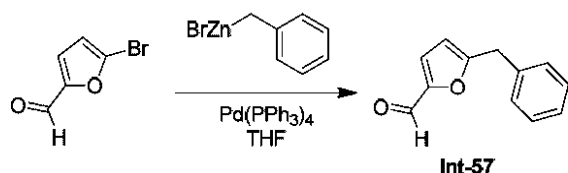
ステップ4: rac-4-{1-(3-クロロフェニル)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-2-フルアルデヒド。

rac-[1-(3-クロロフェニル)-1-(3-フリル)エトキシ] (トリメチル) シラン (1.64 g、5.56 mmol) 含有Et₂O (20.0 mL) 溶液に、-78℃で1.70 Mのtert-BuLi含有ペンタン (4.91 mL、8.34 mmol) を添加した。-78℃で30分間にわたって攪拌した後に、その混合物に、DMF (0.65 mL、8.34 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を0℃に加温し、1時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液に室温で注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物549 mg (31%) を淡黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.58 (s, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.06 (s, 9H)。

【0375】

実施例36: 5-ベンジル-2-フルアルデヒド Int-57

【化102】



ステップ1: 5-ベンジル-2-フルアルデヒド。

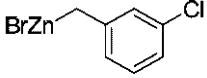
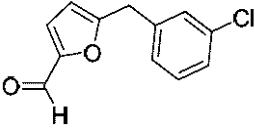
5-ブロモ-2-フルアルデヒド (1.00 g、5.72 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (132 mg、0.11 mmol) 含有THF (35.7 mL) 溶液をアルゴンガスで脱気した。0.50 Mのベンジル亜鉛ブロミド含有THF (14.3 mL、7.14 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を、70℃で2時間にわたって攪拌した。その溶液を濃縮して、溶媒を除去し、EtOAcで希釈した。有機層を1M HCl、飽和NaHCO₃、及びブラインで洗浄した。生じた溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、次

いで、真空中で濃縮した。粗製物質を、I S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～30%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物554mg（52%）をオレンジ色の残渣として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.49（s, 1H）, 7.48（d, J = 3.5 Hz, 1H）, 7.38 – 7.31（m, 2H）, 7.32 – 7.22（m, 2H）, 7.22 – 7.13（m, 2H）, 4.12（s, 2H）。LCMS（FA）: m/z = 187.2（M+H）。

【0376】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から出発して開始した：

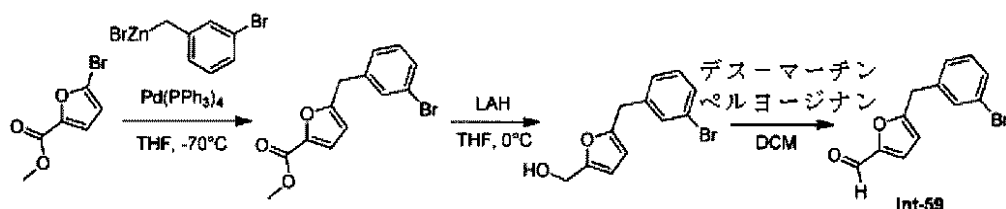
【表17】

グリニャール試薬	生成物 / I n t 番号	特性決定データ
	 I n t - 5 8	LCMS（FA）: m/z = 221.3（M+H）。

【0377】

実施例37：5-（3-プロモベンジル）-2-フルアルデヒド I n t - 5 9

【化103】



ステップ1：メチル5-（3-プロモベンジル）-2-フロアート。

マイクロ波反応管に、メチル5-ブロモフラン-2-カルボキシレート（775mg、3.78mmol）及びPd（PPh₃）₄（218mg、0.19mmol）を装入した。フラスコを密閉し、アルゴンで5分間にわたってパージし、次いで、THF（10.0mL）を反応容器に添加した。次いで、その溶液に、0.5Mの3-プロモベンジル亜鉛ブロミド含有THF（8.32mL、4.16mmol）を添加し、反応物を70℃で1日加熱した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、E t O A cで（×3）抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～30%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物0.60g（54%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 7.40 – 7.36（m, 2H）, 7.20 – 7.16（m, 2H）, 7.10（d, J = 3.4 Hz, 1H）, 6.11（d, J = 3.4 Hz, 1H）, 4.01（s, 2H）, 3.88（s, 3H）。

【0378】

ステップ2：[5-（3-プロモベンジル）-2-フリル]メタノール

丸底フラスコに、メチル5-（3-プロモベンジル）-2-フロアート（733mg、2.48mmol）含有THF（8.00mL）を添加し、0℃で冷却した。次いで、1.0Mのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有E t₂O（3.23mL、3.23mmol）

10

20

30

40

50

1) を緩徐に添加し、生じた混合物を 0℃で 2 時間にわたって攪拌した。水 1 mL を緩徐に添加して、反応混合物をクエンチし、次いで、固体 Na_2SO_4 を添加した。その混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。濾液を濃縮乾固し、さらに精製せずに、粗製標題化合物 610 mg を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 6.22 – 6.17 (m, 1H), 5.98 – 5.91 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 2H)。

【0379】

10

ステップ 3: 5-(3-ブロモベンジル)-2-フルアルデヒド

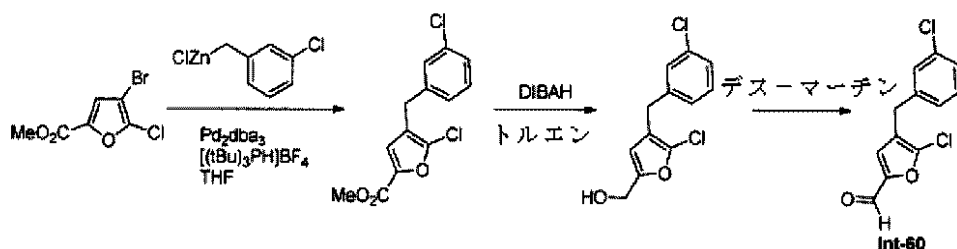
丸底フラスコ内に、粗製 [5-(3-ブロモベンジル)-2-フリル] メタノール (609 mg, 2.28 mmol) を溶解させた DCM (10.0 mL) を添加した。デスマーチンペルヨージナン (1.16 g, 2.74 mmol) を添加し、生じた反応混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。次いで、反応物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の添加によってクエンチし、DCM で (×3) 抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~50% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 167 mg (28%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.56 (s, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 6.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H)。

20

【0380】

実施例 38: 5-クロロ-4-(3-クロロベンジル)-2-フルアルデヒド Int-60

【化104】



30

ステップ 1: メチル 5-クロロ-4-(3-クロロベンジル)-2-フロアート。

メチル 4-ブロモ-5-クロロ-2-フロアート (1.20 g, 5.01 mmol) 含有 THF (20.0 mL) の溶液 (窒素ガスで脱気した) に、室温で $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (184 mg, 0.20 mmol) 及び トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (116 mg, 0.40 mmol) を添加した。室温で 10 分間にわたって攪拌した後に、その混合物に、0.5 M の塩化 3-クロロベンジル亜鉛含有 THF (15.0 mL, 7.52 mmol) を添加した。室温で 4 時間にわたって攪拌した後に、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 628 mg (44%) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)。

40

【0381】

ステップ 2: [5-クロロ-4-(3-クロロベンジル)-2-フリル] メタノール。

50

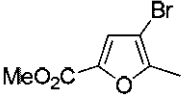
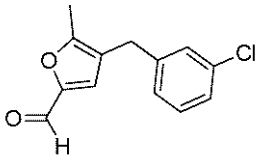
メチル 5-クロロ-4-(3-クロロベンジル)-2-フロアート (700 mg、2.46 mmol) 含有トルエン (10.0 mL) 溶液に、-78℃で 1.0 M の DIBAL-H 含有トルエン (6.14 mL、6.14 mmol) を添加した。-78℃で 30 分間にわたって攪拌した後に、反応混合物を飽和 Rochelle 塩水溶液に室温で注ぎ入れ、その混合物に EtOAc を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間にわたって激しく攪拌した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 528.2 mg (84%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.52 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.93 - 1.81 (br s, 1H)。

【0382】

ステップ 3: 5-クロロ-4-(3-クロロベンジル)-2-フルアルデヒド。

[5-クロロ-4-(3-クロロベンジル)-2-フリル] メタノール (510 mg、1.98 mmol) 含有 DCM (10.0 mL) 溶液に、室温で MnO₂ (2.59 g、29.8 mmol) を添加した。室温で終夜攪拌した後に、その混合物を、セライトパッドで濾過し、DCM で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 332 mg (66%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.51 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.78 (s, 2H)。

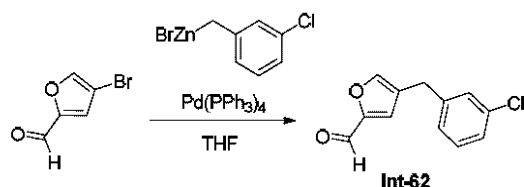
【表 18】

出発物質	生成物 / Int 番号	特性決定データ
	 Int-61	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.46 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (dt, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【0383】

実施例 39: 4-(3-クロロベンジル)-2-フルアルデヒド Int-62

【化105】



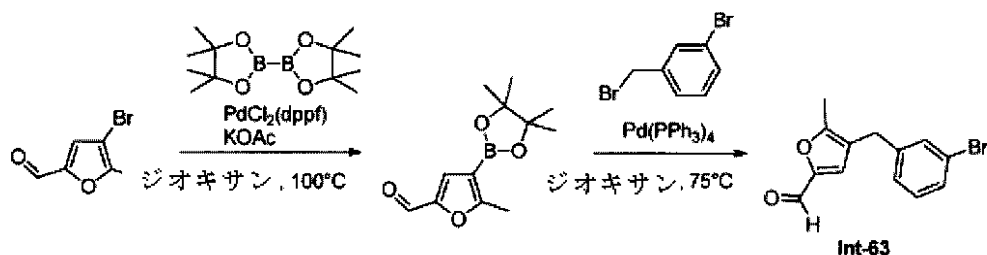
ステップ1：4-(3-クロロベンジル)-2-フルアルデヒド。

20 mLのマイクロ波容器に、4-ブロモ-2-フルアルデヒド (500 mg、2.86 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52.3 mg、0.06 mmol)、及びトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (33.2 mg、0.11 mmol) を装入した。その混合物に、THF (2.0 mL) を添加し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を5分間にわたって室温で攪拌した後、その混合物に、0.5 Mの塩化3-クロロベンジル亜鉛含有THF (7.43 mL、3.72 mmol) を添加し、次いで、生じた混合物を50℃で1時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させた後に、その混合物を、ガラスフリット漏斗で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液はヘキサン中の10%のEtOAc) によって精製して、標題化合物135 mg (20%) を得た。

【0384】

実施例40：4-(3-ブロモベンジル)-5-メチル-2-フルアルデヒド Int-63

【化106】



ステップ1：5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-フルアルデヒド。

4-ブロモ-5-メチル-2-フルアルデヒド (880 mg、4.66 mmol) 含有1,4-ジオキサン (15.0 mL) の溶液に、室温でビス(ピナコラト)ジボロン (1.54 g、6.05 mmol)、酢酸カリウム (1.37 g、13.9 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (192 mg、0.23 mmol) を添加した。100℃で終夜攪拌した後に、反応混合物を、室温で水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、次いで、その混合物に、活性炭を添加し、15分間にわたって室温で攪拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、粗製標題化合物1.94 gを得た。LCMS (FA) : m/z = 237.2 (M+H)。

【0385】

ステップ2：4-(3-ブロモベンジル)-5-メチル-2-フルアルデヒド。

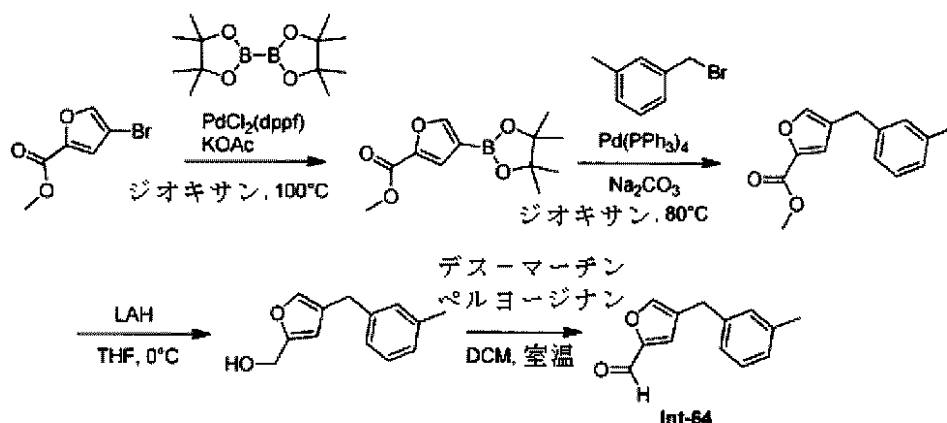
粗製5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-フルアルデヒド (1.09 g、4.66 mmol) 含有1,4-ジオキサン (40.0 mL) 及び水 (10.0 mL) の溶液に、室温で臭化3-ブロモベンジル (1.28 g、5.12 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (538 mg、0.47 mmol)、及び Na_2CO_3 (1.48 g、13.9 mmol) を添加し、75℃で終夜

攪拌した後に、反応混合物を室温で水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~20%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題生成物291mg（22%）を茶色油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.46（s, 1H）, 7.40 – 7.33（m, 1H）, 7.29（t, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.22 – 7.13（m, 1H）, 7.13 – 7.04（m, 1H）, 6.98（s, 1H）, 3.72（s, 2H）, 2.37（s, 3H）。

【0386】

実施例41：4-（3-メチルベンジル）-2-フルアルデヒド Int-64

【化107】



ステップ1：メチル4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-フロアート。

メチル4-ブロモフラン-2-カルボキシレート（1.00g、4.88mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1.61g、6.3mmol）、及び酢酸カリウム（1.44g、14.6mmol）をマイクロ波バイアル内で秤量し、そのバイアルに、1，4-ジオキサン（15.0mL）を添加した。その混合物をアルゴンでパージし、この懸濁液に、[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（201mg、0.24mmol）を添加した。反応混合物を終夜、油浴中で100℃にて加熱した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで（3×）抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCO塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~10%のMeOH含有DCM）によって精製して、標題化合物を得た。LCMS（FA）：
m/z = 253.1（M+H）。

【0387】

ステップ2：メチル4-（3-メチルベンジル）-2-フロアート。

1-ブロモメチル-3-メチルベンゼン（110mg、0.60mmol）及びメチル4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-フロアート（600mg、2.38mmol）を、攪拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。1，4-ジオキサン（5.0mL）及び水（1.30mL、72.2mmol）を、続いて、Na₂CO₃（189mg、1.78mmol）を添加した。その混合物をアルゴンでパージし、Pd（PPh₃）₄（68.8mg、0.06mmol）を添加した。生じた反応混合物を80℃に加熱し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで（×3）抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物130mg（95%）を得た。LCMS（FA）： m/z = 231.0（M

+H)。

【0388】

ステップ3：[4-(3-メチルベンジル)-2-フリル]メタノール。

丸底フラスコに、メチル4-(3-メチルベンジル)-2-フロアート(283mg、1.23mmol)含有THF(4.0mL)を添加し、0℃で冷却した。次いで、1.0Mのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有Et₂O(1.60mL、1.60mmol)を緩徐に添加し、生じた混合物を0℃で1時間にわたって攪拌した。水1mLを緩徐に添加して、反応混合物をクエンチし、次いで、固体Na₂SO₄を添加した。その混合物を室温で1時間にわたって攪拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。濾液を濃縮乾固し、さらに精製せずに、粗製標題化合物230mg(93%)を得た。LCMS (FA) : m/z = 203.5 (M+H)。

10

【0389】

ステップ4：4-(3-メチルベンジル)-2-フルアルデヒド。

一つ口丸底フラスコ内に、粗製[4-(3-メチルベンジル)-2-フリル]メタノール(230mg、1.14mmol)を溶解させたDCM(5.0mL)を添加した。次いで、デスーマーチンペルヨージナン(579mg、1.37mmol)を添加し、生じた反応混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和Na₂S₂O₃の添加によってクエンチし、DCMで(×3)抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和NaHCO₃、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物129mg(57%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

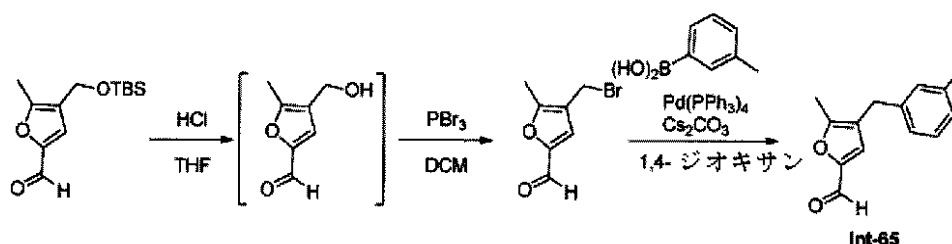
20

【0390】

実施例42：5-メチル-4-(3-メチルベンジル)-2-フルアルデヒド Int-65

【化108】

30



ステップ1：4-(プロモメチル)-5-メチル-2-フルアルデヒド。

丸底フラスコに、4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル-5-メチル-2-フルアルデヒド(0.56g、2.2mmol)、THF(3mL)、及び1,4-ジオキサン中の4M HCl(2mL)を添加した。生じた反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。その混合物を真空中で濃縮した。残渣に、室温でDCM(5mL)及びPBr₃(0.29mL、3.08mmol)を添加し、その混合物を20分間にわたって攪拌した。反応物を、水の添加によってクエンチし、生じた混合物をDCMで抽出した。真空中で濃縮した後に、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は30%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物0.19g(42%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

40

【0391】

50

ステップ2：5-メチル-4-(3-メチルベンジル)-2-フルアルデヒド。

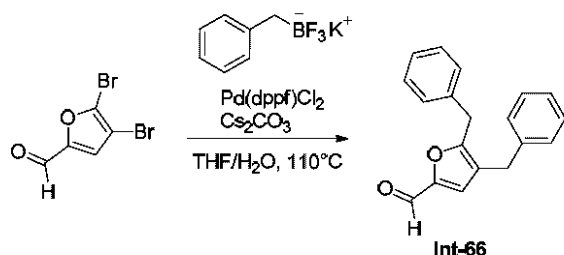
4-(プロモメチル)-5-メチル-2-フルアルデヒド(0.52g、2.6mmol)及びm-トリルボロン酸(696mg、5.12mmol)を、攪拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。その反応容器に、1,4-ジオキサン(12.0mL)及び水(2.00mL)を添加した。次いで、 Cs_2CO_3 (2.92g、8.96mmol)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (444mg、0.38mmol)を添加し、次いで、反応混合物をマイクロ波中で25分間にわたって130℃に加熱した。その混合物を、セライトで濾過し、濾過物を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は30%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物268mg(49%)を得た。LCMS (FA): $m/z = 215.2$ (M+H)。

10

【0392】

実施例43：4,5-ジベンジル-2-フルアルデヒド Int-66

【化109】



20

ステップ1：4,5-ジベンジル-2-フルアルデヒド

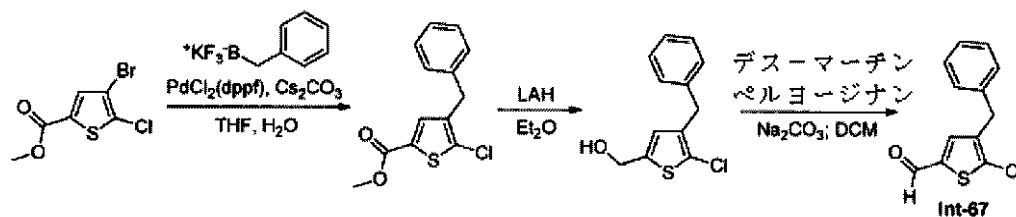
密閉可能な反応容器に、4,5-ジブromo-2-フルアルデヒド(1.00g、3.94mmol)、ベンジルトリフルオロホウ酸カリウム塩(1.95g、9.85mmol)、 Cs_2CO_3 (3.89g、11.9mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(648mg、0.79mmol)を装入した。内容物をTHF(48mL)及び水(4.7mL、260mmol)中に溶解させて、攪拌棒を付加した。容器を密閉し、生じた溶液を80℃で終夜攪拌し、次いで、反応物を8時間にわたって110℃で攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を水(30mL)とEtOAc(100mL)に分液した。層を分離し、水層をEtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~15%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物141mg(13%)を得た。LCMS (FA): $m/z = 277.5$ (M+H)。

30

【0393】

実施例44：4-ベンジル-5-クロロチオフエン-2-カルボアルデヒド Int-67

【化110】



40

ステップ1：メチル4-ベンジル-5-クロロチオフエン-2-カルボキシレート。

マイクロ波バイアルに、攪拌棒、メチル4-ブromo-5-クロロチオフエン-2-カルボキシレート(0.10g、0.39mmol)、ベンジルトリフルオロホウ酸カリウム

50

塩 (94.0 mg、0.47 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.39 g、1.18 mmol)、及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (64.4 mg、78.3 μmol) を装入した。その混合物をアルゴン雰囲気下で密閉した。次いで、THF (4.7 mL) 及び水 (0.47 mL、26 mmol) を添加し、生じた溶液を75℃で16時間にわたって攪拌した。反応物を濃縮した。粗製生成物をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~5%のEtOAc/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (収量74 mg) を得た。LCMS (FA): $m/z = 267.0$ (M+1)

【0394】

ステップ2: (4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) メタノール。

10

1. 0Mのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有THF (0.55 mL、0.55 mmol) を、メチル4-ベンジル-5-クロロチオフェン-2-カルボキシレート (0.10 g、0.37 mmol) 含有 Et_2O (3.5 mL) の氷浴冷却溶液に添加した。生じた溶液を0℃で45分間にわたって攪拌した。反応物を0℃にて水 (約1 mL) でクエンチした。 Na_2SO_4 十二水和物 (約2 g) をEtOAc約15 mLと共に添加し、その混合物を室温に加熱し、その混合物を2時間にわたって攪拌した。その混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮した。粗製生成物をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~20%のEtOAc/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (収量80 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
 δ 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.82 (s, 1H)。

20

【0395】

ステップ3: 4-ベンジル-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド。

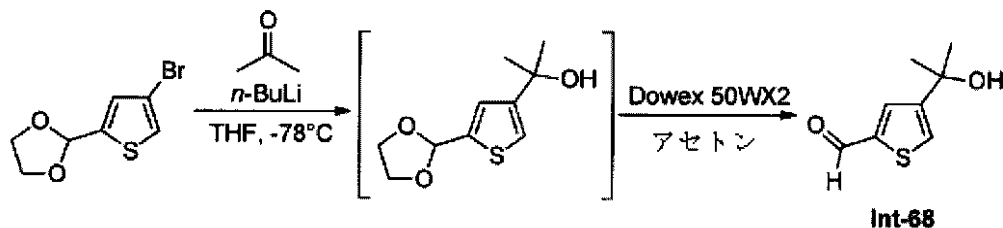
(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) メタノール (0.21 g、0.88 mmol) をDCM (15.3 mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、デスマーチンペルヨージナン (0.45 g、1.1 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を濃縮し、粗製物質をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10%のEtOAc/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (収量190 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.68 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 3.96 (s, 2H)。

30

【0396】

実施例45: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-68。

【化111】



40

ステップ1: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。

丸底フラスコに、-78℃でTHF (50 mL) 及び2.5Mのn-BuLi含有ヘキサン (3.1 mL、7.66 mmol) を添加した。2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1, 3-ジオキソラン (1.50 g、6.38 mmol) 含有THF 5 mLを添加し、その混合物を30秒間にわたって攪拌した。その混合物に、アセトン (2.00 m

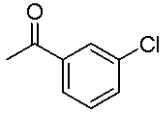
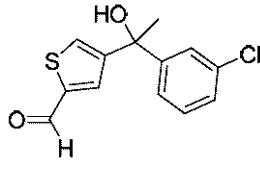
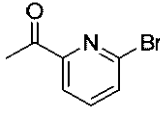
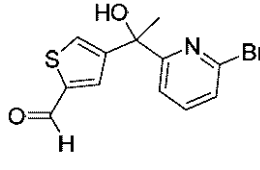
50

L、27.2 mmol) を添加し、反応物を -78°C で10分間にわたって攪拌した。反応物を、飽和 NH_4Cl の添加によってクエンチし、反応物を室温に加温した。その混合物を EtOAc で($\times 2$)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 下で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、アセトン40 ml 及びDowex 50WX2-200イオン交換樹脂3 gを添加し、その混合物を2時間にわたって室温で攪拌し、その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液は50%の EtOAc 含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物0.76 g (70%)を得た。LCMS (FA): $m/z = 171.1$ ($M+1$)。

【0397】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の方法と同様の方法を使用し、列挙されている出発物質から開始して調製した。

【表19-1】

出発ケトン	生成物 / Int 番号	特性決定データ
	 Int-69	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (dt, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 2.68 – 2.30 (br s, 1H), 1.94 (s, 3H)。 $^1\text{H NMR}$
	 Int-70	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.28 (d

【表 19-2】

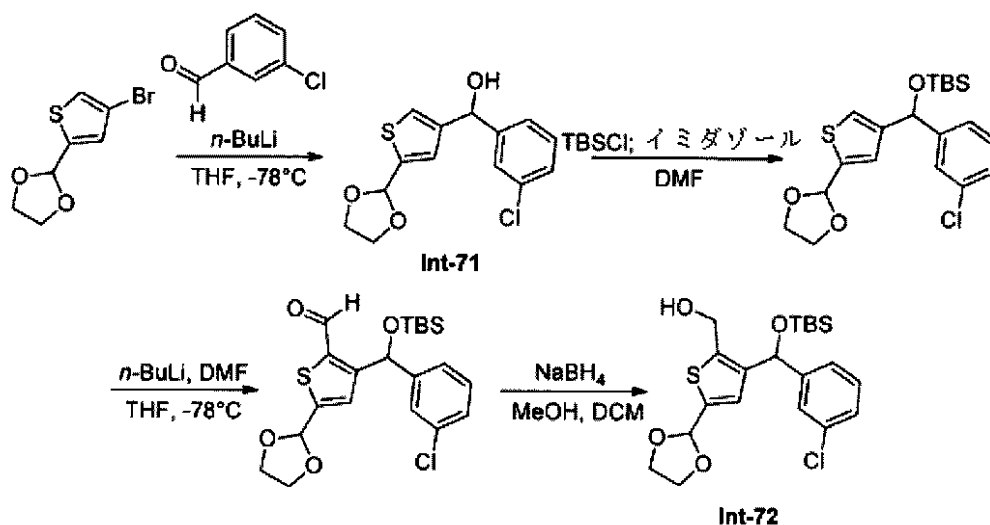
		d, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (br s, 1H), 1.92 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ R

10

【0398】

実施例 46: rac-(3-クロロフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メタノール Int-71 及び rac-{3-[{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ]}(3-クロロフェニル)メチル}-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル} メタノール Int-72

【化 112】



20

30

ステップ 1: rac-(3-クロロフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メタノール。

2. 50 M の $n\text{-BuLi}$ 含有ヘキサン (4.08 mL, 10.2 mmol) 含有 THF (40 mL) の -78°C 冷却溶液に、2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキソラン (2.00 g, 8.50 mmol) 含有 THF (4 mL) の溶液を滴下添加した。添加が完了した直後に、3-クロロベンズアルデヒド (0.97 mL, 8.50 mmol) を THF (4 mL) 中に溶液として滴下添加した (約 2 分)。生じた混合物を 30 分間にわたって -78°C で攪拌した。反応物を水でクエンチし、その後はずっと室温に加温した。その混合物を EtOAc で (2×) 抽出し、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、0%~30% の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 1.7 g (67%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.21 - 3.94 (m, 4H)。

40

【0399】

ステップ 2: rac-tert-ブチル { (3-クロロフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メトキシ } ジメチルシラン。

50

(3-クロロフェニル) [5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メタノール (3.02 g, 10.2 mmol) 含有 DMF (106 mL) 溶液に、TBS Cl (4.60 g, 30.5 mmol) 及び 1H-イミダゾール (2.08 g, 30.5 mmol) を添加した。反応混合物を 50℃ で 4 時間にわたって攪拌した。その混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を 10% LiCl 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、0%~10% の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 4.15 g (99%) を透明な油として得た。LCMS (FA): $m/z = 411.4$ (M+1)。

【0400】

ステップ 3: rac-3-[{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] -5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。

2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (0.46 mL, 1.14 mmol) 及び THF (3.00 mL) の -78℃ 冷却溶液に、tert-ブチル { (3-クロロフェニル) [5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メトキシ } ジメチルシラン (234 mg, 0.57 mmol) 含有 THF (2.0 mL) 溶液を添加した。反応混合物を -78℃ で 15 分間にわたって攪拌した。DMF (88.2 μ L, 1.14 mmol) 含有 THF (1.0 mL) 溶液を滴下添加し、次いで、さらに 1 時間にわたって攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、0%~10% の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 141 mg (56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.08 - 0.04 (m, 6H)。LCMS (FA): $m/z = 439.5$ (M+1)。

【0401】

ステップ 4: rac-3-[{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] -5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル } メタノール。

3-[{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] -5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド (141 mg, 0.32 mmol) 含有 MeOH (1.5 mL) 及び DCM (1.5 mL) の 0℃ 冷却溶液に、NaBH₄ (18.2 mg, 0.48 mmol) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、濃縮して溶媒を除去した。生じた残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、0%~25% の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 100 mg (71%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 441.5$ (M+1)。

【0402】

実施例 47: rac-4-[{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] -5-(メトキシメチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド
Int-73

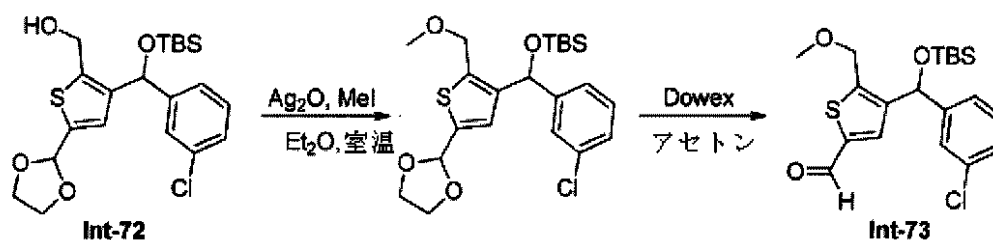
10

20

30

40

【化 1 1 3】



ステップ1: rac-tert-ブチル { (3-クロロフェニル) [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2- (メトキシメチル) -3-チエニル] メトキシ } ジメチルシラン

Int-72 (480 mg、1.09 mmol) 含有 Et₂O (10 mL) 溶液に、Ag₂O (630 mg、2.72 mmol) 及び MeI (2.71 mL、43.5 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で5日間にわたって攪拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。粗製物質を、0%~10%の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 371 mg (75%) を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 – 7.32 (m, 4H), 7.16 – 6.91 (m, 1H), 6.41 – 6.12 (m, 1H), 6.04 – 5.99 (m, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 2H), 4.17 – 3.92 (m, 4H), 3.40 – 3.35 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12 – -0.03 (m, 6H); LCMS (FA) M+1 455.5

【0403】

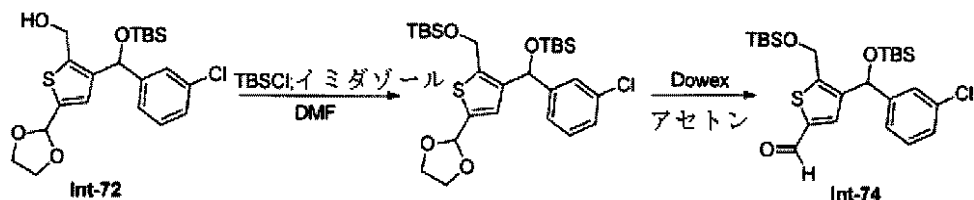
ステップ2: rac-4- [{ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3-クロロフェニル) メチル] -5- (メトキシメチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。

tert-ブチル { (3-クロロフェニル) [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2- (メトキシメチル) -3-チエニル] メトキシ } ジメチルシラン (371 mg、0.82 mmol) 含有アセトン (10.8 mL) 溶液に、DOWEX 50WX2-200 (H) 380 mg を添加した。生じた混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~10%の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 283 mg (84%) を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 – 9.84 (m, 1H), 8.02 – 7.22 (m, 5H), 6.61 – 6.03 (m, 1H), 4.82 – 4.61 (m, 2H), 3.40 – 3.28 (m, 3H), 0.95 – 0.83 (m, 9H), 0.09 – -0.04 (m, 6H)。LCMS (FA): m/z = 411.4 (M+1)。

【0404】

実施例48: rac-4- [{ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3-クロロフェニル) メチル] -5- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-74

【化 1 1 4】



ステップ1: *rac*-tert-ブチル ({ 3 - [{ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] - 5 - (1, 3-ジオキソラン-2-イル) - 2-チエニル } メトキシ) ジメチルシラン

Int-72 (648mg、1.47mmol) 含有DMF (15mL) 溶液に、TBSCl (664mg、4.41mmol) 及び1H-イミダゾール (300mg、4.41mmol) を添加した。反応混合物を室温で17時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、10% LiCl水溶液で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~5%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物373mg (46%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 555.6$ (M+1)。

【0405】

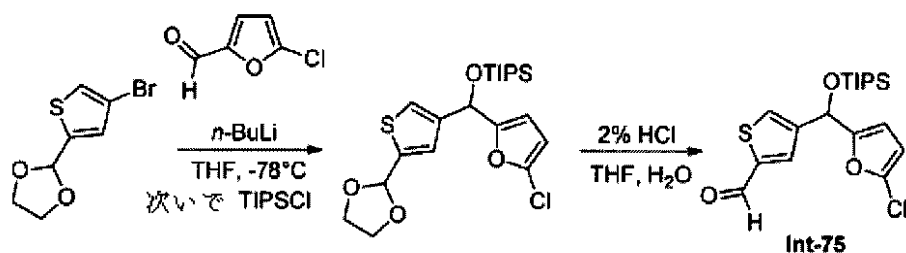
ステップ2: *rac*-4- [{ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] - 5 - ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。

tert-ブチル ({ 3 - [{ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] - 5 - (1, 3-ジオキソラン-2-イル) - 2-チエニル } メトキシ) ジメチルシラン (373mg、0.67mmol) 含有アセトン (8.9mL) 溶液に、DOWEX 50WX2-200 (H) 380mgを添加した。生じた混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~10%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物289mg (84%) を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 5.98 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 0.83 (d, J = 0.9 Hz, 16H), 0.04 - -0.02 (m, 6H), -0.03 - -0.11 (m, 6H)。LCMS (FA): $m/z = 511.6$ (M+1)。

【0406】

実施例49: *rac*-4- { (5-クロロ-2-フリル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-75

【化 1 1 5】



ステップ1: *rac*- { (5-クロロ-2-フリル) [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) - 3-チエニル] メトキシ } (トリイソプロピル) シラン。

2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン (2.68mL、6.69mmol) を、-7

10

20

30

40

50

8℃でシリンジを介してTHF（40 mL）に滴下添加した。その溶液に、−78℃で2-（4-ブロモチオフェン-2-イル）-1,3-ジオキソラン（1.05 g、4.46 mmol）を添加し、次いで、その溶液に、−78℃で5-クロロ-2-フルアルデヒド（582 mg、4.46 mmol）を一度に添加した。反応物を−78℃で15分間にわたって攪拌した。その溶液に、TIPSCl（1.72 g、8.92 mmol）を添加し、生じた混合物を室温に加温し、続いて、4時間にわたって還流させた。その溶液を、水60 mLに注ぎ入れ、その混合物をEtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物1.51 g（76%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.31（s, 1H）, 7.12（s, 1H）, 6.12（d, 1H）, 6.07（s, 1H）, 6.06（d, J = 3.3 Hz, 1H）, 5.83（s, 1H）, 4.20 – 4.11（m, 2H）, 4.07 – 3.98（m, 2H）, 1.07（s, 21H）。

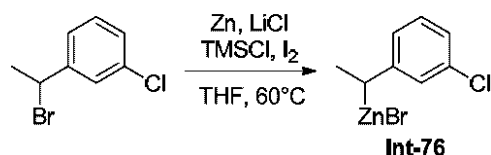
【0407】

ステップ2：rac-4-〔（5-クロロ-2-フリル）〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕メチル〕チオフェン-2-カルボアルデヒド。

〔（5-クロロ-2-フリル）〔5-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル〕メトキシ〕（トリイソプロピル）シラン（1.96 g、4.43 mmol）含有THF（20.0 mL）溶液に、室温で水（1.00 mL、55.5 mmol）、続いて、2% HCl 20 mL 含有THF溶液を添加した。反応物を15分間にわたって同じ温度で攪拌した。その溶液を、飽和NaHCO₃溶液30 mL及び水溶液30 mLの溶液に注ぎ入れた。その混合物をEtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物1.18 g（67%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.80（s, 1H）, 7.66（d, J = 3.3 Hz, 1H）, 7.65 – 7.62（s, 1H）, 6.09（s, 1H）, 6.00（d, J = 3.3 Hz, 1H）, 5.80（s, 1H）, 1.03 – 0.89（m, 21H）。

【0408】

実施例50：rac-ブromo〔1-（3-クロロフェニル）エチル〕亜鉛。Int-76【化116】



ステップ1：rac-ブromo〔1-（3-クロロフェニル）エチル〕亜鉛。

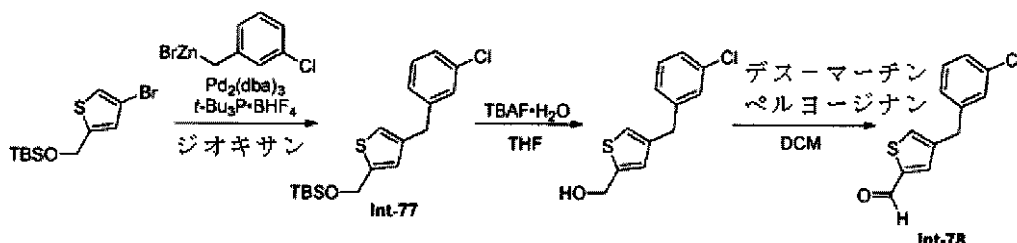
塩化リチウム（0.39 g、9.11 mmol）を、アルゴン雰囲気下で、オープン乾燥させた50 mL二つ口丸底フラスコに添加した。その容器を高真空下で排気し、10分間にわたってヒートガンで加熱し、室温に冷却した後に、アルゴンを逆充填した。亜鉛粉末（0.596 g、9.11 mmol）を添加した。容器を、高真空下で10分間にわたってヒートガンで加熱し、室温に冷却した後に、アルゴンを逆充填した。THF（4.6 mL）、続いて、1,2-ジブロモエタン（20 μ L、0.2 mmol）を添加した。反応物を60℃で20分間にわたって加熱した。TMSCl（5.78 μ L、45.6 μ mol）及びヨウ素（5.78 mg、22.8 μ mol）含有THF（0.5 mL）をシリンジによって容器に添加し、反応物を20分間にわたって60℃で加熱した。1-（1-ブロモエチル）-3-クロロベンゼン（1.00 g、4.56 mmol）を添加し、反応物を50℃で2時間にわたって加熱した。TLCは、出発物質の残留を示さず、より極性

の低い新たなスポットを示した。さらなるTHF 5 mLを添加した。さらなる精製されない、次の反応におけるInt-76の溶液。

【0409】

実施例51: tert-ブチル{[4-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メトキシ}ジメチルシラン Int-77、及び4-(3-クロロベンジル)チオフエン-2-カルボアルデヒド Int-78

【化117】



10

ステップ1: tert-ブチル{[4-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メトキシ}ジメチルシラン。

20 mLのマイクロ波容器に、((4-ブロモチオフエン-2-イル)メトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(425 mg、1.38 mmol)、Pd₂(dba)₃(25.3 mg、0.03 mmol)、及びトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート(16.1 mg、0.06 mmol)を装入した。その混合物に、THF(18.2 mL)を添加し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を5分間にわたって室温で攪拌した後に、その混合物に、0.5 Mの3-クロロベンジル亜鉛クロリド溶液含有THF(3.18 mL、1.59 mmol)を添加した。反応物を50℃で1時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を、セライトパッドで濾過し、濾液を水で、続いて、ブラインで洗浄した。EtOAc層を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は5%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物475 mg(92%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 – 7.17 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

20

30

【0410】

ステップ2: [4-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メタノール。

tert-ブチル{[4-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メトキシ}ジメチルシラン(1.68 g、4.76 mmol)含有THF(15.0 mL)溶液に、室温でTBAF水和物(1.87 g、7.14 mmol)を添加し、反応物を終夜攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は40%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物0.82 g(72%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.14 – 7.06 (m, 3H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.79 (s, 2H)。

40

【0411】

ステップ3: 4-(3-クロロベンジル)チオフエン-2-カルボアルデヒド。

[4-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メタノール(0.82 g、3.4 mmol)含有DCM(30.0 mL)溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン(1.53 g、3.61 mmol)を添加し、反応物を2時間にわたって攪拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物

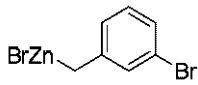
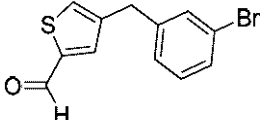
50

0.80 g (98%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 9.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 3H), 7.09 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H)。

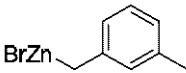
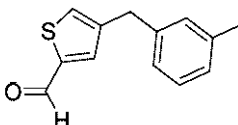
【0412】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができる。ステップ1: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ の代替の70℃のTHF (トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラートと共に使用する)、50℃のTHF。

【表20-1】

ステップ1の 亜鉛試薬	ステップ 1の条件	生成物 / Int 番号	特性決定データ
	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ THF; 70℃	 Int-79	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 9.86 (d, J = 1.1 Hz, 1

【表 20-2】

			H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H)。 LCMS (FA): m/z = 282.9 (M+1)。	10
	Pd (PPh₃)₄ THF; 70 °C	 Int-80	¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H),	30
				40

【表 20-3】

			3.95 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). LCMS (FA): m/ z = 217.1 (M+ 1)。

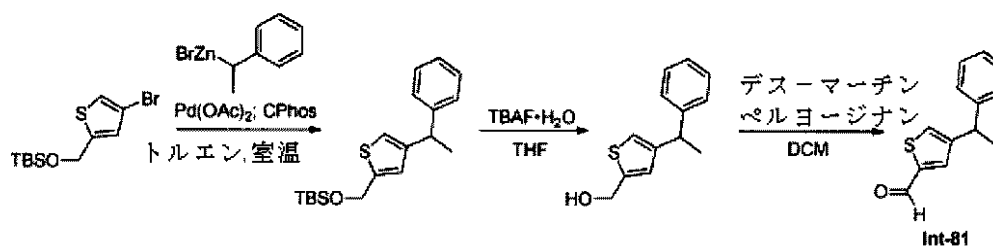
10

【0413】

実施例 52: rac-4-(1-フェニルエチル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。

Int-81

【化 118】



20

ステップ1: rac-tert-ブチル (ジメチル) { [4-(1-フェニルエチル)-2-チエニル] メトキシ } シラン。

((4-プロモチオフェン-2-イル) メトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (135mg、0.439mmol)、Pd(OAc)₂ (7.1mg、0.032mmol)、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ビス(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル (21.2mg、48.6μmol) をマイクロ波反応バイアルに添加した。そのバイアルをアルゴンでパージし、トルエン (1.00mL) を添加した。その暗赤色の溶液に室温で、0.5Mのアルファ-メチルベンジル亜鉛ブromid含有THF (1.32mL、0.66mmol) を30分かけて滴下添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を0.5M HClでクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は2%定組成EtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物を無色透明の油 (収量134mg) として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 3H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 4.78 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

40

【0414】

ステップ2: rac-[4-(1-フェニルエチル)-2-チエニル] メタノール。

tert-ブチル (ジメチル) { [4-(1-フェニルエチル)-2-チエニル] メトキシ } シラン (134mg、0.40mmol)、THF (4.0mL)、及びTBAF水和物 (225mg、0.81mmol) を100mL丸底フラスコ内で合わせ、反応物を10分間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は20%のEtOAc含有ヘキサン定組成) によって精製して、標題化合物を無色の油 (収量90mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホ

50

ルム-d) δ 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0415】

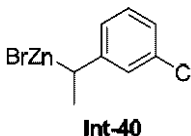
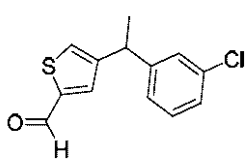
ステップ3: rac-4-(1-フェニルエチル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。

[4-(1-フェニルエチル)-2-チエニル]メタノール(132mg、0.61mmol)含有DCM(12mL)溶液に、室温でデスーマーチンペルヨージナン(385mg、0.91mmol)を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50mL)の添加によってクエンチし、DCM(50mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液は5%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物を無色の油(収量98mg)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0416】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表21-1】

ステップ1の 亜鉛試薬	生成物／Int番号	特性決定データ
 Int-40	 Int-82	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.4

10

20

30

【表 2 1 - 2】

		4 - 7. 4 0 (m, 1 H), 7. 2 9 - 7. 1 9 (m, 2 H), 7. 1 9 - 7. 1 6 (m, 1 H), 7. 1 0 - 7. 0 5 (m, 1 H), 4. 1 5 (q, J = 7. 2 H z, 1 H), 1. 6 5 (d, J = 7. 2 H z, 3 H)。

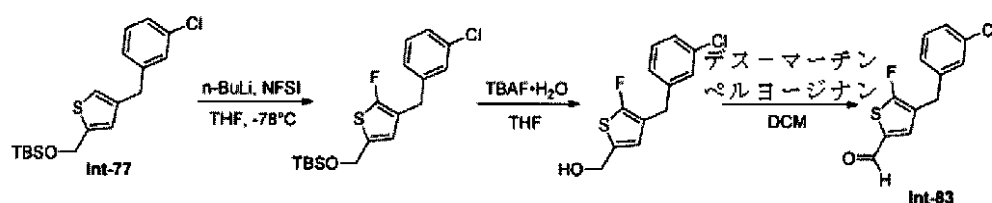
10

【0 4 1 7】

実施例 5 3 : 4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - フルオロチオフエン - 2 - カルボアルデ
ヒド Int - 8 3

【化 1 1 9】

20



ステップ 1 : t e r t - ブチル { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - フルオロ - 2 - チ
エニル] メトキシ } ジメチルシラン。

1 0 0 m L 二つ口丸底フラスコ内の t e r t - ブチル { [4 - (3 - クロロベンジル)
- 2 - チエニル] メトキシ } ジメチルシラン (I n t - 7 7 , 3 8 0 m g , 1 . 0 8 m m
o l) を、アルゴン雰囲気下で T H F (2 0 . 0 m L) 中に溶解させ、その溶液を - 7 8
℃で冷却した。その溶液に、2 . 5 0 M の n - B u L i 含有ヘキサン (0 . 6 5 m L , 1
. 6 2 m m o l) を滴下添加し、明オレンジ色の溶液を 3 0 分間にわたって - 7 8 ℃で攪
拌した。その溶液に、- 7 8 ℃で N - フルオロ - N - (フェニルスルホニル) ベンゼンス
ルホンアミド (5 0 9 m g , 1 . 6 2 m m o l) 含有 T H F (4 . 0 m L) 溶液を滴下添
加し、反応物を 3 0 分間にわたって攪拌した。反応物を、飽和 N H ₄ C l (5 0 m L) の
添加によってクエンチし、ヘキサン (6 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を N a
₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を I S C O カラムクロマトグラフ
ィー (溶離液は 0 . 5 % の E t O A c 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 2 8
3 m g (6 7 %) を無色の油として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O
- d ₆) δ 7 . 3 3 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 0 -
7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 1 7 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) ,
6 . 5 8 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 6 8 (d , J = 2
. 1 H z , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 2 H) , 0 . 8 5 (s , 9 H) ,
0 . 0 4 (s , 6 H) 。

【0 4 1 8】

ステップ 2 : [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - フルオロ - 2 - チエニル] メタノール
。

t e r t - ブチル { [4 - (3 - クロロベンジル) - 5 - フルオロ - 2 - チエニル] メ

50

トキシ} ジメチルシラン (283 mg、0.76 mmol) 含有 THF (10.0 mL、123 mmol) に、室温で TBAF 水和物 (320 mg、1.14 mmol) 含有 THF (2.0 mL) 溶液を添加し、その混合物を 30 分間にわたって攪拌した。反応物を水 (80 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (80 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA、45%~80%の CH₃CN 含有水、UV: 232) によって精製した。生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、有機溶媒を除去した。残留水層に、飽和 NaHCO₃ 20 mL を添加し、次いで、その混合物を EtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 185 mg (95%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 3.80 (s, 2H)。

【0419】

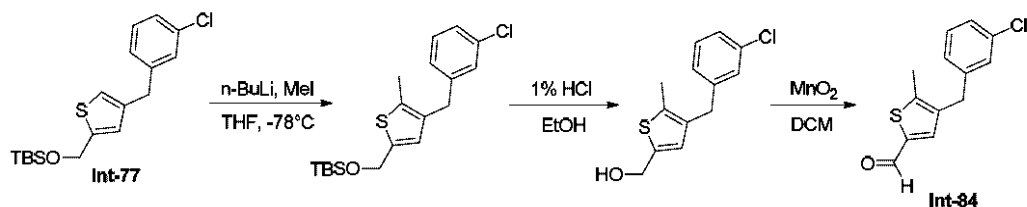
ステップ 3: 4-(3-クロロベンジル)-5-フルオロチオフエン-2-カルボアルデヒド。

[4-(3-クロロベンジル)-5-フルオロ-2-チエニル] メタノール (180 mg、0.70 mmol) 含有 DCM (10.0 mL、156 mmol) 溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン (446 mg、1.05 mmol) を添加し、反応物を 30 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ (60 mL) の添加によってクエンチし、DCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶液は 5%~10% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 125 mg (70%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H)。

【0420】

実施例 54: 4-(3-クロロベンジル)-5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒド。Int-84

【化120】



ステップ 1: tert-ブチル { [4-(3-クロロベンジル)-5-メチル-2-チエニル] メトキシ } ジメチルシラン。

Int-77 (0.67 g、1.90 mmol) を THF (10.0 mL) 中に溶解させて -78°C で冷却した。この溶液に、-78°C でシリンジを介して 2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (6.08 mL、15.2 mmol) を滴下添加し、その混合物を 30 分間にわたって攪拌した。その混合物に、ヨウ化メチル (1.18 mL、19.0 mmol) を添加し、反応物を -78°C で 30 分間にわたって攪拌した。反応物を、-78°C で水 30 mL を添加することによってクエンチし、その混合物を室温で加温し、生じた混合物を DCM (30 mL×2) で抽出した。有機層を合わせ、真空中で濃縮して、標題化

合物 574 mg (82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.12 – 7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), –0.00 (s, 6H)。

【0421】

ステップ2: [4-(3-クロロベンジル)-5-メチル-2-チエニル] メタノール。

tert-ブチル { [4-(3-クロロベンジル)-5-メチル-2-チエニル] メトキシ } ジメチルシラン (0.62 g, 1.69 mmol) を、20 ml の 1% HCl 含有 EtOH 溶液中に溶解させ、その混合物を室温で 30 分間にわたって攪拌した。その溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液 30 ml に注ぎ入れ、その混合物を DCM (30 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、その混合物を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 60% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 332.5 mg (78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【0422】

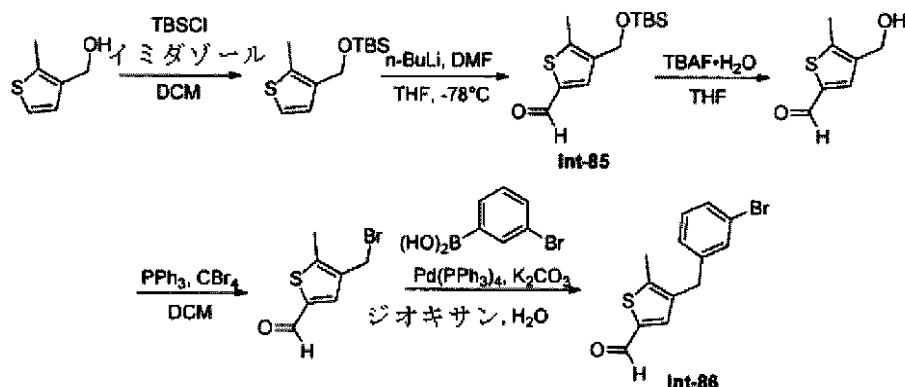
ステップ3: 4-(3-クロロベンジル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

[4-(3-クロロベンジル)-5-メチル-2-チエニル] メタノール (324.2 mg, 1.28 mmol) 含有 DCM (40.0 mL) 溶液に、MnO₂ (1.67 g, 19.2 mmol) を添加し、その混合物を室温で 6 時間にわたって攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケーキを DCM で複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 289.2 mg (90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。

【0423】

実施例 55: 4-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-85、及び 4-(3-ブロモベンジル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-86

【化121】



ステップ1: tert-ブチル (ジメチル) [(2-メチル-3-チエニル) メトキシ] シラン。

(2-メチル-3-チエニル) メタノール (2.6 g, 20.0 mmol) 含有 DCM

10

20

30

40

50

(64.2 mL) 溶液に、室温で1H-イミダゾール (2.07 g、30.4 mmol) を、続いて、TBSCl (3.21 g、21.3 mmol) を添加し、その混合物を6時間にわたって攪拌した。反応物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、次いで、混合物をEtOAc (1×) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~25%のEtOAc含有ヘキサン) で精製して、標題化合物4.44 g (90%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

10

【0424】

ステップ2: 4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

tert-ブチル(ジメチル)[(2-メチル-3-チエニル)メトキシ]シラン (1.0 g、4.10 mmol) を、250 mL 二口丸底フラスコ内で秤量し、その反応容器をアルゴンでパージした。内容物をTHF (20.0 mL) 中に溶解させ、その溶液を-78℃で冷却した。この溶液に、2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン (1.73 mL、4.33 mmol) を滴下添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。次いで、その混合物に、-78℃でDMF (0.48 mL、6.19 mmol) を滴下添加した。反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl (80 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (80 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物888 mg を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.55 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

20

【0425】

ステップ3: 4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

30

4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド (850.0 mg、3.143 mmol) 含有THF (20.0 mL) 溶液に、室温でTBAF-水和物 (966 mg、3.46 mmol) を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。反応物を水 (60 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液は50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物395 mg (81%) を無色の油として得た。LCMS (FA): m/z = 156.9 (M+H)。

【0426】

40

ステップ4: 4-(ブロモメチル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド (316 mg、2.02 mmol) 含有DCM (31.6 mL) に、室温でPPh₃ (689.8 mg、2.63 mmol) を、続いてCBr₄ (805 mg、2.43 mmol) を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物365 mg (82%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

【0427】

50

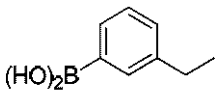
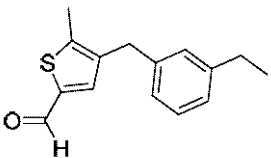
ステップ5：4-（3-ブロモベンジル）-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

マイクロ波反応バイアルに、4-（ブロモメチル）-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド（95.0mg、0.43mmol）、3-ブロモフェニルボロン酸（87.1mg、0.43mmol）、 K_2CO_3 （0.18g、1.30mmol）、及び $Pd(PPh_3)_4$ （25.0mg、0.02mmol）を装入した。内容物を1,4-ジオキサン（2.0mL）中に溶解させ、続いて、水（0.5mL）を添加し、バイアルを、アルゴン雰囲気下、キャップで密閉した。反応物を80℃で1時間にわたって加熱した。反応物を室温で冷却し、EtOAc及び水含有分液漏斗に移した。その混合物をEtOAc（×3）で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物92mgを薄黄色の油として得た。LCMS（FA）： m/z = 296.9（M+H）。

【0428】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表22-1】

ステップ5のボロン酸	化合物名称／Int番号	特性決定データ
	 Int-87	^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.73（s, 1H）, 7.41（s, 1H）, 7.22（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.01 - 6.92（m, 2H）, 3.88（s, 2H）, 2.62（q, J = 7.6 Hz, 2H）, 2.47（s, 3H）, 1.22（t,

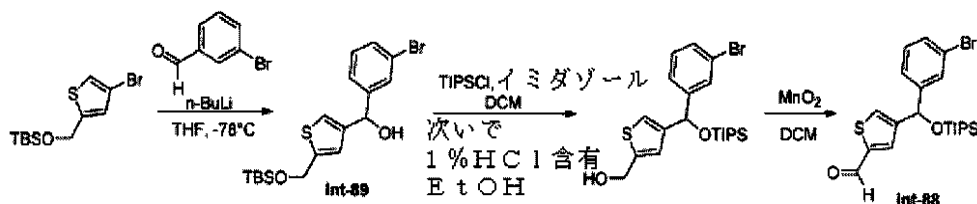
【表22-2】

		J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS（FA）： m/z = 245.1（M+1）。

【0429】

実施例56：rac-4- {（3-ブロモフェニル） [（トリイソプロピルシリル）オキシ] メチル} チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-88

【化 1 2 2】



ステップ1: *rac*-(3-ブロモフェニル) [5-({ [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -3-チエニル] メタノール。Int-89

2. 50Mの*n*-BuLi含有ヘキサン (5.99 mL、15.0 mmol) を、-78°CでTHF (75.0 mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、-78°Cで (4-ブロモチオフェン-2-イル) メトキシ (*tert*-ブチル) ジメチルシラン (3.83 g、12.5 mmol) を添加し、その混合物を2分間にわたって攪拌した。その溶液に、-78°Cで3-ブロモベンズアルデヒド (2.42 g、13.1 mmol) を添加し、反応物を-78°Cで15分間にわたって攪拌した。その溶液を、100 mLの酢酸5 g含有水溶液に注ぎ入れ、生じた混合物をDCM (70 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~15%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物4.05 g (79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

【0430】

ステップ2: *rac*-(4-{ (3-ブロモフェニル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} -2-チエニル) メタノール。

rac-(3-ブロモフェニル) [5-({ [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -3-チエニル] メタノール (1.32 g、3.19 mmol) 及び1H-イミダゾール (3.26 g、47.9 mmol) をDCM (20.0 mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、室温でTIPSCl (6.16 g、31.9 mmol) を添加した。溶媒を蒸発によって除去した。未希釈の反応混合物を80°Cで2時間にわたって加熱した。反応物を、水30 mLの添加によってクエンチし、その混合物をDCM (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~8%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、ジシリル化中間体を得た。その混合物を30 mLの1% HCl含有EtOH溶液30 mL中に溶解させ、生じた混合物を15分間にわたって室温で攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃ (30 mL) の添加によってクエンチし、その混合物をDCM (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物0.50 g (34%) を得た。LCMS (FA): *m/z* = 455.0 (M+1)。

【0431】

ステップ3: *rac*-4-{ (3-ブロモフェニル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} チオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-(4-{ (3-ブロモフェニル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} -2-チエニル) メタノール (0.50 g、1.10 mmol) をDCM (30.0 mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、MnO₂ (1.43 g、16.5 mmol) を添加した。反応物を室温で終夜攪拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、D

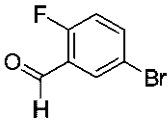
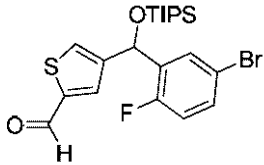
CMで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～20%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物201.3mg（40%）を白色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.85（d, J = 1.3 Hz, 1H）, 7.69 – 7.66（m, 1H）, 7.65 – 7.59（m, 1H）, 7.59 – 7.54（m, 1H）, 7.42 – 7.37（m, 1H）, 7.35（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.22（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 5.87（s, 1H）, 1.19 – 0.95（m, 21H）。

【0432】

10

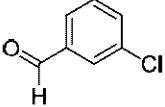
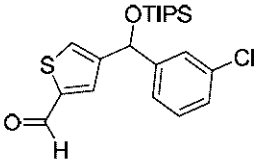
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表23-1】

ステップ1の アルデヒド	化合物名称／番号	特性決定データ
		^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.84（d, J = 1.1 Hz,

20

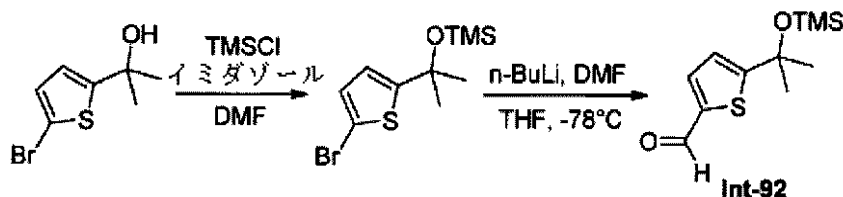
【表 2 3 - 2】

	Int-90	1 H), 7.76 (dd, J = 6.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 2 H), 7.34 (ddd, J = 8.6, 4.6, 2.6 Hz, 1 H), 6.94 - 6.87 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 1.22 - 1.07 (m, 3 H), 1.04 - 0.95 (m, 18 H)。 ¹ H NMR	10
	 Int-91	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.82 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.65 (q, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.30 - 7.26 (m, 2 H), 7.23 (ddt, J = 6.6, 4.5, 2.6 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 1.16 - 1.05 (m, 3 H), 1.04 - 0.	20
			30
			40

【表 2 3 - 3】

		96 (m, 18 H)。 ¹ H NMR

実施例 57: 5- {2- [(トリメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-92
【化123】



10

ステップ1: { [2- (5-ブromo-2-チエニル) プロパン-2-イル] オキシ} (トリメチル) シラン。

2- (5-ブromo-2-チエニル) プロパン-2-オール (821 mg、3.71 mmol) 含有 DMF (14.0 mL) の溶液に、室温で1H-イミダゾール (758 mg、11.1 mmol) 及び TMSCl (0.71 mL、5.57 mmol) を添加し、反応物を終夜攪拌した。次いで、反応混合物を、室温で飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 835 mg (77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 0.11 (s, 9H)。

20

【0434】

ステップ2: 5- {2- [(トリメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} チオフェン-2-カルボアルデヒド。

-78°Cで冷却した丸底フラスコに、2.50 Mのn-BuLi (1.25 mL、3.13 mmol) 含有ヘキサンを添加した。そのn-BuLi溶液に、{ [2- (5-ブromo-2-チエニル) プロパン-2-イル] オキシ} (トリメチル) シラン (835 mg、2.85 mmol) 含有 THF (9.0 mL) 溶液を迅速に滴下添加し、その混合物を5分間にわたって-78°Cで攪拌した。その混合物に、DMF (0.33 mL、4.27 mmol) 含有 THF (2.0 mL) 溶液を迅速に滴下添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 494 mg (72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H), 0.14 (s, 9H)。

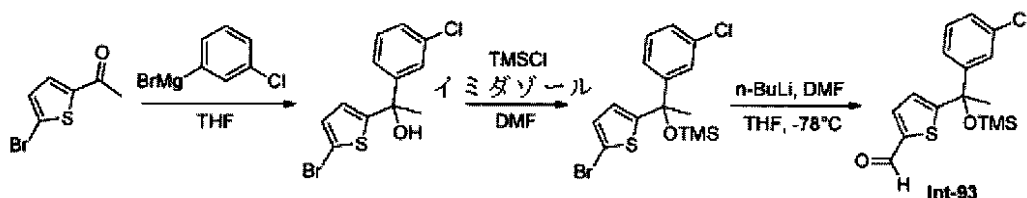
30

【0435】

40

実施例 58: rac-5- {1- (3-クロロフェニル) -1- [(トリメチルシリル) オキシ] エチル} チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-93

【化124】



50

ステップ1: rac-1-(5-ブロモ-2-チエニル)-1-(3-クロロフェニル)エタノール。

丸底フラスコに、2-ブロモ-5-アセチルチオフェン (1.00 g、4.88 mmol) を溶解させた THF (10.0 mL) を添加した。その混合物を 0℃ に冷却し、3-クロロフェニルマグネシウムブロミド含有 THF (19.5 mL、9.75 mmol) の 0.5 M 溶液を 30 分かけて滴下添加した。次いで、その混合物を 0℃ で 1 時間にわたって攪拌し、室温に加熱し、終夜攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.20 g (78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.96 (s, 3H)。

【0436】

ステップ2: rac-[1-(5-ブロモ-2-チエニル)-1-(3-クロロフェニル)エトキシ] (トリメチル) シラン。

rac-1-(5-ブロモ-2-チエニル)-1-(3-クロロフェニル)エタノール (590 mg、1.86 mmol) 含有 DMF (7.0 mL) 溶液に、室温で 1H-イミダゾール (379 mg、5.57 mmol) 及び TMSCl (0.35 mL、2.79 mmol) を添加した。次いで、反応物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れ、EtOAc (3×) で抽出した。次いで、有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 523 mg (72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 6.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.08 (s, 9H)。

【0437】

ステップ3: rac-5-{1-(3-クロロフェニル)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}チオフェン-2-カルボアルデヒド。

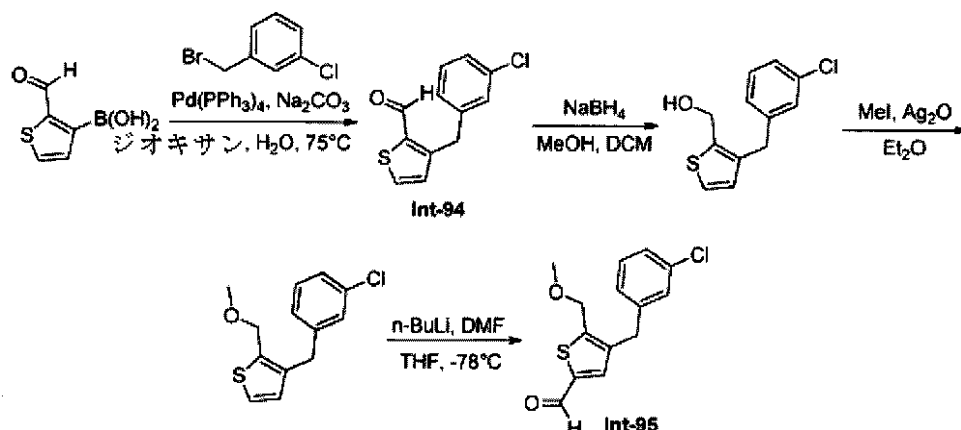
-78℃ で冷却した丸底フラスコに、2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (0.59 mL、1.48 mmol) を添加した。その n-BuLi 溶液に、rac-[1-(5-ブロモ-2-チエニル)-1-(3-クロロフェニル)エトキシ] (トリメチル) シラン (523 mg、1.34 mmol) 含有 THF (4.00 mL) 溶液を迅速に滴下添加し、その混合物を 5 分間にわたって -78℃ で攪拌した。その混合物に、DMF (0.16 mL、2.01 mmol) 含有 THF (1.00 mL) 溶液を迅速に滴下添加し、反応物を 10 分間にわたって攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 362 mg (80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 0.08 (s, 9H)。

【0438】

実施例 59: 3-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-

94及び4-(3-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-95

【化125】



10

ステップ1：3-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

2-ホルミル-3-チオフェンボロン酸 (3.05 g, 19.5 mmol)、1-(ブ
ロモメチル)-3-クロロベンゼン (2.82 mL, 21.5 mmol)、及びNa₂C
O₃ (6.21 g, 58.6 mmol) 含有1,4-ジオキサン (60 mL) 及び水 (1
5 mL, 830 mmol) の脱気溶液に、Pd(PPh₃)₄ (2.26 g, 1.95 m
mol) を添加した。反応混合物を75℃で15時間にわたって攪拌し、次いで、水でク
エンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ブラインで
洗浄し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~10%のEtOAc含有ヘキサン
で溶離するISCOカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物3.86 g
(84%) を褐色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
δ 10.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.03 (d,
J = 4.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.20 (m, 4H), 7.
15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H)。LCM
S (FA): m/z = 237.3 (M+1)。

20

30

【0439】

ステップ2：[3-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メタノール

3-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-カルボアルデヒド (3.54 g, 15.
0 mmol) 含有MeOH (50 mL) 及びDCM (50 mL, 800 mmol) の0℃
攪拌溶液に、NaBH₄ (848 mg, 22.4 mmol) を添加した。反応混合物を0
℃で15時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、濃縮して、溶媒を除去した。
生じた水層をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、
真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~10%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCO
カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物3.34 g (94%) を透明
な油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37
- 7.11 (m, 5H), 6.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H
) , 5.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J
= 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H)。

40

【0440】

ステップ3：[3-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メチルメチルエーテル3-
(3-クロロベンジル)-2-(メトキシメチル)チオフェン

[3-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メタノール (979 mg, 4.10 m
mol) 含有Et₂O (26 mL) 溶液に、MeI (10.2 mL, 164 mmol) 及
びAg₂O (2.38 g, 10.2 mmol) を添加した。反応物を室温で16時間にわ
たって攪拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。生じた濾液を真空中で濃縮し、粗

50

製物質を、0%～10%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物450mg(44%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.24 – 7.16 (m, 4H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

【0441】

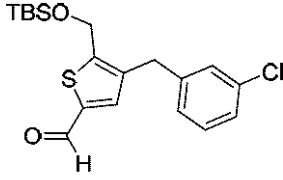
ステップ4：4-(3-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

[3-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]メチルメチルエーテル3-(3-クロロベンジル)-2-(メトキシメチル)チオフェン(541mg、2.14mmol)含有THF(15.0mL)の-78℃冷却溶液に、シリンジを介してn-BuLi含有ヘキサン(1.71mL、4.28mmol)2.50M溶液を滴下添加した。生じた混合物を30分間にわたって攪拌し、続いて、シリンジを介してDMF(1.66mL、21.4mmol)を滴下添加した。反応物を-78℃でさらに30分間にわたって攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ブラインで洗浄し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、0%～15%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物305mg(51%)を薄茶色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.45 (s, 3H)。LCMS (FA) : m/z = 281.4 (M+1)。

【0442】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表24】

ステップ3の反応試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
TBSCl、イミダゾール DMF	 Int-96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。 ¹ H NMR

10

20

30

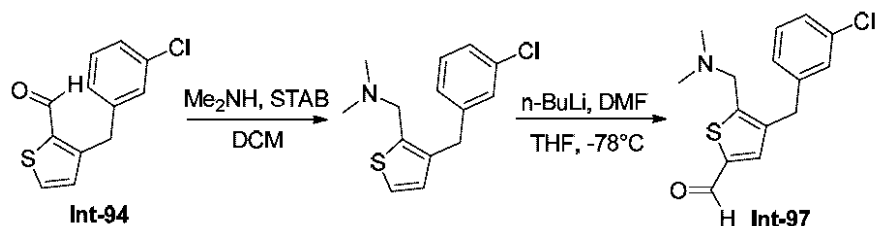
40

50

【0443】

実施例60：4-(3-クロロベンジル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-97

【化126】



10

ステップ1：1-[3-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]-N,N-ジメチルメタンアミン

Int-94 (415 mg, 1.75 mmol) 含有 MeOH (12.3 mL) 溶液に、Me₂NH 含有 MeOH (1.75 mL, 3.51 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (743 mg, 3.51 mmol) の 2.0 M 溶液を添加した。反応混合物を室温で 24 時間にわたって攪拌し、次いで、濃縮して、溶媒を除去した。残渣を水中で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~50% の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 357 mg (77%) を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.16 (s, 6H)。LCMS (FA): m/z = 266.3 (M+1)。

20

【0444】

ステップ2：4-(3-クロロベンジル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。

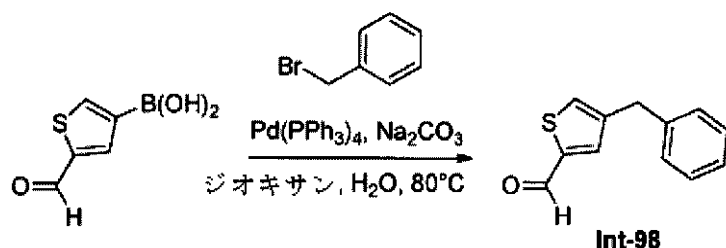
1-[3-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]-N,N-ジメチルメタンアミン (357 mg, 1.34 mmol) 含有 THF (12.6 mL) – 78 °C 冷却溶液に、シリンジを介して n-BuLi 含有ヘキサン (1.07 mL, 2.69 mmol) 2.50 M 溶液を滴下添加した。反応物を – 78 °C で 20 分間にわたって攪拌し、続いて、シリンジを介して DMF (0.21 mL, 2.69 mmol) 含有 THF (3 mL) 溶液を滴下添加した。30 分後に、反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~5% MeOH 含有 DCM で溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 270 mg (69%) を薄黄色の油として得た。LCMS (FA): m/z = 295.9 (M+1)。

30

【0445】

実施例61：4-ベンジルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-98

【化127】



50

ステップ1：4-ベンジルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

2-ホルミル-4-チオフェンボロン酸（509mg、3.26mmol）、臭化ベンジル（558mg、3.26mmol）、及び Na_2CO_3 （692mg、6.53mmol）含有1, 4-ジオキサン（24.4mL）の脱気溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （377mg、0.33mmol）を添加した。反応混合物を80℃で3時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を Mg_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~10%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物377mg（57%）を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.86（d, $J = 1.2$ Hz, 1H）, 7.84（d, $J = 6.1$ Hz, 2H）, 7.38 – 7.18（m, 5H）, 4.00（s, 2H）。LCMS（FA）： $m/z = 203.0$ （ $M+1$ ）。

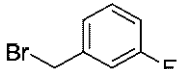
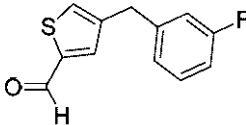
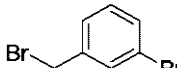
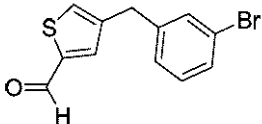
10

【0446】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができた。条件A： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、ジオキサン、水、80℃、B： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 K_2CO_3 、ジオキサン、水、80℃、C： $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 Cs_2CO_3 、ジオキサン、水、60℃、D： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Cs_2CO_3 、ジオキサン、水、75℃、E： $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 Cs_2CO_3 、THF、水、70℃。

20

【表25-1】

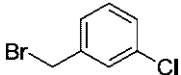
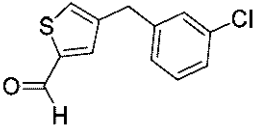
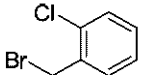
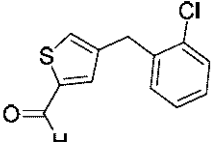
アルキル臭化物	反応条件	化合物名称／番号	特性決定データ
	A	 Int-99	^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.86（d, $J = 1.3$ Hz, 1H）, 7.89 – 7.84（m, 2H）, 7.35（td, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H）, 7.15 – 7.09（m, 2H）, 7.04（td, $J = 8.6, 8.2, 2.5$ Hz, 1H）, 4.02（s, 2H）。 ^1H NMR
	A	 Int-79	^1H NMR（400 MHz, $\text{クロロホルム}-d$ ） δ 9.86（d, $J = 1.2$ Hz,

30

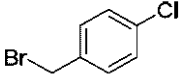
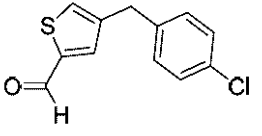
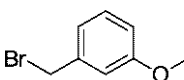
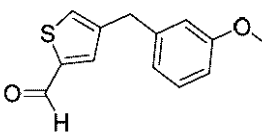
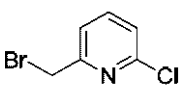
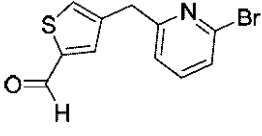
40

50

【表 2 5 - 2】

			1 H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 3 H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H)。 ¹ H NMR	10
	A	 Int - 78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.87 (s, 2 H), 7.39 - 7.31 (m, 2 H), 7.31 - 7.22 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H)。 ¹ H NMR	20
	A	 Int - 100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.86 - 7.78 (m, 2 H), 7.49 - 7.38 (m, 2 H), 7.36 - 7.26 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H)。 ¹ H NMR	30 40

【表 25-3】

	A	 I n t - 1 0 1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 7.42 – 7.33 (m, 2 H), 7.32 – 7.25 (m, 2 H), 3.99 (s, 2 H)。 $^1\text{H NMR}$
	B	 I n t - 1 0 2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 9.84 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.26 – 7.21 (m, 1 H), 6.83 – 6.75 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H)。LCMS (FA): $m/z = 233.1$ ($M+1$)。
	C	 I n t - 1 0 3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 9.87 (d, $J = 1.1$ Hz,

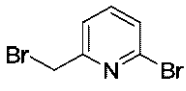
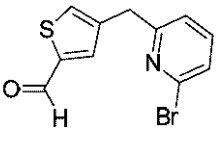
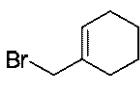
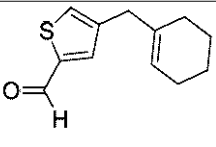
10

20

30

40

【表 2 5 - 4】

			1 H), 7. 6 7 (d, J = 1. 1 H z, 1 H), 7. 6 0 (t, J = 7. 7 H z, 1 H), 7. 5 2 (s, 1 H), 7. 2 2 (d, J = 8. 0 H z, 1 H), 7. 0 6 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 4. 1 5 (s, 2 H)。 ¹ H N M R	10
	D	 I n t - 1 0 4	¹ H N M R (4 0 0 M H z, クロロホルム-d) δ 9. 8 7 (d, J = 1. 0 H z, 1 H), 7. 6 6 (d, J = 1. 1 H z, 1 H), 7. 5 2 (s, 1 H), 7. 4 8 (d, J = 7. 7 H z, 1 H), 7. 3 7 (d, J = 7. 9 H z, 1 H), 7. 0 9 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 4. 1 5 (s, 2 H)。 ¹ H N M R	20 30
	E	 I n t - 1 0 5	¹ H N M R (4 0 0 M H z, クロロホルム-d) δ 9. 8 7 (d, J = 1. 1 H z,	40

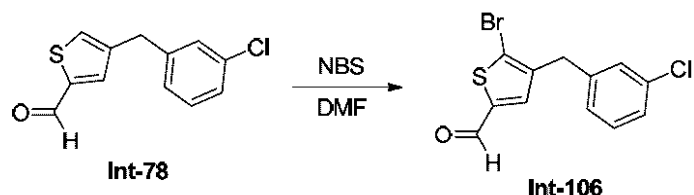
【表 2 5 - 5】

			1 H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 5.51 – 5.46 (m, 1 H), 3.25 (s, 2 H), 2.08 – 1.97 (m, 2 H), 1.92 – 1.82 (m, 2 H), 1.68 – 1.49 (m, 4 H)。LCMS (FA): m/z = 207.1 (M+1).

【 0 4 4 7 】

実施例 62：5-ブロモ-4-(3-クロロベンジル)チオフエン-2-カルボアルデヒド Int-106

【化 1 2 8】



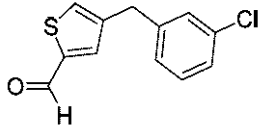
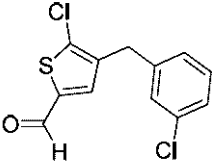
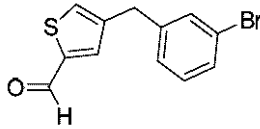
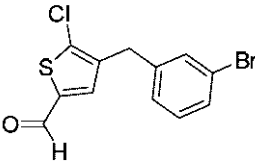
ステップ1：5-ブロモ-4-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。

Int-78 (637mg、2.69mmol) 及び NBS (718mg、4.04mmol) 含有 DMF (27mL) 溶液に。反応混合物を 50℃ で 15 時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を 10% LiCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、0%~25% の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 289mg (34%) を透明な油として得た。LCMS (FA) : m/z = 317.0 (M+1)。

【 0 4 4 8 】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができた。ステップ1：NCSハロゲン化の代替のNBS。

【表 2 6 - 1】

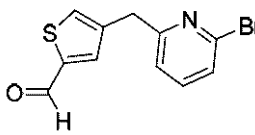
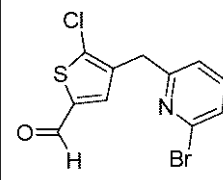
出発物質	ステップ 1 の試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
 Int-78	N C S	 Int-107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H)。 ¹ H NMR
 Int-79	N C S	 Int-108	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.71 (s, 1

10

20

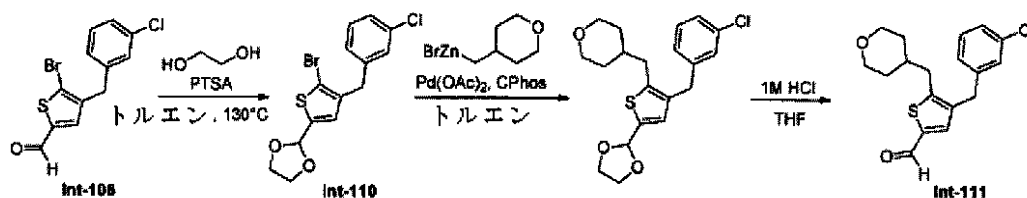
30

【表 2 6 - 2】

			H), 7.42 - 7.32 (m, 3 H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.93 (s, 2 H)。LCMS (FA): m/z = 317.1 (M+1).
 Int-103	NCS	 Int-109	LCMS (FA): m/z = 318.1 (M+1).

【0449】

実施例 63: 2-[5-ブロモ-4-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]-1,3-ジオキソラン Int-110 及び 4-(3-クロロベンジル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-111
【化 129】



ステップ 1: 2-[5-ブロモ-4-(3-クロロベンジル)-2-チエニル]-1,3-ジオキソラン。

1 L 丸底フラスコに窒素下で、Int-106 (1.70 g、5.39 mmol)、トルエン (20 mL)、1,2-エタンジオール (1.50 mL、26.9 mmol)、及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (51.2 mg、0.27 mmol) を装入した。Dean-Stark Trap 及び凝縮器を装着し、終夜加熱還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。その溶液を EtOAc (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 30% の EtOAc

含有ヘキサン)を行い、標題化合物 1.8 g (93%) をコハク色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.23 – 7.15 (m, 3H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 2H)。

【0450】

ステップ2: 4- { [3- (3-クロロベンジル) -5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-チエニル] メチル} テトラヒドロ-2H-ピラン

100 mL 二つ口丸底フラスコに亜鉛粉末 (548 mg, 8.38 mmol) を装入し、その反応容器をアルゴンでパージした。DMA (6 mL) をフラスコに添加し、その懸濁液にヨウ素 (36 mg, 0.14 mmol) を添加した。生じた混合物を、ヨウ素の赤色が薄くなるまで攪拌した。その混合物に、4-ブロモメチルテトラヒドロピラン (1 g, 6 mmol) を添加し、その混合物を12時間にわたって70℃で攪拌した。室温に冷却した後に、灰色の溶液をAcrodisc R フィルターに通し、この1.0 M 溶液を精製せずに、次の反応まで保持した。

【0451】

20 mL のマイクロ波容器に、2- [5-ブロモ-4- (3-クロロベンジル) -2-チエニル] -1, 3-ジオキソラン (500 mg, 1 mmol) 、Pd (OAc)₂ (15.6 mg, 0.07 mmol) 及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ビス (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル (60.7 mg, 0.14 mmol) を装入した。その混合物にトルエン (4.26 mL) を添加し、続いて、1.0 M [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] 亜鉛 (II) ブロミド含有DMA溶液 (2.78 mL, 2.78 mmol) を30分かけて滴下添加した。その溶液を添加すると、濃赤色になり、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。反応混合物を16時間にわたって室温で攪拌した。反応混合物を0.5 M HCl でクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~40%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 186 mg (40%) をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 2H)。

【0452】

ステップ3: 4- (3-クロロベンジル) -5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。

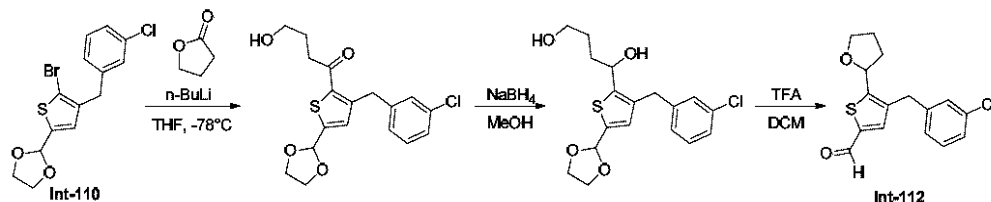
4- { [3- (3-クロロベンジル) -5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-チエニル] メチル} テトラヒドロ-2H-ピラン (170 mg, 0.45 mmol) 含有THF (3.0 mL) 溶液に、室温で1.0 MのHCl (1.21 mL) 含有水を添加した。2時間後に、反応混合物を飽和NaHCO₃で塩基化し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~40%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 128 mg (85%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 2H),

3.95 (s, 2H), 3.37 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.67 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.37 (dd, $J = 12.5$, 4.1 Hz, 2H)。

【0453】

実施例64: rac-4-(3-クロロベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-112

【化130】



10

ステップ1: 1-[3-(3-クロロベンジル)-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]-4-ヒドロキシブタン-1-オン。

Int-110 (120 mg、0.33 mmol) 含有無水 Et_2O (3 mL) 攪拌溶液に、 -78°C で 1.6 M の $n\text{-BuLi}$ 含有ヘキサン (0.25 mL、0.40 mmol) を滴下添加した。その溶液を 30 分間にわたって -78°C で攪拌した。 γ -ブチロラクトン (40 mg、0.5 mmol) 含有 Et_2O (0.5 mL) 溶液を緩徐にい添加し、15 分間にわたって -78°C で攪拌した。その溶液の温度を室温にして、その溶液を 1 時間にわたって攪拌した。その溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) でクエンチし、 EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 80% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 75 mg (61%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.32 (s, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 – 4.15 (m, 2H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 3.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.04 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

20

30

【0454】

ステップ2: rac-1-[3-(3-クロロベンジル)-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]ブタン-1,4-ジオール。

1-[3-(3-クロロベンジル)-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]-4-ヒドロキシブタン-1-オン (50 mg、0.1 mmol) 含有 MeOH (5 mL) 溶液に、 0°C で NaBH_4 (6.19 mg、0.16 mmol) を添加し、反応物を 2 時間にわたって 0°C で攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (5 mL) の添加によってクエンチし、 EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 100% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 40 mg (80%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 369.5$ ($M+1$)。

40

【0455】

ステップ3: rac-4-(3-クロロベンジル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-1-[3-(3-クロロベンジル)-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]ブタン-1,4-ジオール (815 mg、2.21 mmol) を DC

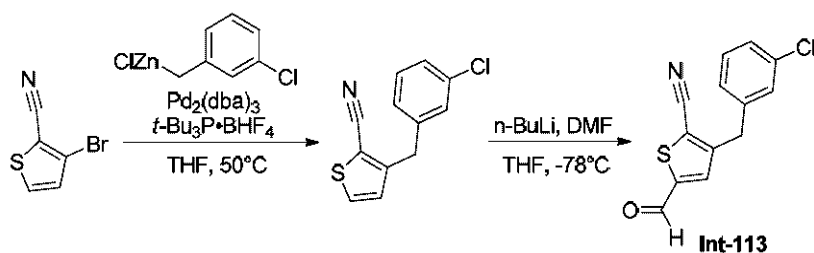
50

M (5.1 mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、TFA (18 mL、230 mmol) を室温で攪拌しながら添加した。反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、水でクエンチし、DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~35%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物681 mg (92%) をピンク色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 1H)。

【0456】

実施例65：3-(3-クロロベンジル)-5-ホルミルチオフェン-2-カルボニトリル Int-113

【化131】



ステップ1：3-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-カルボニトリル。

3-ブロモチオフェン-2-カルボニトリル (419 mg、2.23 mmol) 含有THF (10.0 mL) 溶液に、Pd₂(dba)₃ (41 mg、0.05 mmol)、トリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (25 mg、0.09 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で24時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物225 mg (43%) を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.38 – 7.13 (m, 4H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 4.15 (s, 2H)。

【0457】

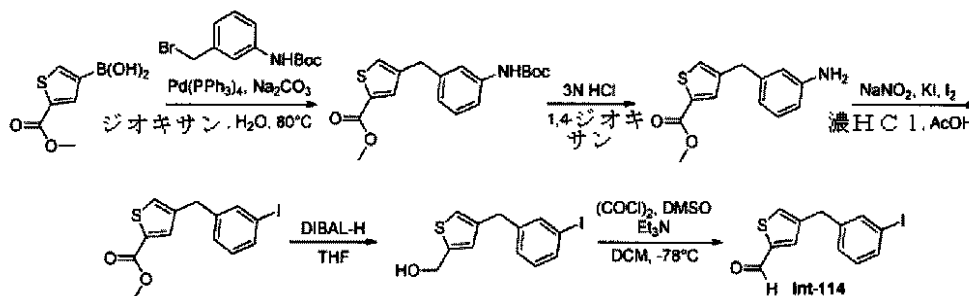
ステップ2：3-(3-クロロベンジル)-5-ホルミルチオフェン-2-カルボニトリル。

3-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-カルボニトリル (150 mg、0.64 mmol) 含有THF (6.04 mL) の-78℃冷却溶液に、シリンジを介して*n*-BuLi 含有ヘキサン (0.39 mL、0.96 mmol) 2.50 M溶液を滴下添加した。反応混合物を20分間にわたって攪拌し、続いて、シリンジを介してDMF (0.10 mL、1.28 mmol) 含有THF (2 mL) 溶液を滴下添加した。生じた混合物をさらに1時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物84 mg (50%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 10.76 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.29 – 8.13 (m, 3H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H)。

【0458】

実施例66：4-（3-ヨードベンジル）チオフエン-2-カルボアルデヒド。Int-114

【化132】



10

ステップ1：メチル4-〔3-〔(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕ベンジル〕チオフエン-2-カルボキシラート。

ねじ込み式250 mL丸底フラスコに、5-（メトキシカルボニル）チオフエン-3-ボロン酸（1.9 g、10 mmol）、tert-ブチル〔3-（ブロモメチル）フェニル〕カルバマート（3.00 g、10.5 mmol）、Na₂CO₃（3.33 g、31.4 mmol）、1,4-ジオキサン（89.2 mL）、及び水（22.8 mL）を装入した。その混合物を窒素で15分間にわたって脱気した。その混合物に、Pd(PPh₃)₄（1.21 g、1.05 mmol）を添加し、反応容器を密閉した。反応物を85℃油浴内で18時間にわたって加熱した。その混合物を真空中で濃縮して、ジオキサンを除去し、続いて、水を添加した。生じた混合物をEtOAcで3回抽出し、次いで、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の固体（2.25 g（62%））として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 7.61 – 7.56（m, 1H）, 7.25 – 7.17（m, 3H）, 7.17 – 7.15（m, 1H）, 6.88 – 6.82（m, 1H）, 6.44（s, 1H）, 3.92 – 3.91（m, 2H）, 3.85（s, 3H）, 1.51（s, 9H）。

20

30

【0459】

ステップ2：メチル4-（3-アミノベンジル）チオフエン-2-カルボキシラート。

100 mL丸底フラスコに、メチル4-〔3-〔(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕ベンジル〕チオフエン-2-カルボキシラート（3.28 g、9.44 mmol）及びEtOAc（20 mL）を装入し、その溶液を、氷浴中で冷却した。その溶液に、4 M HCl含有1,4-ジオキサン（20 mL）を添加し、その混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、次いで、その混合物をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の油2.20 g、（94%）として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 7.65 – 7.56（m, 1H）, 7.18 – 7.15（m, 1H）, 7.12 – 7.05（m, 1H）, 6.62 – 6.57（m, 1H）, 6.57 – 6.53（m, 1H）, 6.51 – 6.47（m, 1H）, 3.89 – 3.80（m, 5H）, 3.62（s, 2H）。

40

【0460】

ステップ3：メチル4-（3-ヨードベンジル）チオフエン-2-カルボキシラート。

50 mL丸底フラスコに、メチル4-（3-アミノベンジル）チオフエン-2-カルボキシラート（2.20 g、8.90 mmol）、酢酸（4.4 mL）、及び12 M HCl水（1.8 mL）を装入した。この混合物に、内部温度を10℃未満に維持しながら、

50

亜硝酸ナトリウム（0.65 g、9.4 mmol）含有水溶液（3.1 mL）を滴下添加し、その混合物を、冷却しながら20分間にわたって攪拌した。その混合物に、KI（1.77 g、10.6 mmol）及びI₂（1.32 g、5.21 mmol）含有水溶液（1.8 mL）を滴下添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。生じた混合物を分離漏斗に移し、10%亜硫酸水素ナトリウム溶液を添加した。その混合物をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油1.35 g（42%）として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.59 – 7.53（m, 3H）, 7.18 – 7.12（m, 2H）, 7.07 – 7.01（m, 1H）, 3.89（s, 2H）, 3.86（s, 3H）。 10

【0461】

ステップ4：[4-（3-ヨードベンジル）-2-チエニル]メタノール。

500 mL丸底フラスコに、窒素下でメチル4-（3-ヨードベンジル）チオフェン-2-カルボキシレート（1.35 g、3.77 mmol）及びTHF（87 mL）を装入した。その溶液を-65℃に冷却し、次いで、その溶液に、内部温度を-60℃未満に維持しながら1.0 MのDIBAL-H（15 mL）含有トルエンを滴下添加した。反応物を1時間にわたって-60℃で攪拌し、続いて、3時間にわたって-40℃で攪拌した。反応物をRochelle塩の10%溶液の添加によってクエンチし、その混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油1.24 g（94%）として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.58 – 7.52（m, 2H）, 7.18 – 7.13（m, 1H）, 7.06 – 7.00（m, 1H）, 6.90 – 6.86（m, 1H）, 6.80 – 6.76（m, 1H）, 4.80 – 4.70（m, 2H）, 3.85（s, 2H）。 20

【0462】

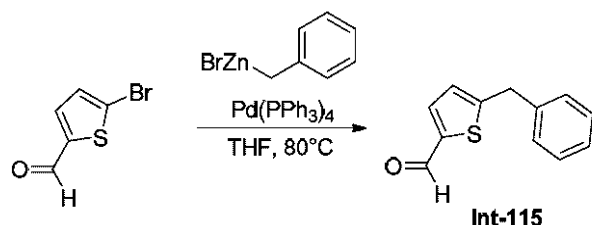
ステップ5：4-（3-ヨードベンジル）チオフェン-2-カルボアルデヒド。

100 mL丸底フラスコに、窒素下でDCM（9.4 mL）及び塩化オキサリル（0.35 mL、4.13 mmol）を装入し、その溶液を-60℃に冷却した。その溶液に、ジメチルスルホキシド（0.64 mL、9.01 mmol）を滴下添加し、その混合物を5分間にわたって攪拌した。その混合物に、緩徐な流れで[4-（3-ヨードベンジル）-2-チエニル]メタノール（1.24 g、3.76 mmol）含有DCM（4.8 mL）溶液を添加し、生じた混合物を、冷却しながら10分間にわたって攪拌した。反応物に、-60℃でトリエチルアミン（2.62 mL、18.8 mmol）を添加し、その混合物を室温まで緩徐に加温した。生じた混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、DCMで3回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を淡色のもの（1.22 g（99%））として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 9.94 – 9.78（m, 1H）, 7.62 – 7.52（m, 3H）, 7.40 – 7.36（m, 1H）, 7.18 – 7.13（m, 1H）, 7.09 – 7.03（m, 1H）, 3.94（s, 2H）。 30

【0463】

実施例67：5-ベンジルーチオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-115 40

【化 1 3 3】



ステップ 1：5-ベンジルーチオフェン-2-カルボアルデヒド

5-ブロモ-2-チオフェンカルボキサルデヒド (500 mg、2.62 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75.6 mg、0.07 mmol) をマイクロ波管内で秤量し、THF (5 mL) をその管に添加した。その溶液を 15 分間にわたってアルゴン雰囲気下で攪拌した。その混合物に、0.50 M のベンジル亜鉛ブロミド含有 THF (7.85 mL、3.93 mmol) を添加し、その混合物を 70 °C で 1 時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣に EtOAc (100 mL) を添加し、有機層を 1 N HCl (50 mL)、続いて、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 10 % の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 319 mg (54 %) を黄色の油として得た。LCMS (AA) : $m/z = 203.4$ (M+H)。

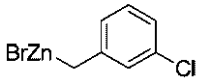
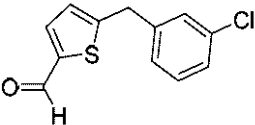
【0464】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表 27-1】

ステップ 1 の 亜鉛 試薬	化合物名称／番号	特性決定データ

【表 27-2】

	 Int-116	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H). LCMS (FA): $m/z = 237.4$ (M+H)

10

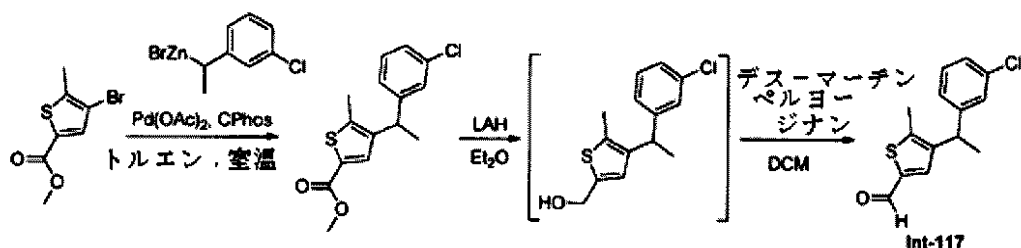
20

【0465】

実施例 68: 4-[1-(3-クロロフェニル)エチル]-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-117

30

【化 134】



40

ステップ 1: rac-メチル 4-[1-(3-クロロフェニル)エチル]-5-メチルチオフェン-2-カルボキシレート。

メチル 4-ブromo-5-メチルチオフェン-2-カルボキシレート (400 mg、2.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (14.6 mg、0.07 mmol)、及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ビス(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル (56.7 mg、0.13 mmol) をマイクロ波反応バイアルに添加した。そのバイアルをアルゴンでパージし、トルエン (4.2 mL) を添加した。暗赤色の溶液に 0℃で、0.50 M のブromo [1-(3-クロロフェニル)エチル] 亜鉛含有 THF (4.0 mL、2.00 mmol) を 10 分かけて滴下添加した。反応物を室温に加温し、14 時間にわたって攪拌した。反応物を 1 M HCl でクエンチし、水及び EtOAc で希釈した。層を分

50

離し、水層をEtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物 (収量442mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。LCMS (FA) : m/z = 295.2 (M+H)。

【0466】

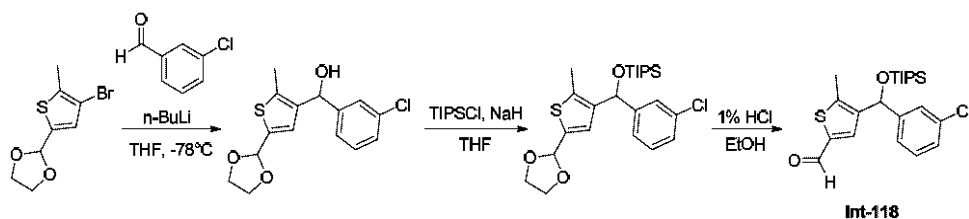
ステップ2 : rac-4-[1-(3-クロロフェニル)エチル]-5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒド。 10

1. 0Mのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有THF (1.46mL、1.46mmol) を、メチル4-[1-(3-クロロフェニル)エチル]-5-メチルチオフエン-2-カルボキシレート (0.43g、1.40mmol) 含有Et₂O (8.5mL) の氷浴冷却溶液に添加した。生じた溶液を、0℃で15分間にわたって攪拌した。反応物を0℃にて水 (約1mL) でクエンチした。Na₂SO₄ 十水和物 (約1g) をEtOAc 20mLと共に添加し、その混合物を室温に加温した。その混合物を2時間にわたって攪拌し、濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮して、アルコール生成物0.37g (95%) を得た。この化合物をDCM (20mL) 中に溶解させ、次いで、その溶液に、デスマーチンペルヨージナン (0.71g、1.70mmol) を添加した。反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応物を濃縮し、粗製物質をヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (収量227mg) を得た。 20

【0467】

実施例69 : rac-4-{(3-クロロフェニル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル}-5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒド。Int-118

【化135】



30

ステップ1 : rac-(3-クロロフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル] メタノール。

100mL二つ口丸底フラスコに、THF (60mL) を装入し、次いで、フラスコをアルゴンでパージし、-78℃で冷却した。そのTHFに、シリンジを介して2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン (5.40mL、13.5mmol) を滴下添加し、その混合物を10分間にわたって-78℃で攪拌した。-78℃で2-(4-ブromo-5-メチル-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン (2.69g、10.8mmol) を滴下添加した。その溶液を30分間にわたって-78℃で攪拌した。その溶液に、3-クロロベンズアルデヒド (1.23mL、10.8mmol) を-78℃で一度に添加し、15分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl (50mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物2.3g (68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.14 – 7.06 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 3H), 3.88 40 50

－ 3.77 (m, 2H), 2.32 (s, 4H)。

【0468】

ステップ2: rac- { (3-クロロフェニル) [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-メチル-3-チエニル] メトキシ } (トリイソプロピル) シラン。

rac- (3-クロロフェニル) [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-メチル-3-チエニル] メタノール (927mg, 2.98mmol) を THF (30.6 mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、60% NaH 含有鉱油 (329mg, 13.7mmol) を添加した。その溶液を 40℃ で 30 分間にわたって攪拌した。TIPSCl (1.45mL, 6.86mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。その溶液を飽和 NH₄Cl 溶液 30mL に注ぎ入れた。その溶液を EtOAc (30mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 10% ~ 25% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.39g (100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.17 - 7.02 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.00 - 0.93 (m, 21H)。

10

【0469】

ステップ3: rac-4- { (3-クロロフェニル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } -5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac- { (3-クロロフェニル) [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-メチル-3-チエニル] メトキシ } (トリイソプロピル) シラン (1.6g, 3.4mmol) を 1% HCl 含有 EtOH (20mL) 中に溶解させ、反応物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (20mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 28% ~ 30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.4g (97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.06 - 0.92 (m, 21H)。

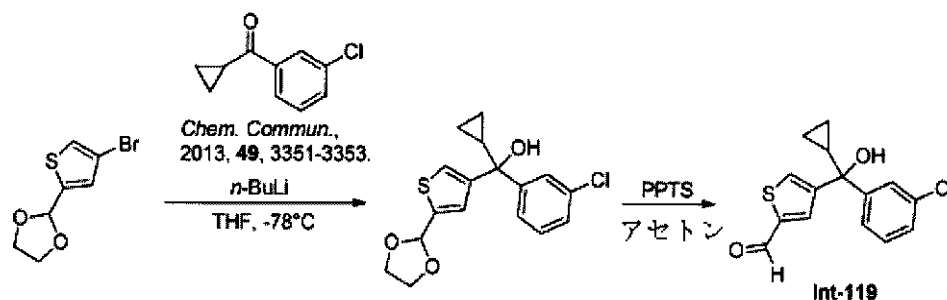
20

30

【0470】

実施例70: rac-4- [(3-クロロフェニル) (シクロプロピル) ヒドロキシメチル] チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-119

【化136】



40

ステップ1: rac- (3-クロロフェニル) (シクロプロピル) [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] メタノール

二つ口 250mL 丸底フラスコに窒素下で、THF (100mL) を装入した。その溶液に、-78℃ で 2.50M の n-BuLi 含有ヘキサン (9.2mL, 23mmol) を添加し、続いて、2- (4-ブロモチオフェン-2-イル) -1, 3-ジオキソラン (

50

4. 15 g、17.7 mmol) 含有 THF (10 mL) 溶液を添加した。5 分後に、その混合物に、3-クロロフェニルシクロプロピルケトン (3.35 g、18.5 mmol) 含有 THF (10 mL) 溶液を一度に添加し、反応物を 30 分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl の添加によってクエンチし、生じた混合物を室温に加熱した。その混合物を EtOAc (×3) で抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配を使用して溶離する ISCO カラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を淡色の固体 3.72 g (63%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.19 – 3.94 (m, 4H), 1.85 (s, 1H), 1.63 – 1.54 (m, 1H), 0.69 – 0.61 (m, 1H), 0.55 – 0.45 (m, 3H)。

【0471】

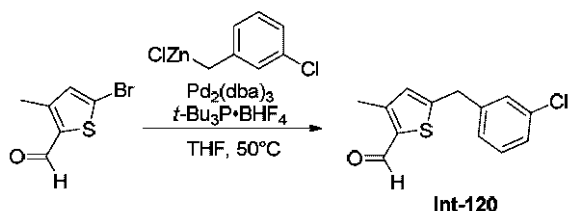
ステップ 2: rac-4-[(3-クロロフェニル)(シクロプロピル)ヒドロキシメチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。

100 mL 丸底フラスコに窒素下で、rac-(3-クロロフェニル)(シクロプロピル)[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]メタノール (250 mg、0.74 mmol)、アセトン (5.45 mL)、及び水 (1.34 mL) を装入した。その混合物に、PPTS (373 mg、1.48 mmol) を添加し、反応物を 2 時間にわたって室温で攪拌した。反応物を水に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油 195 mg (90%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.86 – 9.81 (m, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 0.73 – 0.44 (m, 4H)。

【0472】

実施例 71: 5-(3-クロロベンジル)-3-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-120

【化137】



ステップ 1: 5-(3-クロロベンジル)-3-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

20 mL のマイクロ波容器に、5-ブロモ-3-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド (680 mg、3.32 mmol)、Pd₂dba₃ (60.8 mg、66.3 μmol)、及びトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (38.5 mg、0.13 mmol) を装入した。その混合物に、THF (4.0 mL) を添加し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を 5 分間にわたって室温で攪拌した後に、その混合物に、0.5 M の 3-クロロベンジル亜鉛クロリド含有 THF 溶液 (8.62 mL、4.31 mmol) を添加し、次いで、生じた混合物を 5

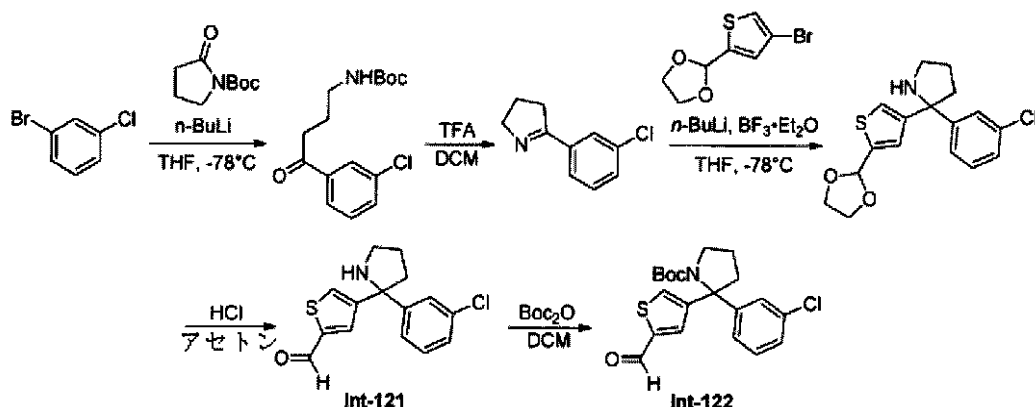
0℃で1時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を水(50 mL)で、続いてブラインで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後に、その混合物を、ガラスフリット漏斗で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~15%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物184 mg (22%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

10

【0473】

実施例72: rac-4-[2-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル]チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-121及びrac-tert-ブチル 2-(3-クロロフェニル)-2-(5-ホルミル-3-チエニル)ピロリジン-1-カルボキシレート Int-122

【化138】



20

ステップ1: tert-ブチル [4-(3-クロロフェニル)-4-オキソブチル] カルバマート。

30

500 mL二つ口丸底フラスコに窒素下で、THF (192.0 mL)を装入し、-78℃で冷却した。その溶液に、2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン (30.6 mL、76.6 mmol)を、続いて、3-クロロプロモベンゼン (11.3 g、58.9 mmol)含有THF (10 mL)の溶液を添加した。その混合物に直ちに、1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジン (12.0 g、64.8 mmol)含有THF (10 mL)の溶液を添加した。15分後に、反応物を、緩徐に飽和NaHCO₃を添加することによってクエンチし、生じた混合物を室温に加熱した。その混合物をEtOAc (×3)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の油15.54 g (89%)として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.43 – 1.41 (m, 9H)。

40

【0474】

ステップ2: 5-(3-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール。

500 mL丸底フラスコに、tert-ブチル [4-(3-クロロフェニル)-4-オキソブチル] カルバマート (15.6 g、52.3 mmol)及びDCM (26 mL)を

50

装入した。その溶液に、TFA (48.3 mL、627.4 mmol) を添加した。1 時間後に、反応物を水に注ぎ入れ、その混合物をDCM (×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃で、次いで、ブラインで洗浄し; MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAcで溶離するISCOカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色の固体4.93 g (53%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.87 – 7.81 (m, 1 H), 7.74 – 7.67 (m, 1 H), 7.42 – 7.37 (m, 1 H), 7.37 – 7.31 (m, 1 H), 4.10 – 4.01 (m, 2 H), 2.98 – 2.84 (m, 2 H), 2.13 – 1.98 (m, 2 H)。

10

【0475】

ステップ3: rac-2-(3-クロロフェニル)-2-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ピロリジン。

5-(3-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (5.90 g、32.8 mmol) 含有THF (100 mL) 溶液に、-78℃で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (4.5 mL、36.1 mmol) を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。別の反応容器に、THF (300 mL) を装入し、-78℃に冷却し、2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン (22.3 mL、55.8 mmol) を、続いて、2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキソラン (10.8 g、46.0 mmol) 含有THF (10 mL) 溶液を添加し、その混合物を5分間にわたって攪拌した。その混合物に、予め調製して置いた溶液を、-78℃でカニューレを介して添加し、その混合物を-40℃で1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、生じた混合物をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を茶色の泡油7.09 g (64%) として得た。LCMS (FA): m/z = 336.1 (M+H)。

20

【0476】

ステップ4: rac-4-[2-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。

30

rac-2-(3-クロロフェニル)-2-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ピロリジン (7.09 g、21.1 mmol) 含有アセトン (100 mL) 溶液に、12 MのHCl含有水溶液 (2 mL) を添加し、反応物を室温で6時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、その混合物をDCM (×3) で抽出した。合わせた有機部分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物をオレンジ色油4.15 g (67%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.81 (s, 1 H), 7.64 – 7.58 (m, 2 H), 7.52 – 7.46 (m, 1 H), 7.34 – 7.29 (m, 1 H), 7.25 – 7.22 (m, 1 H), 7.22 – 7.18 (m, 1 H), 3.18 – 3.01 (m, 2 H), 2.50 – 2.27 (m, 2 H), 2.01 – 1.80 (m, 3 H)。

40

【0477】

ステップ5: rac-tert-ブチル2-(3-クロロフェニル)-2-(5-ホルミル-3-チエニル)ピロリジン-1-カルボキシレート。

100 mL丸底フラスコに窒素下で、rac-4-[2-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-イル]チオフェン-2-カルボアルデヒド (4.15 g、14.2 mmol)、DCM (69.6 mL)、N,N-ジメチルアミノピリジン (0.08 mg、0.7 mmol)、及びBoc₂O (4.66 g、21.3 mmol) を装入した。室温での18時間後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離す

50

【 0 4 7 8 】

10

【化 1 3 9】

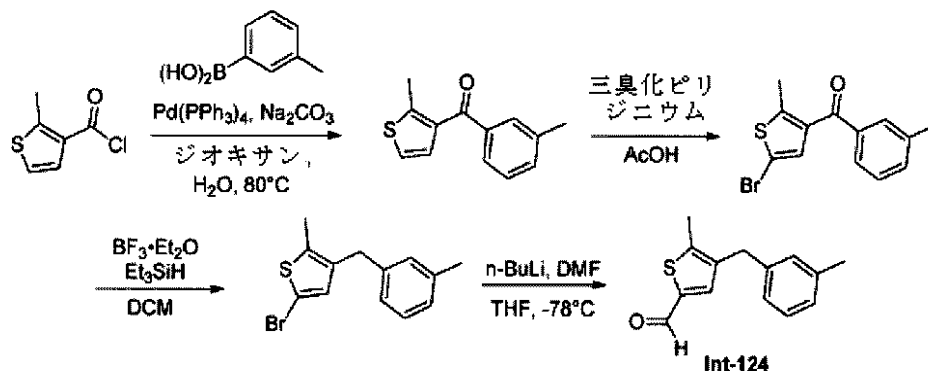


30

【 0 4 7 9 】

実施例 74：5-メチル-4-(3-メチルベンジル)チオフエン-2-カルボアルデヒド。Int-124

【化 1 4 0】



10

ステップ 1：（3-メチルフェニル）（2-メチルー3-チエニル）メタノン。

マイクロ波管に、m-トリルボロン酸（231mg、1.70mmol）、 Cs_2CO_3 （830mg、2.55mmol）、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （58.9mg、0.05mmol）を装入した。これらの内容物をトルエン（5mL）で懸濁させ、続いて、室温で2-メチルチオフェン-3-カルボニルクロリド（300mg、1.87mmol）を添加した。反応容器をアルゴンでパージし、次いで、キャップで密閉した。反応物を油浴で30分間にわたって100℃で加熱した。反応物を室温に冷却し、分液漏斗に移した。その混合物を EtOAc （70mL）で希釈し、有機層を水（50mL）、続いて、ブラインで洗浄した。 EtOAc 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー（溶離液は3%の EtOAc 含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物 220mg（60%）を無色の油として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.61（s, 1H）, 7.57（d, J = 7.0 Hz, 1H）, 7.41 – 7.31（m, 2H）, 7.13（d, J = 5.3 Hz, 1H）, 7.04（d, J = 5.3 Hz, 1H）, 2.65（s, 3H）, 2.41（s, 3H）。

20

【0480】

ステップ 2：（5-ブロモ-2-メチルー3-チエニル）（3-メチルフェニル）メタノン。

30

（3-メチルフェニル）（2-メチルー3-チエニル）メタノン（410mg、1.90mmol）含有酢酸（2.0mL）溶液に、室温で三臭化ピリジニウム（1.52g、4.74mmol）を添加し、反応物を50℃で2時間にわたって加熱した。反応物を室温で冷却し、水（100mL）に注ぎ入れた。その混合物を EtOAc （100mL×2）で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 （100mL）、続いて、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、次いで、ブラインで洗浄した。 EtOAc 層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー（溶離液は5%の EtOAc 含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物 529mg（85%）を薄黄色の粘着性の油として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.58（s, 1H）, 7.54（d, J = 7.1 Hz, 1H）, 7.42 – 7.32（m, 2H）, 7.08（s, 1H）, 2.57（s, 3H）, 2.42（s, 3H）。

40

【0481】

ステップ 3：5-ブロモ-2-メチルー3-（3-メチルベンジル）チオフェン。

100mL 丸底フラスコ内の（5-ブロモ-2-メチルー3-チエニル）（3-メチルフェニル）メタノン（520mg、1.60mmol）をアルゴン雰囲気下で CH_3CN （5.0mL）及び DCM （5.0mL）中に溶解させ、その混合物を0℃に冷却した。この溶液に、トリエチルシラン（0.76mL、4.76mmol）を、続いて、三フッ化ホウ素エーテラート（0.60mL、4.76mmol）を添加し、反応物を14時間

50

にわたって 0℃～室温で撹拌した。反応物を、 K_2CO_3 水溶液 (50 mL) を緩徐に添加することによってクエンチし、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 100% ヘキサン) によって精製して、標題化合物 447 mg (90%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

【0482】

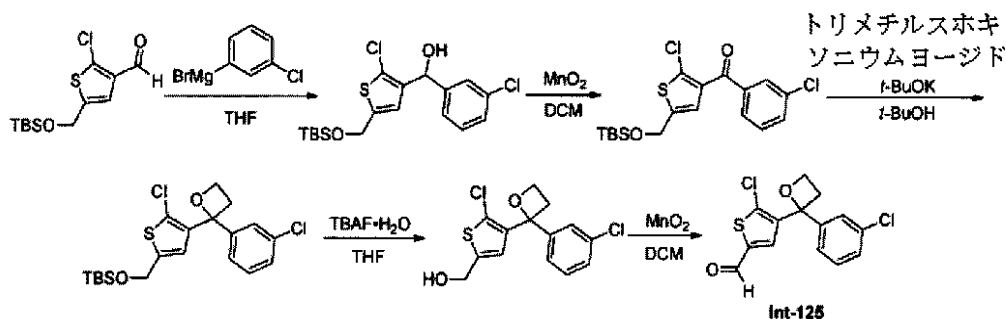
ステップ4: 5-メチル-4-(3-メチルベンジル)チオフエン-2-カルボアルデヒド。

5-ブロモ-2-メチル-3-(3-メチルベンジル)チオフエン (235 mg, 0.75 mmol) を 100 mL 二つ口丸底フラスコ内で秤量し、その反応容器をアルゴンでパージした。内容物を THF (12.0 mL) 中に溶解させ、その溶液を -78℃ で冷却した。その溶液に、-78℃ で 2.50 M の $n-BuLi$ 含有ヘキサン (0.69 mL, 1.71 mmol) を滴下添加し、その混合物を 30 分間にわたって撹拌した。その混合物に、-78℃ で DMF (0.13 mL, 1.67 mmol) を添加し、生じた混合物を 15 分間にわたって撹拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 151 mg (87%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

【0483】

実施例 75: rac-5-クロロ-4-[2-(3-クロロフェニル)オキシタン-2-イル]チオフエン-2-カルボアルデヒド。Int-125

【化141】



ステップ1: rac-[5-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル)-2-クロロ-3-チエニル] (3-クロロフェニル) メタノール。

5-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル)-2-クロロチオフエン-3-カルボアルデヒド (1.00 g, 3.44 mmol) 含有 THF (20.0 mL) 溶液に、かつその溶液を、0℃ で冷却した。その溶液に、0.50 M の 3-クロロフェニルマグネシウムブロミド含有 THF (8.25 mL, 4.13 mmol) を滴下添加し、反応物を 30 分間にわたって室温で撹拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を

I S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物1.35g（97%）を薄黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.43（s, 1H）, 7.26（d, J = 4.1 Hz, 3H）, 6.66（s, 1H）, 5.94（s, 1H）, 4.71（d, J = 0.9 Hz, 2H）, 2.57 – 1.90（br s, 1H）, 0.90（s, 9H）, 0.07（s, 6H）。

【0484】

ステップ2：[5-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-2-クロロ-3-チエニル]（3-クロロフェニル）メタノン。

10

rac-[5-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-2-クロロ-3-チエニル]（3-クロロフェニル）メタノール（1.35g、3.35mmol）含有DCM（50.0mL）溶液に、室温でMnO₂（2.91g、33.5mmol）を添加し、反応物を21時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留濾過ケーキをDCMで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~5%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物742mg（55%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.79（t, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.69（dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H）, 7.56（ddd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H）, 7.42（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 6.91（s, 1H）, 4.80（d, J = 1.0 Hz, 2H）, 0.94（s, 9H）, 0.12（s, 6H）。

20

【0485】

ステップ3：rac-tert-ブチル（{5-クロロ-4-[2-（3-クロロフェニル）オキシタン-2-イル]-2-チエニル}メトキシ）ジメチルシラン。

20mLマイクロ波反応管に、トリメチルスホキシニウム（trimethylsulfonium）ヨージド（576mg、2.62）及びt-BuOK（294mg、2.62mmol）を装入し、次いで、反応管をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。反応容器に、t-BuOH（3.0mL）を添加し、その混合物を30分間にわたって50℃で攪拌した。その白色の懸濁液に、50℃で[5-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-2-クロロ-3-チエニル]（3-クロロフェニル）メタノン（300mg、0.75mmol）含有t-BuOH（4.5mL、47.0mmol）溶液を添加し、生じた混合物を44時間にわたって攪拌した。反応物を水（60mL）の添加によってクエンチし、E t O A c（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は2%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物195mg（61%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.50（t, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.35（dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H）, 7.29（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.24（dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H）, 6.78（s, 1H）, 4.74（s, 2H）, 4.69 – 4.63（m, 2H）, 3.54 – 3.44（m, 1H）, 3.14 – 3.03（m, 1H）, 0.91（s, 9H）, 0.09（d, J = 1.8 Hz, 6H）。

30

40

【0486】

ステップ4：rac-{5-クロロ-4-[2-（3-クロロフェニル）オキシタン-2-イル]-2-チエニル}メタノール。

rac-tert-ブチル（{5-クロロ-4-[2-（3-クロロフェニル）オキシタン-2-イル]-2-チエニル}メトキシ）ジメチルシラン（290mg、0.68m

50

mol) 含有 THF (10 mL) 溶液に、室温で TBAF-水和物 (283 mg、1.01 mmol) 含有 THF (3.0 mL) 溶液を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は20%~30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 207 mg (97%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.54 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 4H), 3.53 (dt, J = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 3.12 (dt, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 1.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。

【0487】

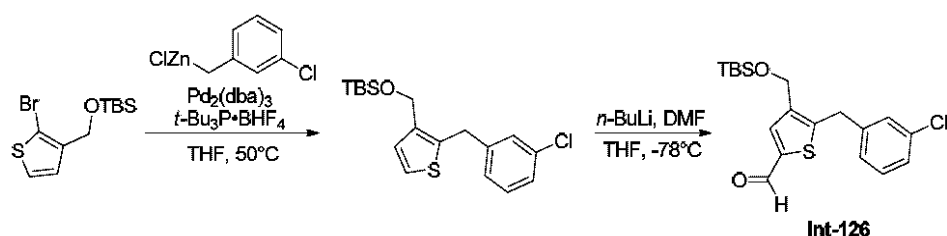
ステップ5: rac-5-クロロ-4-[2-(3-クロロフェニル)オキセタン-2-イル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-{5-クロロ-4-[2-(3-クロロフェニル)オキセタン-2-イル]-2-チエニル}メタノール (205 mg、0.65 mmol) 含有 DCM (20.0 mL) 溶液に、室温で MnO₂ (565 mg、6.50 mmol) を添加し、その混合物を14時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留濾過ケーキをDCMで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 188 mg (92%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 4.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.44 (dt, J = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 3.20 (dt, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H)。

【0488】

実施例76: 4-({tert-ブチル (ジメチル) シリル } オキシ) メチル - 5-(3-クロロベンジル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-126

【化142】



ステップ1: tert-ブチル { [2-(3-クロロベンジル) - 3-チエニル] メトキシ } ジメチルシラン。

20 mL のマイクロ波反応管に、[(2-ブロモ-3-チエニル) メトキシ] (tert-ブチル) ジメチルシラン (1.63 g、5.30 mmol)、Pd₂(dba)₃ (194 mg、0.21 mmol)、及びトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (123 mg、0.42 mmol) を装入した。THF (11.2 mL) の添加後に、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を5分間にわたって室温で攪拌した後に、その混合物に0.5 Mの3-クロロベンジル亜鉛クロリド含有 THF (12.2 mL、6.10 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間にわたって攪拌し、次いで、生じた混合物を50°Cで1時間にわたって加熱した。その混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を水 (50 mL) 及びブラインで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させた後に、その混合物を、ガラスフリット漏斗で濾過

し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物1.4g（76%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0489】

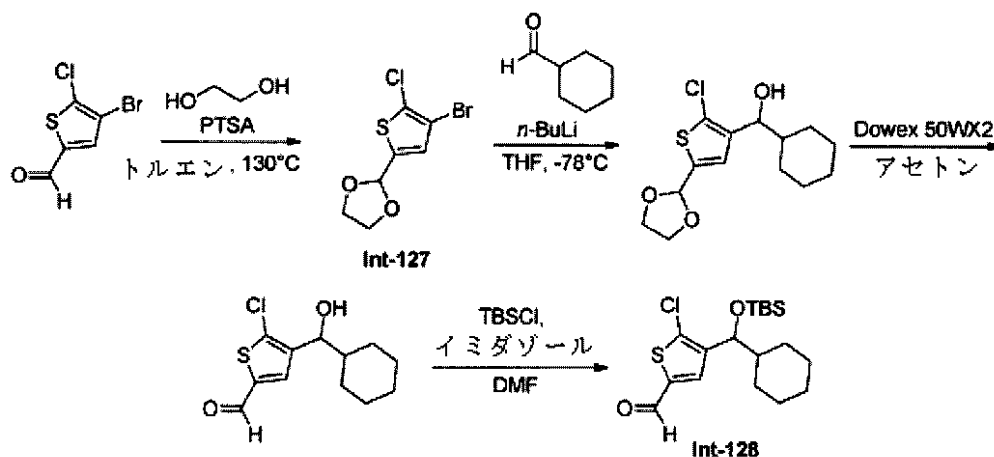
ステップ2：4-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ）メチル）-5-（3-クロロベンジル）チオフェン-2-カルボアルデヒド。

tert-ブチル{[2-（3-クロロベンジル）-3-チエニル]メトキシ}ジメチルシラン（1.40g, 3.97mmol）含有THF（30.0mL）溶液に、-78℃で2.5Mのn-BuLi含有ヘキサン（2.1mL, 5.16mmol）を滴下添加し、その混合物を3分間にわたって攪拌した。その混合物に、-78℃でDMF（0.49mL, 6.34mmol）を添加し、反応物を10分間にわたって攪拌し、次いで、10分間にわたって室温に加温した。反応混合物に飽和NH₄Clを添加し、EtOAc（×2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は15%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物0.75g（50%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

【0490】

実施例77：2-（4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル）-1,3-ジオキサラン
Int-127及びrac-4-〔{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ〕（シクロヘキシル）メチル〕-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-128

【化143】



ステップ1：2-（4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル）-1,3-ジオキサラン。

4-ブロモ-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド（4.1g, 18mmol）含有トルエン（60mL）溶液に、1,2-エタンジオール（5.07mL, 90.9mmol）及びp-トルエンスルホン酸一水和物（0.17g, 0.91mmol）を添加し、次いで、その混合物をDean-Stark装置で3時間にわたって加熱還流させた。室温に冷却した後に、反応混合物を飽和NaHCO₃（100mL）及び水（50mL）の添加によってクエンチした。生じた混合物をヘキサン（150mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン）

によって精製して、標題化合物を無色の固体（収量 4.75 g）として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 7.30（s, 1H）, 6.03（s, 1H）, 4.07 – 3.99（m, 2H）, 3.99 – 3.91（m, 2H）。

【0491】

ステップ2：rac-[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]（シクロヘキシル）メタノール。

2-(4-ブromo-5-クロロ-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン（1.09 g、4.04 mmol）を、アルゴン雰囲気下で50 mL二口丸底フラスコに入れた。THF（6.50 mL）を添加し、反応物を-78℃で冷却した。2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン（1.80 mL、4.50 mmol）を滴下添加し、その溶液を30分間にわたって攪拌した。同時に、三塩化セリウム（1.00 g、4.06 mmol）を、アルゴン雰囲気下で二口丸底フラスコに入れた。THF（10.0 mL）を添加し、そのスラリーを-78℃で冷却した。2-(4-ブromo-5-クロロ-2-チエニル)-1,3-ジオキソランのリチウム化種を上記溶液に迅速に滴下添加し、その溶液を1時間にわたって-78℃で攪拌した。その溶液に、-78℃でシクロヘキサンカルボキサリデヒド（0.60 mL、4.80 mmol）含有THF（2.0 mL）を滴下添加した。反応物を30分間にわたって-78℃で攪拌した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、その混合物をEtOAcで抽出した。エマルジョンが形成し、それを、セライトのパッドで濾過した。濾液層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%~30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、オレンジ色油（収量622 mg）を得た。LCMS（FA）： m/z = 303.1（M+1）

【0492】

ステップ3：rac-5-クロロ-4-[シクロヘキシル（ヒドロキシ）メチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。

Dowex 50WX2-200（H）（1 g）を、室温でrac-[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]（シクロヘキシル）メタノール（0.62 g、2.04 mmol）含有アセトン（40 mL）溶液に添加した。反応物を室温で17時間にわたって攪拌した。反応物を濾過して固体樹脂を除去し、濾液を濃縮した。粗製物質をISCOシリカゲル（溶離液は100%ヘキサン、次いで、20%のEtOAc/ヘキサン）で精製して、標題化合物を黄色の油（収量338 mg）として得た。LCMS（FA）： m/z = 259.1（M+1）

【0493】

ステップ4：rac-4-[{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ]（シクロヘキシル）メチル]-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-5-クロロ-4-[シクロヘキシル（ヒドロキシ）メチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド（338 mg、1.31 mmol）、1H-イミダゾール（267 mg、3.92 mmol）、N,N-ジメチルアミノピリジン（16.0 mg、0.13 mmol）、及びDMF（10.0 mL）を、アルゴン雰囲気下で100 mL丸底フラスコ内で合わせた。その溶液を0℃で冷却した。TBSCl（225 mg、1.49 mmol）を添加し、反応物を室温に加温した。5時間後に、1H-イミダゾール（88.9 mg、1.31 mmol）及びTBSCl（98.4 mg、0.65 mmol）を添加し、反応物を終夜攪拌した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAc及び水で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を10%LiCl水溶液（×3）、ブライン（×1）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、無色の油（収量386 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.78（s, 1H）, 7.61（s, 1H）, 4.50（d, J = 7.1 Hz, 1H）, 1.98 – 1.

5.7 (m, 4H), 1.44 – 0.88 (m, 7H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), –0.18 (s, 3H)。

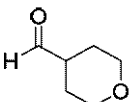
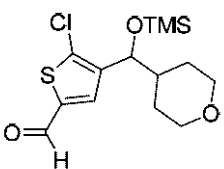
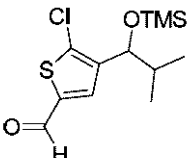
【0494】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができた。ステップ4、条件A：TMSCl／イミダゾール／DCM、B：TIPSCl／NaH／THF、C：TBSCl／イミダゾール／DMF。

【表28-1】

ステップ2 のアルデヒド	ステップ4の 条件	化合物名称／番号	特性決定データ

【表 2 8 - 2】

	A	 I n t - 1 2 9	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.5$, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.5$, 3.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 1.79 (dtq, $J = 15.3$, 7.5, 3.7 Hz, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.03 (s, 9H)。 $^1\text{H NMR}$
	A	 I n t - 1 3 0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.88 (dq, $J = 13.5$, 6.7 Hz, 1H), 0.

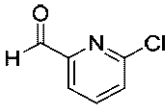
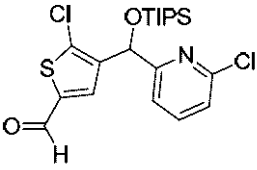
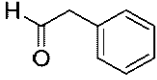
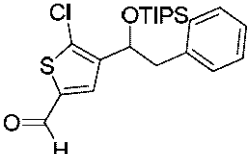
10

20

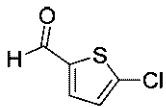
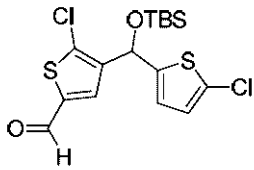
30

40

【表 28-3】

			9.6 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.02 (s, 9H)。 ^1H NMR	
	B	 Int-131	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.73 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 1.20-1.08 (m, 3H), 1.02-0.96 (m, 18H)。 ^1H NMR	10 20
	B	 Int-132	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.94-6.87 (m, 2H), 5.07 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd,	30 40

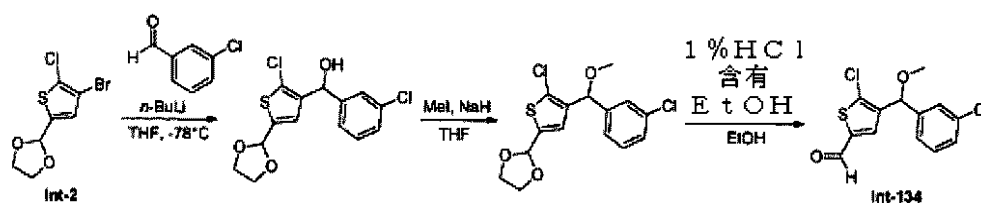
【表 28-4】

			$J = 13.2, 5.5 \text{ Hz}$, 1 H), $2.89 \text{ (dd, } J$ $= 13.2, 6.8 \text{ Hz}$, $1 \text{ H})$, $1.00 - 0.81$ $(\text{m, } 21 \text{ H})$. $^1\text{H NMR}$
	C	 I n t - 1 3 3	$^1\text{H NMR (400 MHz,}$ クロロホルム-d) δ 9.7 $5 \text{ (s, } 1 \text{ H})$, 7.70 $(\text{s, } 1 \text{ H})$, 6.71 (d, $J = 3.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H})$, $6.57 \text{ (dd, } J = 3.$ $8, 1.1 \text{ Hz, } 1 \text{ H})$, $6.$ $01 \text{ (d, } J = 0.9 \text{ H}$ $\text{z, } 1 \text{ H})$, 0.91 (s, $9 \text{ H})$, $0.11 - 0.00$ $(\text{m, } 6 \text{ H})$. $^1\text{H NMR}$

【 0 4 9 5 】

実施例 78: rac-5-クロロ-4-[(3-クロロフェニル) (メトキシ) メチル]
チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-134

【化 1 4 4】



ステップ1: rac-2-クロロ-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] (3-クロロフェニル) メタノール。

100 mL 二つ口丸底フラスコに、THF (20 mL) を装入し、次いで、フラスコをアルゴンでパージし、 -78°C で冷却した。その THF に、シリンジを介して 2.50 M の *n*-BuLi 含有ヘキサン (1.86 mL、4.64 mmol) を滴下添加し、その混合物を 10 分間にわたって -78°C で攪拌した。 -78°C で Int-2 (1.0 g、3.7 mmol) を滴下添加した。その溶液を 30 分間にわたって -78°C で攪拌した。その溶液に、 -78°C で 3-クロロベンズアルデヒド (422 μL 、3.71 mmol) を一度に添加し、15 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2S

O₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～50%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物494mg（40%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.16 – 7.02（m, 4H）, 6.78（s, 1H）, 5.76（s, 1H）, 5.75（s, 1H）, 3.93 – 3.87（m, 2H）, 3.84 – 3.77（m, 2H）。

【0496】

ステップ2：rac-2-〔5-クロロ-4-〔（3-クロロフェニル）（メトキシ）メチル〕-2-チエニル〕-1, 3-ジオキソラン。

100mL丸底フラスコに、rac-〔2-クロロ-5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル〕（3-クロロフェニル）メタノール（490mg、1.48mmol）を装入した。その混合物に、室温でTHF（14.5mL）及び60%NaH含有鉱油（213mg、4.44mmol）を添加し、反応混合物をアルゴンでパージし、続いて、MeI（276 μ L、4.44mmol）を添加し、50℃で2時間にわたって加熱した。その溶液を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCM（30mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～35%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物404mg（79%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.21 – 7.04（m, 4H）, 6.79（s, 1H）, 5.80（s, 1H）, 5.24（s, 1H）, 3.98 – 3.92（m, 2H）, 3.88 – 3.82（m, 2H）, 3.23（s, 3H）。

【0497】

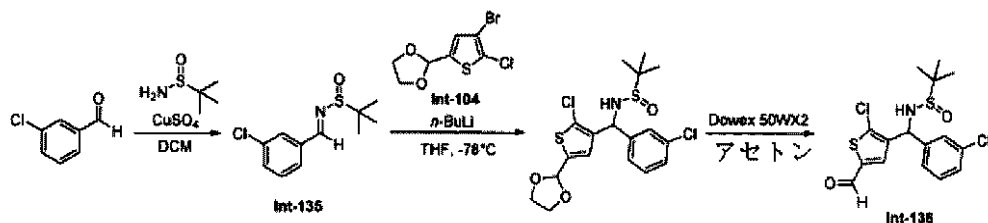
ステップ3：rac-5-クロロ-4-〔（3-クロロフェニル）（メトキシ）メチル〕チオフエン-2-カルボアルデヒド。

rac-2-〔5-クロロ-4-〔（3-クロロフェニル）（メトキシ）メチル〕-2-チエニル〕-1, 3-ジオキソラン（1.0g、2.9mmol）を、1%HCl（20mL）含有E t O H中に溶解させた。反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM（20mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～50%のE t O A c含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物0.8g（90%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.61（s, 1H）, 7.44（s, 1H）, 7.19 – 7.05（m, 4H）, 5.26（s, 1H）, 3.26（s, 3H）。

【0498】

実施例79：N-〔（E）-（3-クロロフェニル）メチレン〕-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド Int-135及びrac-N-〔（2-クロロ-5-ホルミル-3-チエニル）（3-クロロフェニル）メチル〕-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド。Int-136

【化145】



ステップ1：N-〔（E）-（3-クロロフェニル）メチレン〕-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド。

硫酸銅（II）（2.9g、18.0mmol）及び3-クロロベンズアルデヒド（1

10

20

30

40

50

． 3 g、9. 1 mmol) を、室温で 2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (1. 0 g、8. 2 mmol) 含有 DCM (16 mL) 溶液に添加した。生じた懸濁液を 15 時間にわたって攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドで濾過し、濾過ケーキを DCM で洗浄した。濾液を濃縮し、その粗製混合物を、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (収量 1. 32 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 54 (s, 1H), 7. 86 (t, J = 1. 7 Hz, 1H), 7. 69 (dt, J = 7. 5, 1. 2 Hz, 1H), 7. 49 (ddd, J = 8. 0, 2. 0, 1. 2 Hz, 1H), 7. 42 (t, J = 7. 8 Hz, 1H), 1. 27 (s, 9H)。LCMS (FA): m/z = 244. 3 (M+H)

10

【0499】

ステップ 2: rac-N- { [2-クロロ-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] (3-クロロフェニル) メチル} -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。

2-(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル)-1, 3-ジオキソラン (900 mg、3. 30 mmol) 含有 THF (30 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、2. 50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (1. 66 mL、4. 15 mmol) を滴下添加した。N- [(E)- (3-クロロフェニル) メチレン] -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0. 97 g、3. 97 mmol) 含有 THF (4 mL) 溶液を、反応混合物に迅速に添加した直後に、生じた溶液を、15 分間にわたってその温度で攪拌した。約 0 °C に加温した後に、反応物を水の添加によってクエンチした。その混合物を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (収量 1. 2 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7. 41 (d, J = 17. 9 Hz, 1H), 7. 36 - 7. 24 (m, 3H), 6. 98 (d, J = 10. 3 Hz, 1H), 5. 97 (d, J = 6. 8 Hz, 1H), 5. 76 (dd, J = 7. 5, 2. 6 Hz, 1H), 4. 15 - 4. 07 (m, 2H), 4. 06 - 3. 96 (m, 2H), 3. 69 - 3. 61 (m, 1H), 1. 33 - 1. 22 (m, 9H)。

20

30

【0500】

ステップ 3: rac-N- [(2-クロロ-5-ホルミル-3-チエニル) (3-クロロフェニル) メチル] -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。

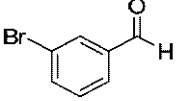
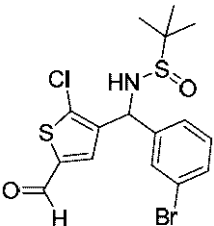
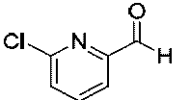
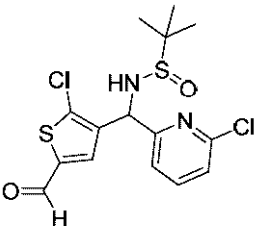
Dowex 50WX2-200 (H) (1 g) を、室温で N- { [2-クロロ-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] (3-クロロフェニル) メチル} -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0. 90 g、2. 10 mmol) 含有 アセトン (20 mL) 溶液に添加した。反応物を 1 時間にわたって攪拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、粗製物質を、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (収量 750 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9. 75 (d, J = 4. 0 Hz, 1H), 7. 63 (d, J = 16. 4 Hz, 1H), 7. 38 (d, J = 12. 8 Hz, 1H), 7. 34 - 7. 27 (m, 3H), 5. 78 (dd, J = 15. 0, 3. 1 Hz, 1H), 3. 80 - 3. 70 (m, 1H), 1. 27 (s, 9H)。

40

【0501】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した:

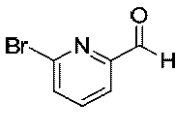
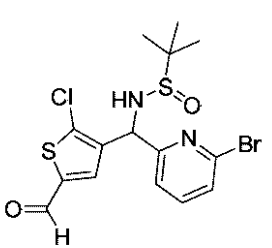
【表 2 9 - 1】

出発物質	化合物名称／番号	特性決定データ
	 Int - 1 3 7	LCMS (FA): $m/z = 436.1$ (M+H) ⁺ 。
	 Int - 1 3 8	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.73 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz,

10

20

【表 29-2】

		1 H), 5.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 1.27 (s, 9H)。 ¹ H NMR
	 Int-139	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.74 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)。 ¹ H NMR

10

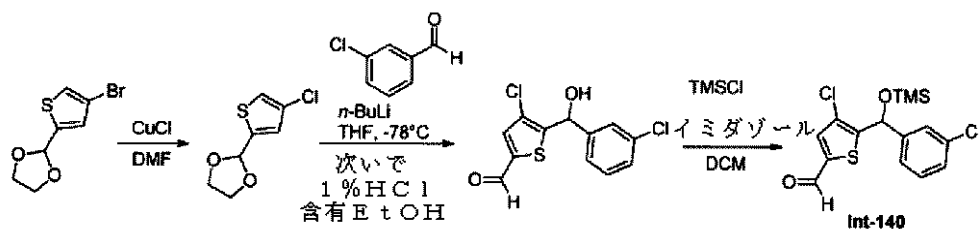
20

【0502】

実施例 80 : rac-4-クロロ-5-{(3-クロロフェニル) [(トリメチルシリル) オキシ] メチル} チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-140

30

【化 146】



ステップ 1 : 2-(4-クロロ-2-チエニル)-1, 3-ジオキソラン。

40

2-(4-ブromチオフェン-2-イル)-1, 3-ジオキソラン (2.81 g, 12.0 mmol) を、マイクロ波管内の DMF (3.0 mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、CuCl (1.66 g, 16.7 mmol) を添加した。反応物を、攪拌しながら 90 分間にわたって 180 °C で加熱した。固体を濾過し、残留固体を DCM で洗浄した。濾液を水 50 mL に注ぎ入れ、その混合物を DCM (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.40 g (61%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2

50

H)。

【0503】

ステップ2: rac-4-クロロ-5-[(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。

2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(1.44mL、3.59mmol)を、シリンジを介してTHF(40mL)に滴下添加し、次いで、-78℃で冷却した。この溶液に、-78℃で2-(4-クロロ-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン(489mg、2.57mmol)を添加し、次いで、その溶液に、-78℃で3-クロロベンズアルデヒド(433mg、3.08mmol)を一度に添加した。反応物を-78℃で15分間にわたって攪拌した。その溶液を、飽和NH₄Cl溶液60mLに注ぎ入れ、その混合物をEtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を、水5mLと30mLの1%HCl含有MeOH中に溶解させた。その混合物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液30mLに注ぎ入れ、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラム(溶離液は0%~40%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物402mg(55%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d)
 δ 9.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 3.81 – 3.23 (br s, 1H)。

【0504】

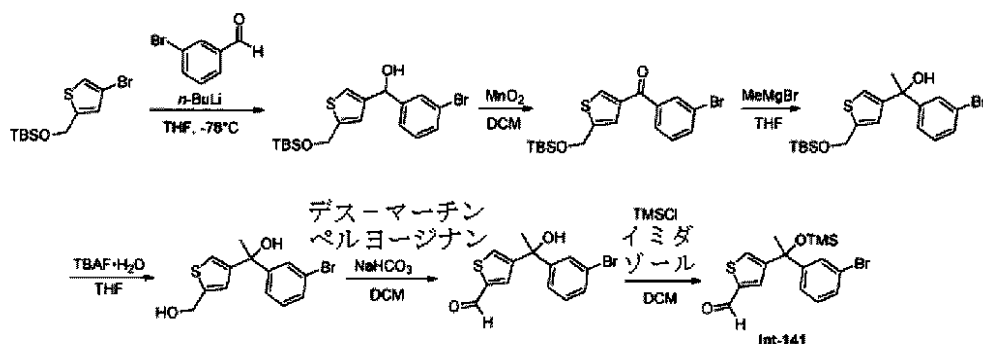
ステップ3: rac-4-クロロ-5-{(3-クロロフェニル)[(トリメチルシリル)オキシ]メチル}チオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-4-クロロ-5-[(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド(0.42g、1.47mmol)含有DCM(25.0mL)溶液に、TMSCl(0.24mL、1.91mmol)を、続いて、1H-イミダゾール(0.20g、2.94mmol)を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応混合物を室温で飽和NH₄Cl水溶液(50mL)に注ぎ入れ、その混合物をDCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~20%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物296mg(56%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), -0.01 (s, 9H)。

【0505】

実施例81: rac-4-{1-(3-ブロモフェニル)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-141

【化147】



ステップ1: rac-(3-ブロモフェニル)[5-(tert-ブチル(ジメチル

〕シリル〕オキシ〕メチル〕－３－チエニル〕メタノール。

マグネシウム旋削物（３７０ｍｇ、１５．２ｍｍｏｌ）を１００ｍＬ丸底フラスコ内で秤量し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、ＴＨＦ（８．０ｍＬ）を添加した。別の底フラスコに、〔（４－ブロモチオフェン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．１７ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）を装入し、その基質をＴＨＦ（８．０ｍＬ）中に溶解させた。この溶液のアリコット（０．１ｍＬ）を、マグネシウム懸濁液中に添加し、その混合物をヒートガンで加熱した。残りの溶液を、マグネシウム懸濁液に滴下添加し、その混合物を２時間にわたって攪拌した。生じたこの混合物を、氷浴で０℃に冷却した。グリニャール試薬溶液に、０℃で３－ブロモベンズアルデヒド（７０４ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４０．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、その混合物を室温で３０分間にわたって攪拌した。反応物を飽和ＮＨ₄Ｃｌ（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．２８ｇ（８２％）を薄黄色の油として得た。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５６（ｓ，１Ｈ）， ７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．３０（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．２１（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．０８（ｓ，１Ｈ）， ６．７７（ｓ，１Ｈ）， ５．７８（ｄ，Ｊ＝３．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ４．８０（ｓ，２Ｈ）， ２．１８（ｄ，Ｊ＝３．８ Ｈｚ，１Ｈ）， ０．９１（ｓ，９Ｈ）， ０．０８（ｓ，６Ｈ）。

10

20

【０５０６】

ステップ２：（３－ブロモフェニル）〔５－（〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕メチル）－３－チエニル〕メタノン。

ｒａｃ－（３－ブロモフェニル）〔５－（〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕メチル）－３－チエニル〕メタノール（９３４ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液に、ＭｎＯ₂（１．９６ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で１９時間にわたって攪拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物８８１ｍｇ（９５％）を白色の固体として得た。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９５（ｓ，１Ｈ）， ７．８２（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．７５（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．７３－７．６６（ｍ，１Ｈ）， ７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ）， ４．９２－４．８６（ｍ，２Ｈ）， ０．９４（ｓ，９Ｈ）， ０．１３（ｓ，６Ｈ）。

30

【０５０７】

ステップ３：ｒａｃ－１－（３－ブロモフェニル）－１－〔５－（〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕メチル）－３－チエニル〕エタノール。

丸底フラスコに、３－ブロモフェニル）〔５－（〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕メチル）－３－チエニル〕メタノン（１２５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を装入し、内容物をＴＨＦ（２．８ｍＬ）中に溶解させた。その溶液を０℃に冷却し、３．０Ｍの臭化メチルマグネシウム含有Ｅｔ₂Ｏ（０．２０ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下添加した。次いで、反応物を０℃で１時間にわたって攪拌した。その混合物に、３．０Ｍの臭化メチルマグネシウム含有Ｅｔ₂Ｏ（１．５ｍＬ、４．５８ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を１時間にわたって攪拌した。反応物を飽和ＮＨ₄Ｃｌでクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。さらに精製することとはなかった（推定収率１００％）。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６１（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．３７（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ）， ７．３２（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ）

40

50

), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 – 4.77 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

【0508】

ステップ4: rac-1-(3-ブロモフェニル)-1-[5-(ヒドロキシメチル)-3-チエニル] エタノール。

rac-1-(3-ブロモフェニル)-1-[5-({tert-ブチル(ジメチル)シリル} オキシ)メチル)-3-チエニル] エタノール (0.92 g、2.14 mmol) 含有 THF (30.0 mL) 溶液に、TBAF 水和物 (1.20 g、4.28 mmol) を添加し、次いで、反応物を室温で3時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (×3) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~100%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 676 mg (100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.87 – 1.67 (br s, 2H)。

【0509】

ステップ5: rac-4-[1-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシエチル] チオフェン-2-カルボアルデヒド。

丸底フラスコに、rac-1-(3-ブロモフェニル)-1-[5-(ヒドロキシメチル)-3-チエニル] エタノール (676 mg、2.16 mmol) を装入し、内容物を DCM (20.0 mL) 中に溶解させた。その溶液に、NaHCO₃ (544 mg、6.48 mmol) を、続いて、デスーマーチンベルヨージナン (1.10 g、2.59 mmol) を添加し、反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。次いで、反応物を飽和 Na₂S₂O₃ の添加によってクエンチし、DCM (×3) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~50%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 396 mg (59%) を得た。LCMS (FA): m/z = 313.1 (M+1)。

【0510】

ステップ6: rac-4-{1-(3-ブロモフェニル)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル} チオフェン-2-カルボアルデヒド。

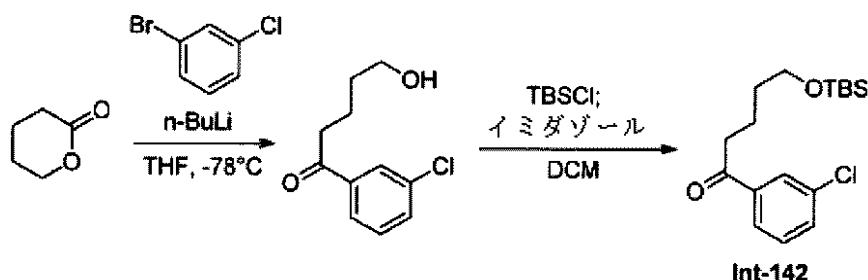
rac-4-[1-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシエチル] チオフェン-2-カルボアルデヒド (396 mg、1.27 mmol) 含有 DMF (5.0 mL) 溶液に、室温で1H-イミダゾール (260 mg、3.82 mmol) を、続いて、TMSCl (0.24 mL、1.91 mmol) を添加し、次いで、反応物を3時間にわたって攪拌した。反応混合物を室温で飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 334 mg (68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.94 (s, 3

H), 0.03 (s, 9H)。

【0511】

実施例82：5- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1-(3-クロロフェニル) ペンタン-1-オン。Int-142

【化148】



10

ステップ1：1-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシペンタン-1-オン。

100 mL 二つ口丸底フラスコに、3-クロロプロモベンゼン (3 mL、20 mmol) を装入し、次いで、フラスコをアルゴンでパージした。内容物を THF (50 mL) 中に溶解させ、その溶液を -78 °C で冷却した。その溶液に、-78 °C で 2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (12.3 mL、30.7 mmol) を滴下添加し、その混合物を 30 分間にわたって同じ温度で攪拌した。その混合物に、-78 °C で δ -バレロラクトン (2.37 mL、25.5 mmol) 含有 THF (2.0 mL) 溶液を滴下添加し、反応物を 15 分間にわたって攪拌し、続いて、室温で 30 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (15 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 50% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 5.0 g (90%) を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.62 (m, 2H)。

20

30

【0512】

ステップ2：5- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1-(3-クロロフェニル) ペンタン-1-オン。

250 mL 丸底フラスコに、1-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシペンタン-1-オン (5.0 g、22 mmol) を装入し、次いで、そのフラスコをアルゴンでパージした。内容物を DCM (100 mL) 中に溶解させ、次いで、1H-イミダゾール (2.45 g、36.0 mmol) を添加し、続いて、TBSCl (4.70 g、31.2 mmol) を室温で 1 時間にわたって添加した。反応物を水 (15 mL) の添加によってクエンチし、DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 7.0 g (90%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

40

50

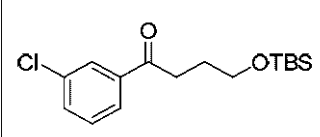
【0513】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表30-1】

出発物質	化合物名称／番号	特性決定データ

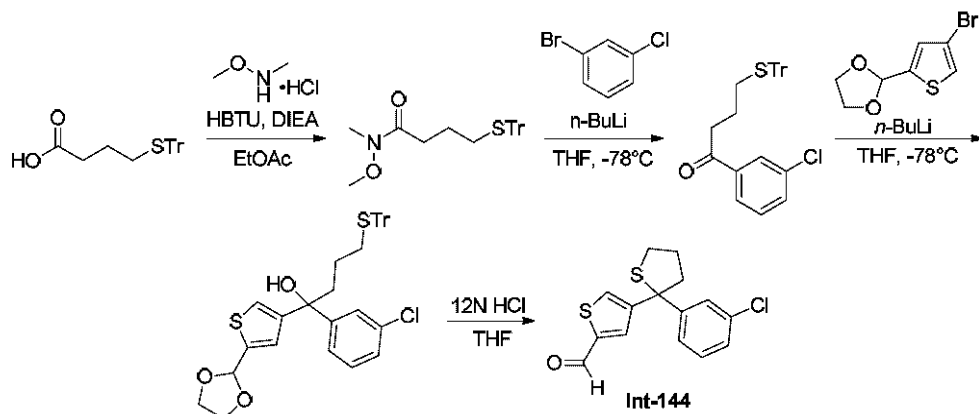
【表30-2】

	 Int-143	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。 ¹ H NMR	10
			20
			30

【0514】

実施例83：rac-2-(3-クロロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2,3'-ビチオフエン-5'-カルボアルデヒド。Int-144

【化 1 4 9】



10

ステップ1：N-メトキシ-N-メチル-4-（トリチルスルファニル）ブタンアミド。

4-（トリチルスルファニル）ブタン酸（5.91 g、16.3 mmol）及びN，O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（2.06 g、21.1 mmol）含有DMF（96.4 mL）溶液に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（11.4 mL、65.2 mmol）及び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ヘキサフルオロホスファート（6.76 g、17.8 mmol）を添加した。反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を水50 mL／ブライン50 mLとEtOAc 250 mLに分液した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃（3×110 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物7.43 gを黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.43（d，J = 7.5 Hz，5H），7.36 - 7.18（m，10H），3.65（s，3H），3.15（s，3H），2.40（m，2H），2.25（t，J = 7.1 Hz，2H），1.74（p，J = 7.2 Hz，2H）；LCMS（FA）：m/z = 428.1（M+H+Na）

20

【0515】

ステップ2：1-（3-クロロフェニル）-4-（トリチルスルファニル）ブタン-1-オン。

30

N-メトキシ-N-メチル-4-（トリチルスルファニル）ブタンアミド（6.93 g、13.9 mmol）含有THF（36.2 mL）溶液に、0℃、アルゴン下で、0.5 Mの3-クロロフェニルマグネシウムブロミド含有THF（33.4 mL、16.7 mmol）を添加した。生じた反応混合物を0℃で15分間にわたって攪拌した。次いで、冷浴を取り外し、反応物を室温で60分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Clの添加でクエンチした。その混合物を水で希釈し、EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～6%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物5.03 g（80%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.85（t，J = 1.8 Hz，1H），7.78 - 7.73（m，1H），7.54 - 7.50（m，1H），7.44 - 7.36（m，7H），7.30 - 7.23（m，10H，CDCl₃と重複），7.23 - 7.17（m，3H），2.87（t，J = 7.2 Hz，2H），2.30（t，J = 7.0 Hz，2H），1.80（p，J = 7.0 Hz，2H）；LCMS（FA）：m/z = 479.1（M+1+Na）

40

【0516】

ステップ3：rac-1-（3-クロロフェニル）-1-[5-（1，3-ジオキサラン-2-イル）-3-チエニル]-4-（トリチルスルファニル）ブタン-1-オール。

50

隔膜、攪拌棒、及びアルゴンバルーンを有する三方コック備えた、オーブン乾燥させた 500 mL 三つ口フラスコをアルゴンでパージした。そのフラスコ内に THF (55.6 mL) を添加し、ドライアイス／アセトン浴で -78°C にて冷却した。2.50 M の *n*-BuLi 含有ヘキサン (5.34 mL、13.3 mmol) を添加し、その混合物を 3 分間にわたって攪拌した。その混合物に、速い一定流によって、2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキソラン (3.14 g、13.3 mmol) 含有 THF (22.5 mL) 溶液を添加し、3 分間にわたって -78°C で攪拌した。そのオレンジ色の混合物に、 -78°C で 1-(3-クロロフェニル)-4-(トリチルスルファニル)ブタン-1-オン (5.08 g、11.1 mmol) 含有 THF (15.0 mL) 溶液を滴下添加し、生じたオレンジ色の溶液を 10 分間にわたって攪拌した。反応物を水 (30 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液は 0~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 4.01 g を黄色の泡として得た (他の異性体 15% が存在、全体収率 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.41 – 7.33 (m, 6H), 7.29 – 7.22 (m, 13H, CDCl_3 と重複), 7.22 – 7.16 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 1H), 1.20 (m, 1H)。

【0517】

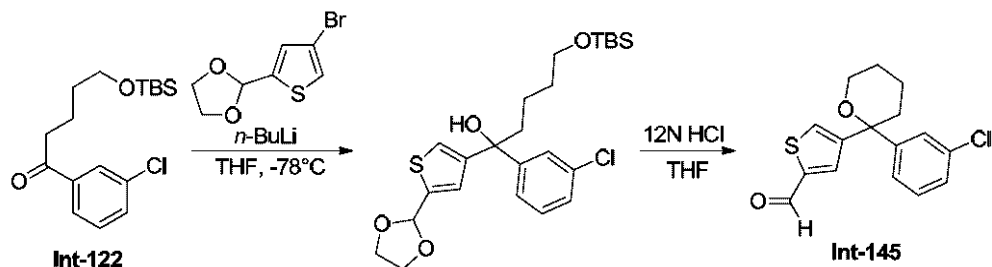
ステップ 4: rac-2-(3-クロロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2,3'-ビチオフェン-5'-カルボアルデヒド。

rac-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-4-(トリチルスルファニル)ブタン-1-オール (4.01 g、6.54 mmol) に、TFA (9.57 mL、124 mmol) を緩徐に添加し、生じた橙赤色の溶液を室温で 30 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 50 mL でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 (2 $\times$ 50 mL) で洗浄した。水相を EtOAc (50 mL) で逆洗した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。赤色の粗製顆粒油を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0~15% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.61 g (73%) をオレンジ色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.82 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 2H)。LCMS (FA): $m/z = 309.0$ (M+H)。

【0518】

実施例 84: rac-4-[2-(3-クロロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-145

【化 1 5 0】



10

ステップ1: rac-5- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- (3-クロロフェニル) -1- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] ペンタン-1-オール。

250 mL 二つ口丸底フラスコに、THF (125 mL) を装入し、次いで、そのフラスコをアルゴンでパージし、 -78°C で冷却した。そのTHFに、シリンジを介して2.50 M の $n\text{-BuLi}$ 含有ヘキサン (4.68 mL、11.7 mmol) を滴下添加し、その混合物を10分間にわたって -78°C で攪拌した。 -78°C で2- (4-ブロモチオフェン-2-イル) -1, 3-ジオキソラン (2.38 g、10.1 mmol) を滴下添加した。その溶液を -78°C で30分間にわたって攪拌した。その溶液に、 -78°C で Int-142 (2.55 g、7.80 mmol) を一度に添加し、30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (75 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~40%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物3.1 g (82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 3H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.32 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

20

30

【0519】

ステップ2: rac-4- [2- (3-クロロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] チオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-5- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- (3-クロロフェニル) -1- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] ペンタン-1-オール (533 mg、1.10 mmol) 含有THF (4.0 mL) の溶液に、12 M の HCl (12.0 mL) を添加し、反応混合物を 68°C で加熱した。2時間後に、反応混合物を室温にし、 Na_2CO_3 (9.75 g) 含有水100 mLの溶液に注ぎ入れた。水層をEtOAc (15 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~100%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物233 mg (69%) を油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.84 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 3.80 – 3.63 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H)。

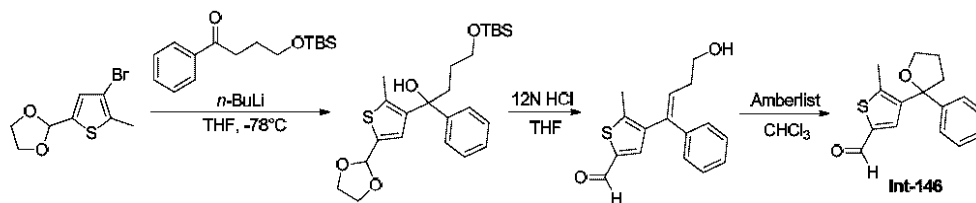
40

【0520】

実施例85: rac-5-メチル-4- (2-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-146

50

【化 1 5 1】



ステップ1: rac-4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-メチル-3-チエニル] -1-フェニルブタン-1-オール。

丸底フラスコに、THF (12.0 mL) 及び2.50 Mのn-BuLi 含有ヘキサン (1.87 mL、4.67 mmol) を添加した。その溶液を-78℃で冷却し、2- (4-ブromo-5-メチル-2-チエニル) -1, 3-ジオキソラン (1.07 g、4.31 mmol) 含有THF (5.0 mL) を添加し、その混合物を10分間にわたって攪拌した。次いで、シリンジを介して4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1-フェニルブタン-1-オン (1.00 g、3.59 mmol) 含有THF (5.0 mL) を迅速に添加し、その混合物を-78℃で1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~50%のEtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物1.27 g (79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H)。

【0521】

ステップ2: rac-4- [(1Z) -4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-1-エン-1-イル] -5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

丸底フラスコに、rac-4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-メチル-3-チエニル] -1-フェニルブタン-1-オール (1.27 g、2.84 mmol) 含有THF (5.0 mL) を添加した。12 MのHCl 含有水 (2.0 mL、24 mmol) を添加し、その溶液を1時間にわたって加熱還流させた。次いで、反応物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。精製せずに、粗製標題化合物を得た。LCMS (FA): m/z = 273.3 (M+H)

【0522】

ステップ3: rac-5-メチル-4- (2-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。

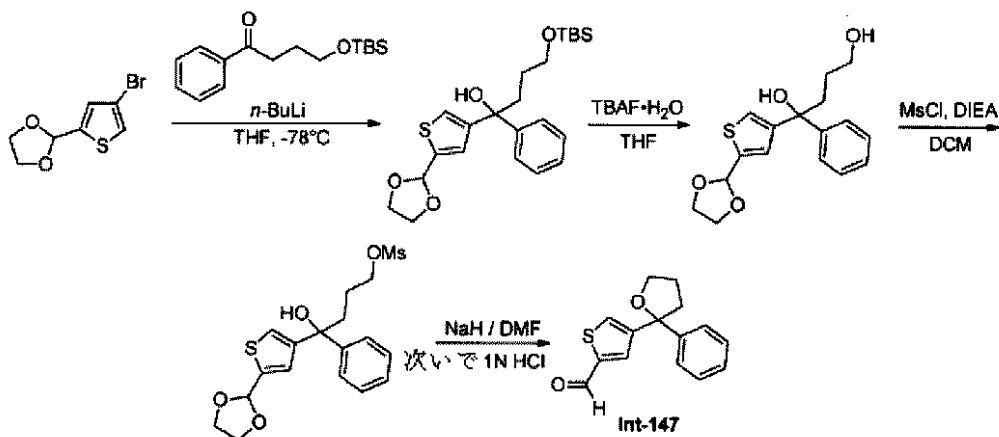
rac-4- [(1Z) -4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-1-エン-1-イル] -5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド (773 mg、2.84 mmol) をクロロホルム (20.0 mL) 中に溶解させ、Amberlyst 15イオン交換樹脂 (2 g) を添加し、その混合物を7時間にわたって50℃に加熱した。次いで、反応物を濾過して、樹脂を除去し、DCMですすぎ、濃縮乾固した。生成物の分解を回避するために、出発物質が完全に消費される前に、反応を停止させた。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~50%のEtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題

化合物 261 mg (2ステップで34%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 2H)。

【0523】

実施例 86: rac-4-(2-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-147

【化152】



ステップ1: rac-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-1-フェニルブタン-1-オール。

丸底フラスコに、THF (20.0 mL) 及び 2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (3.57 mL, 8.92 mmol) を添加した。その混合物を -78 °C で冷却し、2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキサラン (1.94 g, 8.23 mmol) 含有 THF (10.0 mL) を添加し、その混合物を 10 分間にわたって攪拌した。次いで、シリンジを介して 4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-フェニルブタン-1-オン (1.91 g, 6.86 mmol) 含有 THF (10.0 mL) を迅速に添加し、その混合物を -78 °C で 1 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 50% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 2.57 g (86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

【0524】

ステップ2: rac-1-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-1-フェニルブタン-1,4-ジオール。

rac-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-1-フェニルブタン-1-オール (2

10

20

30

40

50

． 56 g、5.89 mmol) 含有 THF (50.0 mL) に、室温で TBAF 水和物 (1.98 g、7.07 mmol) を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物に水を添加し、その混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~100% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.68 g (89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 2H)。

【0525】

ステップ 3: rac-4-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-4-ヒドロキシ-4-フェニルブチルメタンシルホナート。

0℃に冷却した rac-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-1-フェニルブタン-1,4-ジオール (0.69 g、2.14 mmol) 含有 DCM (20 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.56 mL、3.21 mmol) を、続いて、塩化メタンシルホニル (182 μL、2.36 mmol) を添加し、反応物を 1 時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。さらに精製せずに、粗製標題化合物を得た。LCMS (FA): m/z = 399.2 (M+H)

【0526】

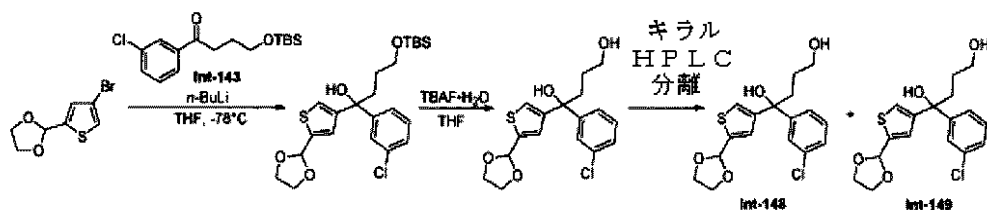
ステップ 4: rac-4-(2-フェニルテトラヒドロフラン-2-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-4-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-4-ヒドロキシ-4-フェニルブチルメタンシルホナート (853 mg、2.14 mmol) 含有 THF (15.0 mL) 及び DMF (5.0 mL) の溶液に、60% NaH 含有鉱油 (128 mg、3.21 mmol) を添加し、反応物を 2 時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗製生成物をアセトン (15.0 mL) 中に溶解させ、その溶液に、室温で水 (7.0 mL) を、続いて、1.0 M の HCl (0.6 mL、0.6 mmol) を添加し、次いで、生じた溶液を 30 分間にわたって撹拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 414 mg (75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 2H)。

【0527】

実施例 87: (1S)-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ブタン-1,4-ジオールまたは 1R)-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ブタン-1,4-ジオール (ピーク 1) Int-148、及び (1S)-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ブタン-

1, 4-ジオールまたは (1R) - 1 - (3-クロロフェニル) - 1 - [5 - (1, 3-ジオキソラン-2-イル) - 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオール (ピーク2) I n t - 1 4 9
【化153】



10

ステップ1: rac-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ブタン-1-オール。

THF (20.0 mL) を、アルゴン雰囲気下で 250 mL 二つ口フラスコに添加し、
-78℃で冷却した。その THF に、2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (1.92
mL、4.79 mmol) を添加した。その混合物に、2-(4-ブロモチオフェン-2-
-イル)-1, 3-ジオキソラン (1.13 g、4.79 mmol) 含有 THF (8.0
mL) 溶液を迅速に滴下添加し、その混合物を3分間にわたって-78℃で攪拌した。その
混合物に、-78℃で Int-143 (1.25 g、3.99 mmol) 含有 THF (5 mL、60 mmol) 溶液を滴下添加し、反応物を10分間にわたって攪拌した。反応
物を、水 (100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中
で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 10%~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 (71%) 1.44 g を無色の油と
して得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.52 (tt, J = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H)。

20

30

【0528】

ステップ2: rac-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ブタン-1, 4-ジオール。

rac-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]ブタン-1-オール (1.43 g、2.80 mmol) 含有 THF (40.0 mL) 溶液に、室温
で TBAF-水和物 (941 mg、3.37 mmol) を添加し、反応物を15分間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、次いで、その混合物を
EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 20% の EtOAc 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 935 mg (89%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.40 (t, J = 5.2

40

50

H z, 1 H), 4.01 – 3.94 (m, 2 H), 3.94 – 3.83 (m, 2 H), 3.41 – 3.30 (m, 2 H), 2.14 (t q, J = 13.9, 6.9, 5.4 Hz, 2 H), 1.48 – 1.35 (m, 1 H), 1.28 – 1.14 (m, 1 H)。

【0529】

ステップ3：(1S) – 1 – (3-クロロフェニル) – 1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオール及び(1R) – 1 – (3-クロロフェニル) – 1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオール。

rac-1 – (3-クロロフェニル) – 1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオールを、キラルHPLC (キラルカラムIB 4.6×50 mm、70/10/20/0.1のヘキサン/IPA/EtOH/DEA、1.3 mL/分) によって鏡像異性体に分離して、ピーク1：381 mg (41%) > 98% ee及びピーク2：398 mg (43%) > 98% eeを得た。

【0530】

ピーク1：(1S) – 1 – (3-クロロフェニル) – 1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオールまたは(1R) – 1 – (3-クロロフェニル) – 1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオール ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 – 7.44 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.36 – 7.28 (m, 2 H), 7.24 (dt, J = 6.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.03 – 3.94 (m, 2 H), 3.94 – 3.84 (m, 2 H), 3.40 – 3.32 (m, 2 H), 2.14 (t q, J = 13.8, 6.8, 5.4 Hz, 2 H), 1.49 – 1.35 (m, 1 H), 1.29 – 1.16 (m, 1 H)。

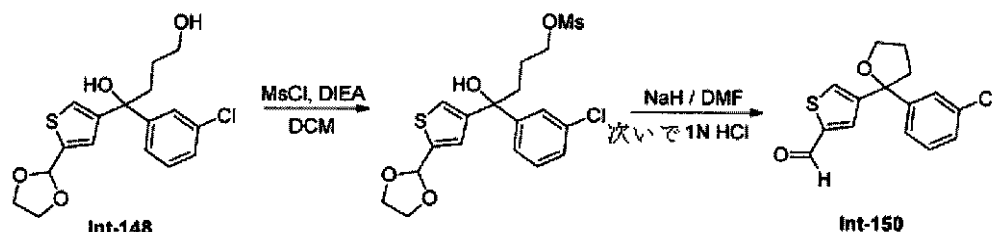
【0531】

ピーク2：(1S) – 1 – (3-クロロフェニル) – 1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオールまたは(1R) – 1 – (3-クロロフェニル) – 1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 3-チエニル] ブタン-1, 4-ジオール ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 – 7.43 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.36 – 7.27 (m, 2 H), 7.24 (dt, J = 6.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.04 – 3.94 (m, 2 H), 3.94 – 3.84 (m, 2 H), 3.40 – 3.32 (m, 2 H), 2.14 (t q, J = 13.7, 6.8, 5.3 Hz, 2 H), 1.49 – 1.35 (m, 1 H), 1.29 – 1.15 (m, 1 H)。

【0532】

実施例88：4 – [(2S) – 2 – (3-クロロフェニル) テトラヒドロフラン-2-イル] チオフェン-2-カルボアルデヒドまたは4 – [(2R) – 2 – (3-クロロフェニル) テトラヒドロフラン-2-イル] チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-150

【化 1 5 4】



ステップ1：(4S)－4－(3－クロロフェニル)－4－[5－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)－3－チエニル]－4－ヒドロキシブチルメタンスルホナートまたは(4R)－4－(3－クロロフェニル)－4－[5－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)－3－チエニル]－4－ヒドロキシブチルメタンスルホナート（ピーク1）。

(1Sまたは1R)－1－(3－クロロフェニル)－1－[5－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)－3－チエニル]ブタン－1, 4－ジオール（Int－148、375mg、1.06mmol）（ピーク1）含有DCM（10.0mL）溶液に、室温でN, N－ジイソプロピルエチルアミン（0.28mL、1.59mmol）を、続いて、塩化メタンスルホニル（0.09mL、1.16mmol）を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を水（50mL）の添加によってクエンチし、DCM（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー（24g、3分間にわたって5%のEtOAc含有DCMで、次いで、15分かけて20%のEtOAc含有DCMへと勾配させて溶離、流速40mL/分）によって精製して、標題化合物372mg（81%）を無色の油として得た。LCMS（AA）：m/z = 433.0（M+H）。

【0533】

ステップ2：4－[(2S)－2－(3－クロロフェニル)テトラヒドロフラン－2－イル]チオフェン－2－カルボアルデヒドまたは4－[(2R)－2－(3－クロロフェニル)テトラヒドロフラン－2－イル]チオフェン－2－カルボアルデヒド。

(4Sまたは4R)－4－(3－クロロフェニル)－4－[5－(1, 3－ジオキソラン－2－イル)－3－チエニル]－4－ヒドロキシブチルメタンスルホナート（368mg、0.85mmol）含有DMF（5.5mL）溶液に、60%NaH含有鉱油（51.0mg、1.28mmol）を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を水（50mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をアセトン（6.0mL、81.7mmol）中に溶解させた。その溶液に、室温で水（3.0mL）を、続いて、1.0MのHCl含有水（0.30mL、0.30mmol）を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃（50mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOCラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～5%のEtOAc含有DCM）によって精製して、標題化合物128mg（51%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.85（d, J = 1.3 Hz, 1H）, 8.01（t, J = 1.4 Hz, 1H）, 7.95（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.50（t, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.42（dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H）, 7.37（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.33－7.28（m, 1H）, 4.00－3.93（m, 2H）, 2.70－2.61（m, 1H）, 2.40（dt, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H）, 1.98－1.82（m, 2H）。

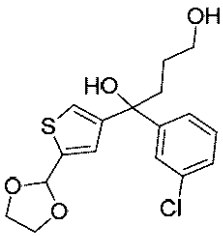
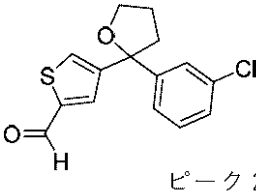
【0534】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表 3 1 - 1】

出発物質	化合物名称／番号	特性決定データ

【表 3 1 - 2】

 Int - 1 5 1	 ピーク 2 Int - 1 5 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.01 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.42 (d t, J = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 4.02 - 3.91 (m, 2 H), 2.70 - 2.60 (m, 1 H), 2.40 (d t, J = 12.6, 7.5 Hz, 1 H), 1.97 - 1.82 (m, 2 H)。LCMS (AA): m/z = 293.0 (M+H)。

10

20

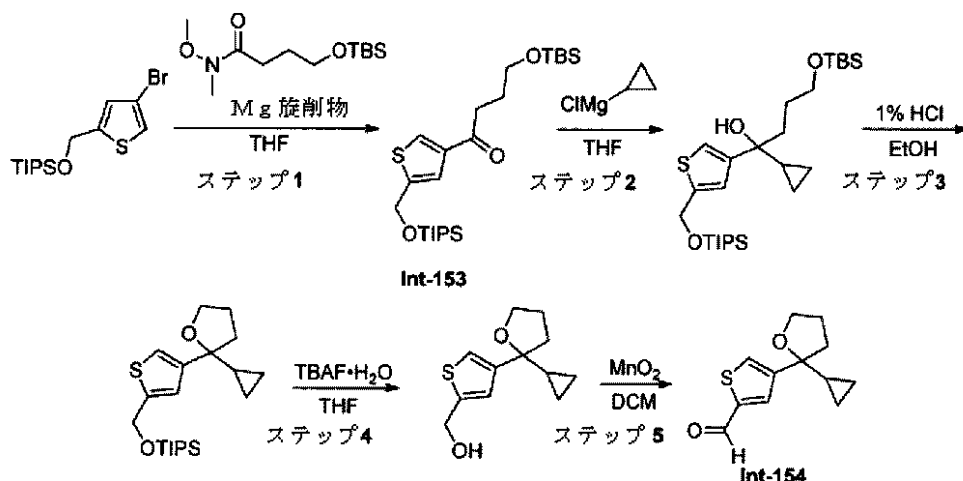
30

40

【0535】

実施例 89：4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} -3-チエニル) ブタン-1-オン Int-153、及び rac-4- (2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-154

【化 1 5 5】



ステップ1：4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} -3-チエニル) ブタン-1-オン。

凝縮器を備えた丸底フラスコに、マグネシウム旋削物 (204 mg、8.39 mmol) を装入し、アルゴンでパージした。その反応容器に、室温でTHF (1.70 mL) を、続いて、1, 2-ジブロモエタン (30.1 μ L、0.35 mmol) を添加し、Mg 金属から小さな泡が絶えず観察されるまで、その混合物をヒートガンで複数回加熱した。小さな泡が観察された後に、[(4-ブロモ-2-チエニル) メトキシ] (トリイソプロピル) シラン (2.44 g、6.99 mmol) 含有THF (12.2 mL) をマグネシウム懸濁液に添加し、その混合物を4時間にわたって40℃で攪拌した。このグリニャール溶液を室温に冷却し、次の反応まで保持した。

【0536】

4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -N-メトキシ-N-メチルブタンアミド (1.33 g、5.08 mmol) 含有THF (30.0 mL) 溶液に、0℃で上記グリニャール溶液 (13.0 mL、6.10 mmol) を添加し、反応物を30分間にわたって室温で攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1.79 g (75%) を薄茶色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.23 - 1.02 (m, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

【0537】

ステップ2：rac-4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1-シクロプロピル-1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} -3-チエニル) ブタン-1-オール。

4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} -3-チエニル) ブタン-1-オン (202 mg、0.43 mmol) 含有THF (1.8 mL) 溶液に、0℃で0.5 Mのシクロプロピルマグネシウムブロミド含有THF (2.41 mL、1.21 mmol) を添加し、次いで、反応物を室温に加熱した。1時間後に、反応物を飽和NH₄Cl水溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0

10

20

30

40

50

～5%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物186mg(84%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.18 – 0.97 (m, 22H), 0.85 (s, 9H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.34 – 0.24 (m, 2H), 0.04 (s, 6H)。

【0538】

ステップ3: rac- { [4- (2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル) - 2-チエニル] メトキシ } (トリイソプロピル) シラン。 10

rac-4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1-シクロプロピル-1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } -3-チエニル) ブタン-1-オール (186mg, 0.36mmol) 含有EtOH (3.1mL) 溶液に、室温で1% HCl 含有EtOH (3.11mL, 0.38mmol) を添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチし、真空中で濃縮して、EtOHを除去した。残渣に水を添加し、その混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物103mg (75%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.66 (m, 1H), 1.30 – 0.95 (m, 22H), 0.43 – 0.22 (m, 4H)。 20

【0539】

ステップ4: rac- [4- (2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル) - 2-チエニル] メタノール。 30

rac- { [4- (2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル) - 2-チエニル] メトキシ } (トリイソプロピル) シラン (99.9mg, 0.26mmol) 含有THF (5.46mL) 溶液に、室温でTBAF水和物 (88.0mg, 0.32mmol) を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物54.5mg (93%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.81 (m, 3H), 1.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.27 – 1.19 (m, 1H), 0.50 – 0.35 (m, 4H)。 40

【0540】

ステップ5: rac-4- (2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。 50

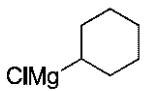
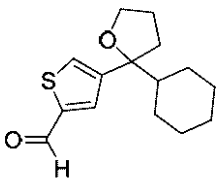
rac- [4- (2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル) - 2-チエニル] メタノール (54.5mg, 0.24mmol) 含有DCM (9.0mL) 溶液に、室温でMn₂O (211mg, 2.43mmol) を添加し、反応物を終夜攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をDCMで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～20%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物53.3mg (98%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.91 (s, 1H), 7.7

4 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 2.23 – 1.97 (m, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 0.57 – 0.35 (m, 4H)。

【0541】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の方法と同様の方法を使用し、列挙されている出発物質から開始して調製した。

【表32-1】

ステップ2 のグリニャール試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
	 Int-155	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 3.91 (q, J = 7.5, 7.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 2.15 (ddd, J = 12.1, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.80 (m,

10

20

30

【表32-2】

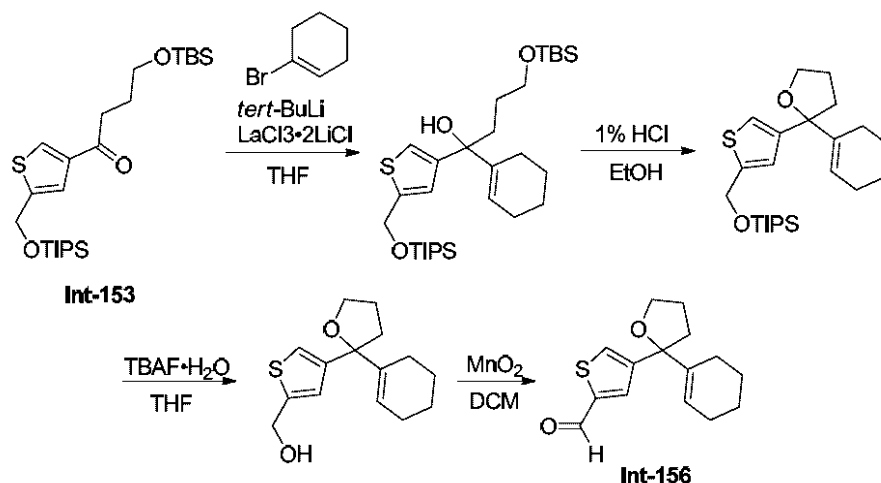
		2H), 1.80 – 1.51 (m, 5H), 1.34 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 0.85 (m, 3H), 0.77 (qd, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H)。

40

【0542】

実施例90: rac-4-[2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。Int-156

【化 1 5 6】



10

ステップ1: rac-4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) -1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } -3-チエニル) ブタン-1-オール。

1-ブromo-1-シクロヘキセン (880 μ L、7.85 mmol) 含有 THF (15 mL) 溶液に、 -78°C で 1.70 M の tert-BuLi 含有ペンタン (9.24 mL、15.7 mmol) を添加し、反応物を 1 時間にわたって同じ温度で攪拌した。別のフラスコに、4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } -3-チエニル) ブタン-1-オン (Int-xxx) (616 mg、1.31 mmol) を、続いて、0.6 M のランタン (III) クロリドビス (塩化リチウム) 錯体含有 THF (1.09 mL、0.65 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間にわたって攪拌した。生じたりチウム化シクロヘキセン溶液を、 0°C でそのケトンに添加した。30 分間にわたって室温で攪拌した後に、反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 662 mg (91%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.90 - 5.84 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 4H), 1.17 - 0.93 (m, 21H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

20

30

【0543】

ステップ2: rac- ({ 4- [2- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] -2-チエニル } メトキシ) (トリイソプロピル) シラン。

40

rac-4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) -1- (5- { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } -3-チエニル) ブタン-1-オール (662 mg、1.20 mmol) 含有 EtOH (10.3 mL) 溶液に、室温で 1% HCl 含有 EtOH (10.3 mL、1.24 mmol) を添加し、反応物を 30 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液の添加によってクエンチし、真空中で濃縮して、EtOH を除去した。残渣に水を添加し、その混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 291 mg (58%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.96 (s

50

, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.76 – 5.70 (m, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.88 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.21 – 2.07 (m, 2 H), 2.07 – 1.98 (m, 2 H), 1.95 – 1.79 (m, 4 H), 1.53 – 1.46 (m, 4 H), 1.19 – 0.98 (m, 21 H)。

【0544】

ステップ3: rac- {4- [2- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] -2-チエニル} メタノール。

rac- ({4- [2- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] -2-チエニル} メトキシ) (トリイソプロピル) シラン (339 mg, 0.81 mmol) 含有 THF (17 mL) 溶液に、室温で TBAF 水和物 (270 mg, 0.97 mmol) を添加した。1 時間後に、反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 193 mg (91%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.07 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.84 – 5.76 (m, 1 H), 4.79 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.93 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.27 – 2.11 (m, 2 H), 2.11 – 2.04 (m, 2 H), 2.02 – 1.84 (m, 4 H), 1.76 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.63 – 1.52 (m, 4 H)。

【0545】

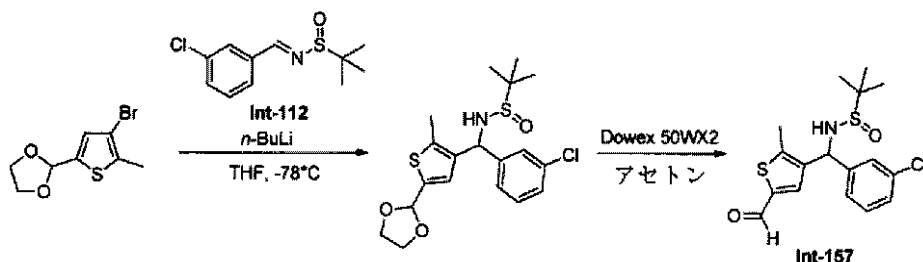
ステップ4: rac-4- [2- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] チオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac- {4- [2- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] -2-チエニル} メタノール (192 mg, 0.73 mmol) 含有 DCM (26.9 mL) 溶液に、室温で MnO₂ (634 mg, 7.29 mmol) を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体を DCM で複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~20% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 176 mg (92%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.89 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 – 7.53 (m, 1 H), 5.87 – 5.76 (m, 1 H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.37 – 2.27 (m, 1 H), 2.19 – 2.06 (m, 3 H), 2.06 – 1.83 (m, 4 H), 1.64 – 1.52 (m, 4 H)。

【0546】

実施例 91: rac-N- [(3-クロロフェニル) (5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル) メチル] -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。Int-157

【化157】



ステップ1: rac-N- { (3-クロロフェニル) [5- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) -2-メチル-3-チエニル] メチル} -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。

2-(4-ブロモ-5-メチル-2-チエニル)-1,3-ジオキソラン(3.1g、12.0mmol)含有THF(6mL)溶液を、-78℃で2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(5.91mL、14.8mmol)含有THF(60mL)溶液に滴下添加した。添加が完了した直後に、N-[(E)-(3-クロロフェニル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(3.0g、12.0mmol)を、THF(6mL)中の溶液として滴下添加した。生じた混合物を30分間にわたって-78℃で攪拌し、次いで、室温付近まで加温した。反応物を水でクエンチし、生じた混合物をEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物(収量3.8g)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.39及び7.33(それぞれs, それぞれ0.5H), 7.29-7.20(m, 3H), 6.95及び6.89(それぞれs, それぞれ0.5H), 5.96及び5.93(それぞれs, それぞれ0.5H), 5.61(d, J = 1.8 Hz, 0.5H), 5.60(d, J = 2.7 Hz, 0.5H), 4.13-4.05(m, 2H), 4.03-3.92(m, 2H), 3.64(d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 3.49(s, 0.5H), 2.49及び2.47(それぞれs, それぞれ1.5H), 1.25及び1.24(それぞれs, それぞれ4.5H)。

10

【0547】

ステップ2: rac-N-[(3-クロロフェニル)(5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド。

20

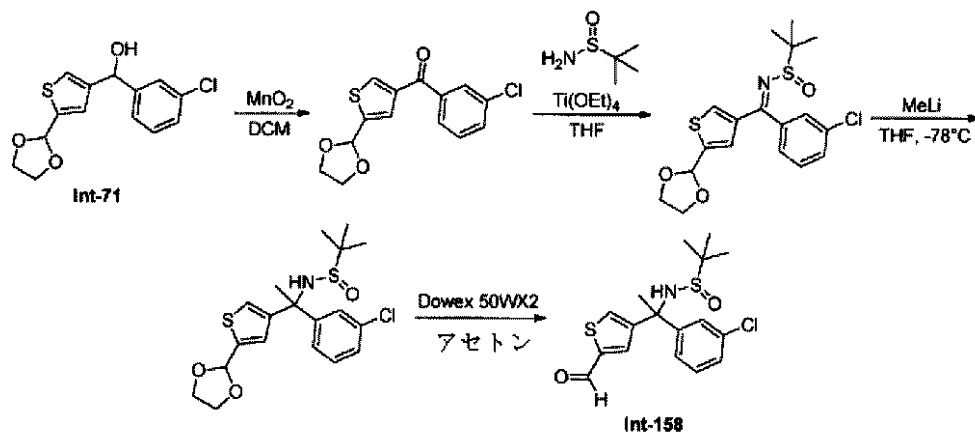
Dowex 50WX2-200(H)(3.80g)を、室温でrac-N-{(3-クロロフェニル)[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]メチル}-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(3.80g、9.20mmol)含有アセトン(80mL)溶液に添加した。反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、粗製物質を、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーで精製して、標題化合物(収量3.26g)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79及び9.77(それぞれs, それぞれ0.5H), 7.65及び7.57(それぞれs, それぞれ0.5H), 7.42-7.39(m, 0.5H), 7.37-7.34(m, 0.5H), 7.34-7.25(m, 3H), 5.67及び5.66(それぞれs, それぞれ0.5H), 3.75(d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 3.58(d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 2.59及び2.58(それぞれs, それぞれ1.5H), 1.29及び1.29(それぞれs, それぞれ4.5H)。

30

【0548】

実施例92: rac-N-[1-(3-クロロフェニル)-1-(5-ホルミル-3-チエニル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド。Int-158

【化 1 5 8】



10

ステップ1：（3-クロロフェニル）[5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル]メタノン。

Int-71（1.8 g、6.10 mmol）含有DCM（54.5 mL）溶液に、 MnO_2 （5.80 g、66.7 mmol）を添加した。その混合物を室温で14時間にわたって攪拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をDCMで複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物1.7 gを得た。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.93（d， $J = 1.4$ Hz，1H），7.80（t， $J = 1.8$ Hz，1H），7.70（dt， $J = 7.7$ ，1.3 Hz，1H），7.64 - 7.61（m，1H），7.56（ddd， $J = 8.0$ ，2.1，1.1 Hz，1H），7.43（t， $J = 7.8$ Hz，1H），6.11（s，1H），4.20 - 4.11（m，2H），4.10 - 4.01（m，2H）。

20

【0549】

ステップ2：N- {（E）-（3-クロロフェニル）[5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル]メチレン} -2-メチルプロパン-2-スルフィナムド。

30

（3-クロロフェニル）[5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル]メタノン（1.70 g、5.77 mmol）を、アルゴン雰囲気下で $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （5.30 g、23.2 mmol）含有THF（23 mL）溶液に添加した。次いで、2-メチル-2-プロパンスルフィナムド（1.10 g、9.08 mmol）を添加し、その溶液を74℃で3時間にわたって加熱した。追加の2-メチル-2-プロパンスルフィナムド（0.46 g、3.80 mmol）を添加し、その溶液を80℃でさらに5時間にわたって攪拌した。反応物を室温に冷却し、その混合物を、迅速に攪拌しながら等体積のブラインに注ぎ入れた。生じた懸濁液を、メディアムフリットフィルターで濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、そこで、有機層をブラインで洗浄した。合わせた水層をEtOAc（1×）で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン/EtOAc勾配で分離するISCOクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を白色の固体（収量2.1 g）として得た。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 7.63（s，1H），7.55 - 7.28（m，5H），6.09（s，1H），4.20 - 4.09（m，2H），4.09 - 4.00（m，2H），1.28（s，9H）。

40

【0550】

ステップ3：rac-N- {1-（3-クロロフェニル）-1-[5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル]エチル} -2-メチルプロパン-2-スルフィナムド。

50

1. 6MのMeLi含有エーテル(4.12mL、6.60mmol)を、 -78°C でN-[(E)-(3-クロロフェニル)[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(2.10g、5.28mmol)含有THF(20mL)溶液に滴下添加し、生じた溶液を40分間にわたって攪拌した。反応物を 0°C に加温した後に、その混合物をエーテルで希釈し、水でクエンチした。その混合物をEtOAc(3×)で抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物2.1gを得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。

【0551】

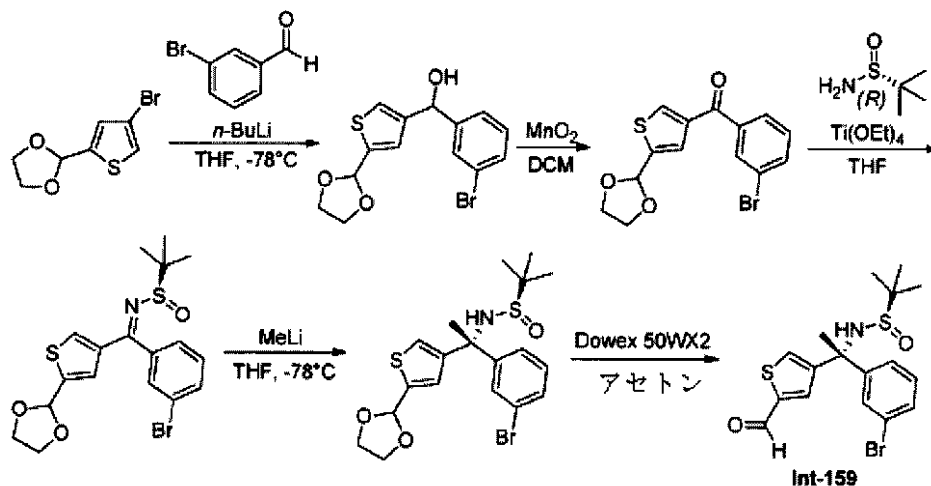
ステップ4: rac-N-[1-(3-クロロフェニル)-1-(5-ホルミル-3-チエニル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド。

Dowex 50WX2-200(H)(1.0g)を、室温でrac-N-[1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(2.10g、5.07mmol)含有アセトン(39mL)溶液に添加した。反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、濾液を真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲル(40gのISCOカラム、ヘキサン、0~75%のEtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物1.8gを得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

【0552】

実施例93: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][5-クロロ-4-[(S)-(3-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル]メタノン Int-159

【化159】



ステップ1: rac-(3-ブロモフェニル)[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]メタノール。

オープン乾燥させた500 mL二つ口丸底フラスコに、窒素下でTHF (200 mL) を装入し、 -70°C に冷却した。2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン (21.3 mL、53.2 mmol) 溶液を添加した。その冷却溶液に、内部温度を -70°C 未満に維持しながら、2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキソラン (10.0 g、42.5 mmol) 含有THF (10 mL) を少量ずつ添加した。その混合物を5分間にわたって攪拌した。次いで、3-ブロモベンズアルデヒド (4.96 mL、42.5 mmol) 含有THF (10 mL) 溶液を一度に迅速に添加した。内部温度が -45°C に上昇した。生じた混合物を5分間にわたって攪拌した。次いで、飽和NaHCO₃を緩徐に添加して、反応物をクエンチした。その溶液を室温に加温し、EtOAcで3回抽出した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン勾配で溶離) によって精製して、標題化合物9.27 g (64%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 343.2$ (M+H)。

10

【0553】

ステップ2: (3-ブロモフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メタノン。

500 mL丸底フラスコに、rac-(3-ブロモフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メタノール (9.00 g、26.4 mmol) 含有DCM (200 mL) を装入した。MnO₂ (22.9 g、264 mmol) を添加し、反応物を室温で18時間にわたって攪拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、DCMで複数回すすぎ、濾液を濃縮乾固した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン勾配で溶離) によって精製して、標題化合物8.89 g (99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H)。

20

【0554】

ステップ3: N-{(E)-(3-ブロモフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メチレン}-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。

30

500 mL丸底フラスコに、窒素下でTHF (30 mL) を装入し、Ti(OEt)₄ (6.7 g、29 mmol) を添加した。この溶液に、(3-ブロモフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メタノン (2.50 g、7.37 mmol) を含有する最小量のTHF溶液を添加した。次に、(R)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (1.43 g、11.8 mmol) を添加した。その混合物を加熱還流させ、1日攪拌した。反応物を室温に冷却し、迅速に攪拌しながら、ブライン20 mLに注ぎ入れた。白色の沈澱物を濾別し、濾液をEtOAc (×2) で抽出した。次いで、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (0%~60%のEtOAc/ヘキサンで溶離) によって精製して、生成物2.67 g (82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 - 7.27 (m, 6H), 6.09 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)。

40

【0555】

ステップ4: N-{(1R)-1-(3-ブロモフェニル)-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] エチル}-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。

100 mL丸底フラスコに、窒素下でN-{(E)-(3-ブロモフェニル) [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メチレン}-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.67 g、6.03 mmol) 及びTHF (25.0 mL) を

50

装入した。その溶液を -78°C に冷却し、 1.6 M の MeLi 含有 Et_2O (5.65 mL 、 9.04 mmol) 溶液を20分かけて滴下添加した。生じた溶液を、冷却しながらさらに10分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、 EtOAc ($\times 3$)で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー ($0\% \sim 50\%$ の EtOAc /ヘキサンで溶離)によって精製して、標題化合物 ($80\% \text{ de}$) 1.30 g (47%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム- d) δ 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。

10

【0556】

ステップ5: $\text{N}-[(1\text{R})-1-(3\text{-ブロモフェニル})-1-(5\text{-ホルミル}-3\text{-チエニル})\text{エチル}]-2\text{-メチルプロパン}-2\text{-スルフィンアミド}$ 。

$\text{Dowex } 50\text{WX}2-200\text{ (H)}$ (1 g)を、室温で $\text{N}-\{(1\text{R})-1-(3\text{-ブロモフェニル})-1-[5-(1, 3\text{-ジオキシラン}-2\text{-イル})-3\text{-チエニル}]\text{エチル}\}-2\text{-メチルプロパン}-2\text{-スルフィンアミド}$ (993 mg 、 2.17 mmol) ($80\% \text{ de}$) 含有アセトン (20.0 mL) 溶液に添加した。反応物を1時間にわたって攪拌した。次いで、反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、その樹脂をアセトンで洗浄し、濾液を濃縮乾固した。次いで、粗製物質をトルエンと共沸させた。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー ($0\% \sim 80\%$ の EtOAc /ヘキサンで溶離)によって精製して、標題化合物 ($80\% \text{ de}$) 0.865 g (96%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム- d) δ 9.85 (d, $J = 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。

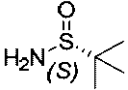
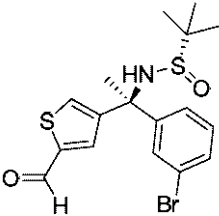
20

【0557】

30

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表 3 3 - 1】

ステップ 3 の 試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
	 Int-160	^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H),

10

【表 3 3 - 2】

		7.44 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。LCMS (FA): $m/z = 416.2$ (M+H)

20

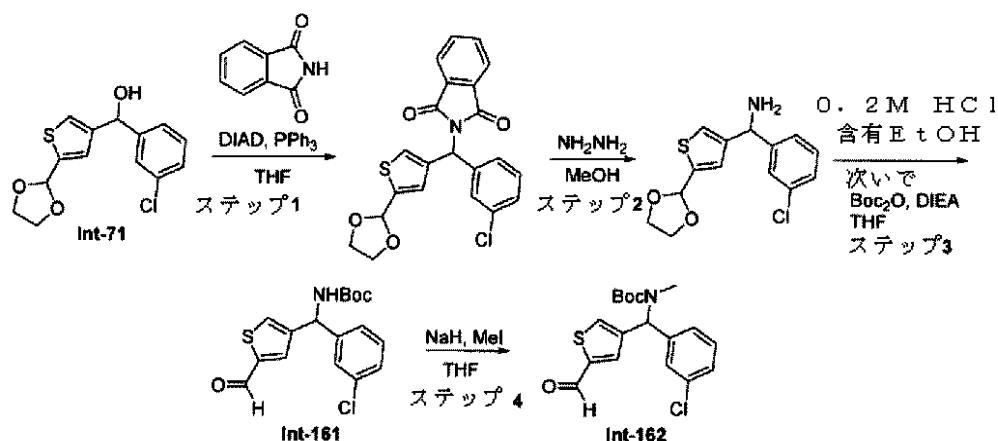
30

【0558】

実施例 94: rac-tert-ブチル [(3-クロロフェニル) (5-ホルミル-3-チエニル) メチル] カルバマート Int-161 及び rac-tert-ブチル [(3-クロロフェニル) {5-[(4-クロロピリミジン-5-イル) カルボニル] -3-チエニル} メチル] メチルカルバマート。Int-162

40

【化 160】



ステップ1: $rac-2-\{(3\text{-クロロフェニル})[5-(1,3\text{-ジオキソラン-2-イル})-3\text{-チエニル}]メチル\}-1H\text{-イソインドール-1,3(2H)\text{-ジオン}$ 。

$rac-(3\text{-クロロフェニル})[5-(1,3\text{-ジオキソラン-2-イル})-3\text{-チエニル}]メタノール$ (827mg、2.79mmol)、フタルイミド (656mg、4.46mmol) 及び PPh_3 (1.32g、5.02mmol) を THF (40.0mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、室温でジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.99mL、5.02mmol) を添加した。反応物を 70℃ で 5 時間にわたって加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~45% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 586mg (49%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 – 7.79 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.14 – 4.11 (m, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 2H)

【0559】

ステップ2: $rac-1-(3\text{-クロロフェニル})-1-[5-(1,3\text{-ジオキソラン-2-イル})-3\text{-チエニル}]メタンアミン$ 。

$rac-2-\{(3\text{-クロロフェニル})[5-(1,3\text{-ジオキソラン-2-イル})-3\text{-チエニル}]メチル\}-1H\text{-イソインドール-1,3(2H)\text{-ジオン}$ (432mg、1.01mmol) を MeOH (15.0mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、ヒドラジン水和物 (508mg、10.1mmol) を添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。その混合物を水 30mL に注ぎ入れ、DCM (20mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を ISCO カラム (溶離液は 0%~15% の MeOH 含有 EtOAc) によって精製して、標題化合物 95.3mg (32%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.38 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 1.93 – 1.67 (ブロード, 2H)。

【0560】

ステップ3: $rac\text{-tert-ブチル}[(3\text{-クロロフェニル})(5\text{-ホルミル-3-チエニル})メチル]カルバマート$ 。

$rac-1-(3\text{-クロロフェニル})-1-[5-(1,3\text{-ジオキソラン-2-イル})-3\text{-チエニル}]メタンアミン$ (297mg、1.00mmol) を 0.2M の HCl 含有 EtOH (15.0mL、3.00mmol) 及び水 (0.20mL、11mmol)

10

20

30

40

50

の溶液中に溶解させた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をTHF (15.0 mL) 中に溶解させた。その溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL、4.02 mmol) を、続いて、二炭酸ジ-tert-ブチル (658 mg、3.02 mmol) を添加し、その混合物を45℃で2時間にわたって加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~45%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物273 mg (77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.46 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0561】

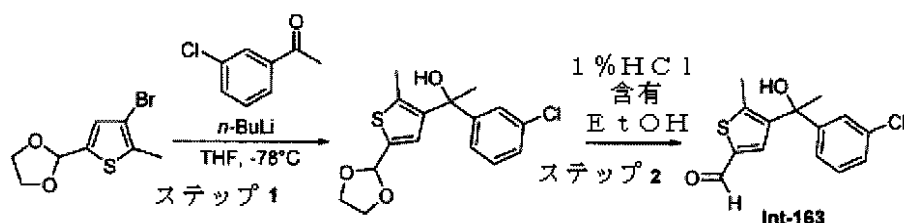
ステップ4: rac-tert-ブチル [(3-クロロフェニル) (5-ホルミル-3-チエニル) メチル] メチルカルバマート

rac-tert-ブチル [(3-クロロフェニル) (5-ホルミル-3-チエニル) メチル] カルバマート (102 mg、0.29 mmol) 含有THF (10.0 mL) 溶液に、室温で60% NaH含有鉱油 (25.0 mg、1.04 mmol) を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。その混合物に、ヨウ化メチル (0.13 mL、2.08 mmol) を添加し、反応物を60℃で30分間にわたって加熱した。反応混合物を水30 mLに注ぎ入れ、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラム (溶離液は0%~50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物50 mgを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.92 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.73 (s, 3H)。

【0562】

実施例95: rac-4- [1- (3-クロロフェニル) -1-ヒドロキシエチル] -5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒド。Int-163

【化161】



ステップ1: rac-1- (3-クロロフェニル) -1- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -2-メチル-3-チエニル] エタノール。

100 mL二つ口丸底フラスコに、THF (30 mL) を装入し、次いで、そのフラスコをアルゴンでパージし、-78℃で冷却した。そのTHFに、シリンジを介して2.50 Mのn-BuLi含有ヘキサン (2.61 mL、6.52 mmol) を滴下添加し、その混合物を10分間にわたって-78℃で攪拌した。-78℃で2- (4-ブロモ-5-メチル-2-チエニル) -1, 3-ジオキソラン (1.3 g、5.2 mmol) を滴下添加した。その溶液を30分間にわたって-78℃で攪拌した。その溶液に、-78℃で3'-クロロアセトフェノン (807 mg、5.22 mmol) を一度に添加し、15分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~

50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物1.3g(77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 (s, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

【0563】

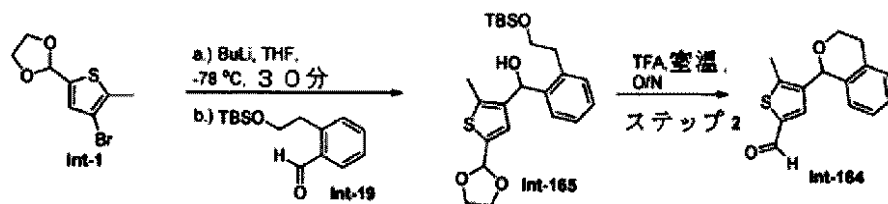
ステップ2: rac-4-[1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

rac-1-(3-クロロフェニル)-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]エタノール(1.1g, 3.4mmol)を、1%HCl含有EtOH(20mL)中に溶解させ、反応物を室温で2時間にわたって攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィ(溶離液は0%~50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物580mg(61%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.24 – 7.24 (m, 1H), 7.23 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

【0564】

実施例96: 4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-164

【化162】



ステップ1

ステップ1

反応条件A(実施例96において示されているとおり): [2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)フェニル][5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]メタノール Int-165

ブロミドInt-1(1.70g, 6.82mmol)含有THF(26.6mL, 328mmol)溶液を-78℃に冷却し、次いで、2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(2.940mL, 7.349mmol)を添加し、その混合物を10分間にわたって-78℃で攪拌した。次いで、アルデヒドInt-19(1.39g, 5.25mmol)含有THF(13.3mL, 164mmol)溶液を添加し、反応物を10分間にわたって-78℃で攪拌した。反応物をブラインの添加によってクエンチし、次いで、室温に加温した。水性混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機溶媒をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をISCO(80gカラム、溶離液は0~20%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物を淡黄色の油(収量1.96g)として得、これは、冷蔵庫内で週末にかけて放置すると固体化した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3

. 96 – 3.89 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.3, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), –0.00 (s, 3H), –0.01 (s, 3H)。

【0565】

ステップ2：4-（3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

100 mL 丸底フラスコに、室温で [2-（2- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) フェニル] [5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-2-メチル-3-チエニル] メタノール (1.96 g, 4.51 mmol) 及び TFA (6.60 mL, 85.7 mmol) を装入した。生じた紫色の溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (約 50 mL) に慎重に注ぎ入れた。層を分離し、水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO (40 g カラム、溶離液は 0~10% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物を淡茶色の油 (収量 1.03 g) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

δ 9.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.21 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.7 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 11.4, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 15.9, 9.4, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 16.6, 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

【0566】

ステップ1の代替条件。反応条件B（例えば、下記のエントリー1）：

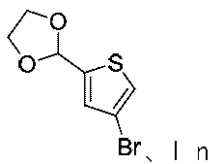
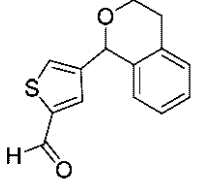
[2-（2- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) フェニル] [5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル] メタノール

オープン乾燥させた 250 mL 二口フラスコに、窒素下で THF (100 mL) を装入し、氷浴中で -76 °C に冷却した。これに、内部温度を -70 °C 未満に維持しながら、2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (8.365 mL, 20.91 mmol) を、続いて、2-（4-ブロモチオフェン-2-イル）-1，3-ジオキソラン (4.565 g, 19.42 mmol) 含有 THF 溶液を少量ずつ添加した。次に、アルデヒド Int-19 (3.95 g, 14.9 mmol) 含有 THF (5 mL, 60 mmol) 溶液を一度に迅速に添加し、その間に、温度が -45 °C に上昇した。反応物を、緩徐に飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって直ちにクエンチし、次いで、室温に加温した。層を分離し、水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、溶離液はヘキサン/EtOAc 勾配を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色の油 (収量 4.20 g) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.36 – 7.21 (m, 5H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.11 – 6.06 (m, 1H), 6.06 – 6.02 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 3H), 4.08 – 4.02 (m, 2H), 3.96 – 3.93 (m, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 0.93 – 0.77 (m, 9H), 0.00 (s, 6H)。

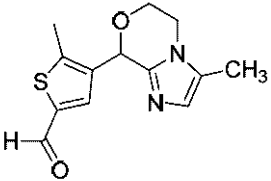
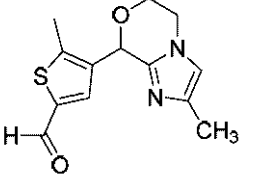
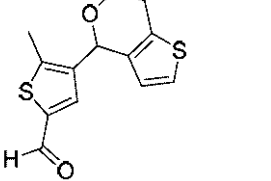
【0567】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例96において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表 3 4 - 1】

エン トリ ー	ブロミド、アルデ ヒド (出発物質)	ステップ 1 のため の反応条 件	生成物 (I n t 番号)	特性決定デー タ
1		B		L C M S (F A) : $m/z = 245$. 1 (M + H)

【表 3 4 - 2】

	t - 1 9		I n t - 1 6 6	
2	I n t - 1、I n t - 2 9	A	 I n t - 1 6 7	L C M S (F A) : $m/z = 263$. 1 (M+H)
3	I n t - 1、I n t - 2 8	A	 I n t - 1 6 8	L C M S (F A) : $m/z = 263$. 1 (M+H)
4	I n t - 1、I n t - 2 7	A	 I n t - 1 6 9	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.66 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 5.97 - 5.78 (m, 1 H), 4.27 - 4.20 (m, 1 H), 3.99 (ddd, J

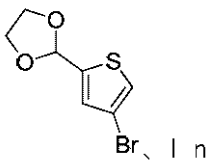
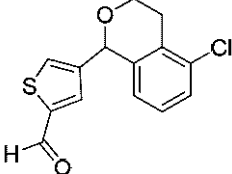
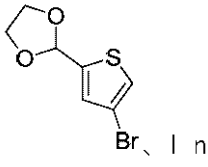
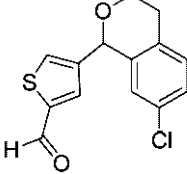
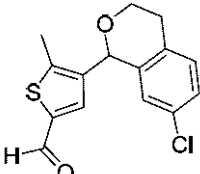
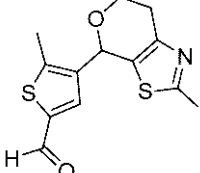
10

20

30

40

【表 3 4 - 3】

				= 11.4, 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)。
5	 Br、In t - 17	B	 In t - 170	LCMS (FA): $m/z = 279$. 1, 281.1 (M + H)
6	 Br、In t - 15	B	 In t - 171	LCMS (FA): $m/z = 279$. 3, 281.3 (M + H)
7	In t - 1、In t - 15	A	 In t - 172	LCMS (FA): $m/z = 293$. 4, 295.5 (M + H)
8	In t - 1、In t - 20	A	 In t - 173	LCMS (FA): $m/z = 280$. 2 (M + H)

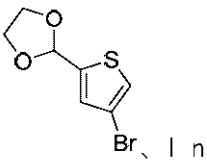
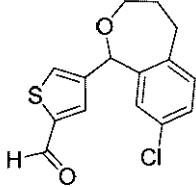
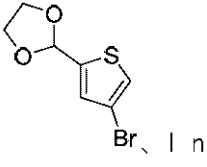
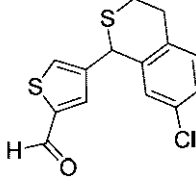
10

20

30

40

【表 3 4 - 4】

9	 <chem>Br</chem> , l n t - 2 5	B	 l n t - 1 7 4	LCMS (FA): m/z = 292. 8, 295.0 (M + H)
10	 <chem>Br</chem> , l n t - 3 2	B	 l n t - 1 7 5	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.88 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.09 - 3.01 (m, 2 H), 2.93 - 2.75 (m, 2 H)。

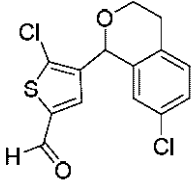
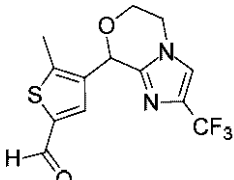
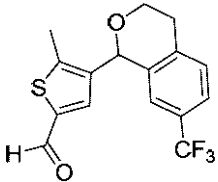
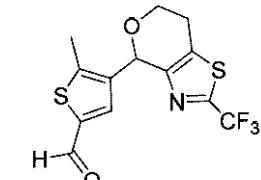
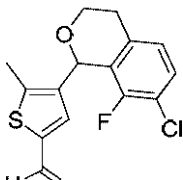
10

20

30

40

【表 3 4 - 5】

1 1	Int-2、Int-15	A	 Int-176	LCMS (FA): m/z = 313.0, 315.0, 317.1 (M+H)
1 2	Int-1、Int-30	A	 Int-177	LCMS (FA): m/z = 317.0 (M+H)
1 3	Int-1、Int-16	A	 Int-178	LCMS (FA): m/z = 327.0 (M+H)
1 4	Int-1、Int-33	A	 Int-179	LCMS (FA): m/z = 334.0 (M+H)
1 5	Int-9、Int-36	A	 Int-180	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.18 (d, J =

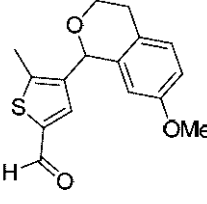
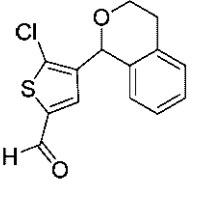
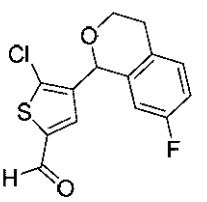
10

20

30

40

【表 3 4 - 6】

				8. 3 H z, 1 H), 6. 0 9 (s, 1 H), 3. 9 1 - 3. 7 2 (m, 2 H), 2. 9 8 - 2. 8 1 (m, 2 H), 2. 5 8 (s, 3 H)。
1 6	I n t - 3 8、I n t - 3 6	A	 I n t - 1 8 1	LCMS (FA): m/z = 289. 0 (M+H)
1 7	I n t - 2、I n t - 1 9	A	 I n t - 1 8 2	LCMS (FA): m/z = 279. 0 (M+H)
1 8	I n t - 2、I n t - 2 1	A	 I n t - 1 8 3	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9. 7 0 (s, 1 H), 7. 3 5 (s, 1 H), 7. 2 0 - 7. 1 0 (m, 1 H), 7. 0 0 - 6.

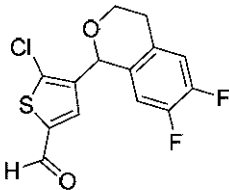
10

20

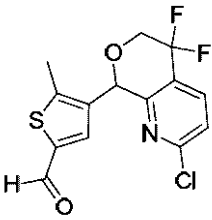
30

40

【表 3 4 - 7】

				9.0 (m, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 5. 85 - 5.80 (m, 1H), 4. 30 - 4.20 (m, 1H), 4. 00 - 3.85 (m, 1H), 3. 20 - 3.05 (m, 1H), 2. 80 - 2.70 (m, 1H)	10
19	Int-2、Int-22	A	 Int-184	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.25 - 4.	30 40

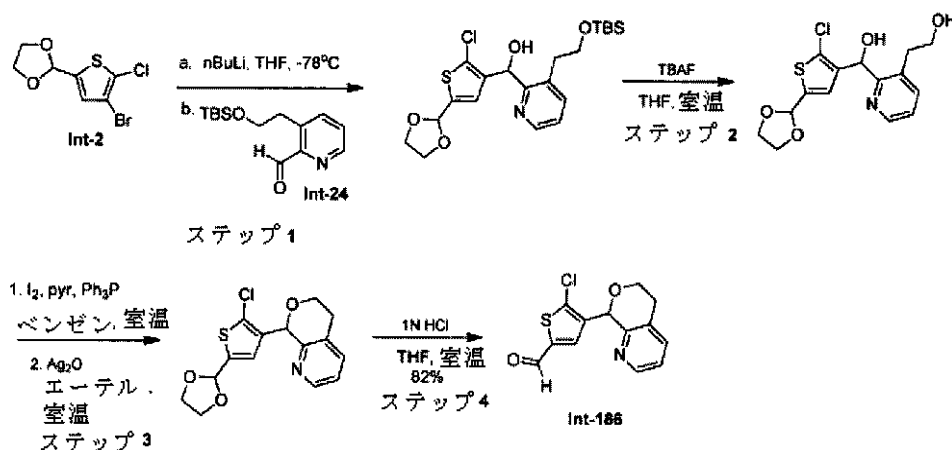
【表 3 4 - 8】

				2.0 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3. 20 - 3.00 (m, 1H), 2. 75 - 2.70 (m, 1H)
2.0	Int-49、Int-36	実施例 1 1、ステップ 2 と類似の様式で実行、反応条件 B	 Int-185	LCMS (FA): m/z = 330. 0, 332.0 (M + H)

【0568】

実施例 97: 5-クロロ-4-(5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-8-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-186

【化 163】



ステップ 1: [3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)ピリジン-2-イル][2-クロロ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]メタノール

2. 50Mのn-BuLi含有ヘキサン(2.727mL、6.818mmol)含有THF(25.0mL、308mmol)の-78℃冷却溶液に、シリンジを介してプロミドInt-2(1.648g、6.112mmol)含有THF(10.0mL、123mmol)溶液を滴下添加した。20分後に、シリンジを介してアルデヒドInt-24(1.248g、4.702mmol)含有THF(10.0mL、123mmol)

溶液を滴下添加した。反応混合物を -78°C で20分間にわたって攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮して、粗製生成物2.689 gを得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物1.775 g (収率83%)を薄茶色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.61 (d, $J = 4.8$, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.09 – 3.99 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.72 (dt, $J = 14.3$, 5.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 6H); LCMS (FA) $M+1$ 456.1

【0569】

ステップ2: 2-(2-{[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] (ヒドロキシ)メチル}ピリジン-3-イル)エタノール

[3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)ピリジン-2-イル][2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]メタノール(1.035 g、2.269 mmol)含有THF(29.2 mL、3.60 E 2 mmol)溶液に、TBAF水和物(0.9514 g、3.404 mmol)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.746 g (収率96%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.56 – 8.50 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H)。

【0570】

ステップ3a: [2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル][3-(2-ヨードエチル)ピリジン-2-イル]メタノール

2-(2-{[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] (ヒドロキシ)メチル}ピリジン-3-イル)エタノール(2.004 g、5.863 mmol)含有ベンゼン(59.3 mL、663 mmol)溶液に、ピリジン(1.43 mL、17.7 mmol)、トリフェニルホスフィン(2.33 g、8.88 mmol)、及びヨウ素(1.637 g、6.449 mmol)を添加した。反応混合物を 38°C で2時間にわたって攪拌し、次いで、濾過し、濾過ケーキをエーテル(50 mL)で洗浄した。濾液を水(30 mL)で希釈し、層を分離し、水層をエーテル(1×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL)及びブライン(2×20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物1.690 g (収率64%)を透明な油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.59 – 8.55 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 7.7$, 1.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 2H); LCMS (

10

20

30

40

50

FA) M+1 452.0。

【0571】

ステップ3b: 8-[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン

[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル][3-(2-ヨードエチル)ピリジン-2-イル]メタノール(1.690g、3.741mmol)及び酸化銀(I)(6.07g、26.2mmol)含有エーテル(50.0mL、476mmol)溶液を室温で終夜、次いで、40℃でさらに45分間にわたって攪拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.331g(収率66%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (d, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 4H); LCMS (FA) M+1 324.1

10

【0572】

ステップ4: 5-クロロ-4-(5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-8-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

8-[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン(799mg、2.47mmol)含有THF(24.2mL、298mmol)溶液に、1.0MのHCl含有水溶液(12.0mL、12.0mmol)を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物0.567g(収率82%)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H); LCMS (FA) M+1 280.0

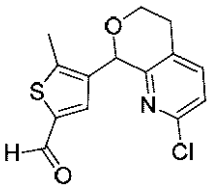
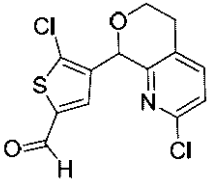
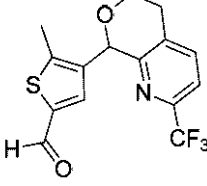
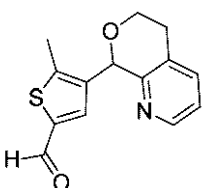
20

30

【0573】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例97において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した:

【表 3 5 - 1】

エン トリ ー	ブロミド、アルデ ヒド (出発物質)	生成物 (I n t 番号)	L C / M S データ
1	I n t - 1、I n t - 2 3	 I n t - 1 8 7	L C M S (F A) : 2 9 4 . 1 (M + 1)
2	I n t - 2、I n t - 2 3	 I n t - 1 8 8	L C M S (F A) M + 1 3 1 4 . 0
3	I n t - 1、I n t - 2 6	 I n t - 1 8 9	L C M S (F A) : 3 2 8 . 0 (M + 1)
4	I n t - 1、I n t - 2 4	 I n t - 1 9 0	^1H N M R (4 0 0 M H z, クロロ ホルム - d) δ 9 . 6 6 (s, 1 H), 8 . 4 3 - 8 . 3 7 (m, 1 H),

10

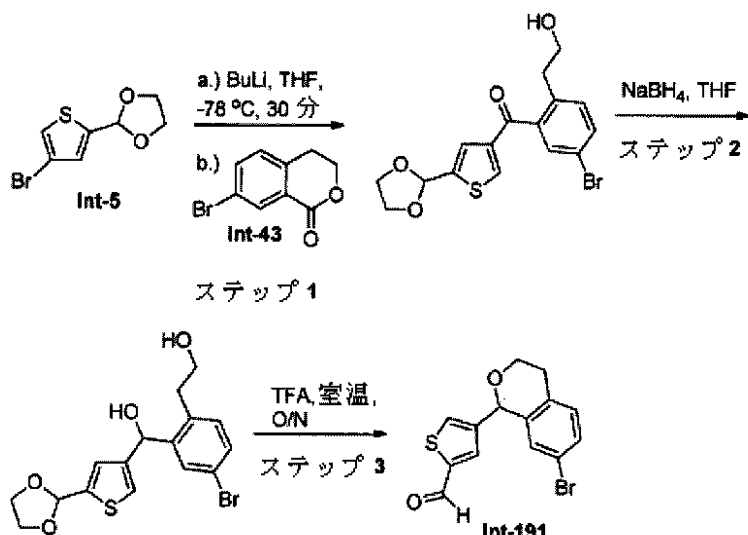
20

30

			7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.7, 4.7, 0.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.12 (dt, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 11.6, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.88 (dt, J = 16.5, 4.3 Hz, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H)。

実施例 98: 4-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-5-メチルチ
 オフェン-2-カルボアルデヒド Int-191 40

【化 1 6 4】



ステップ 1：[5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル][5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]メタノン

−78℃で冷却した二つ口100mL丸底フラスコに、2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(1.00mL、2.50mmol)を添加した。その溶液を10分間にわたってアルゴン雰囲気下、−78℃で撹拌した。Int-5(0.473g、2.01mmol)含有THF(4.00mL、49.3mmol)溶液を迅速に滴下添加すると、薄黄色の沈殿物が形成した。その混合物を−78℃で10分間にわたって撹拌した。Int-43(461mg、2.03mmol)含有THF(4.00mL、49.3mmol)溶液を迅速に添加すると、反応物が暗黄色／オレンジ色の溶液になった。その溶液を10分間にわたって撹拌した。反応物をドライアイス浴から取り出し、飽和NH₄Clでクエンチした。室温に加温した後、反応物をEtOAc及び飽和NH₄Clで希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(80gのgold ISCO、5分間にわたって30%のEtOAc含有ヘキサン、30分かけて70%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製した。適切な画分を濃縮して、標題化合物を無色透明の油(489mg、63%)として得た。LCMS：(FA) 385.0 (M + 1)。

【0575】

ステップ 2：2-(4-ブロモ-2-{[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル](ヒドロキシ)メチル}フェニル)エタノール

[5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル][5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]メタノン(0.489g、1.28mmol)含有メタノール(7.85mL、194mmol)溶液に、室温でテトラヒドロホウ酸ナトリウム(57.9mg、1.53mmol)を添加した。さらなるガスの発生が観察されなくなったときに、反応物を真空中で濃縮して、メタノールを除去した。残渣をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー(80gのGold ISCOカラム、30分かけて50%~100%のEtOAc含有ヘキサン(50mL/分)によって行い、標題化合物を無色透明の油(438mg、89%)として得た。LCMS：(FA) 369.0 (M - OH)

【0576】

ステップ 3：4-(7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

100mL丸底フラスコに、2-(4-ブロモ-2-{[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル](ヒドロキシ)メチル}フェニル)エタノール(438m

10

20

30

40

50

g、1.14 mmol) 及び TFA (3.00 mL、38.9 mmol) を装入し、その混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ に慎重に注ぎ入れ、EtOAc で2回抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (20% の EtOAc 含有ヘキサン定組成) によって精製して、物質を無色透明の油 (348 mg、79%) として得た。LCMS: (FA) 325.0 (M + 1)

【0577】

ステップ3の代替条件。反応条件B (例えば、下記のエントリー1) :

4-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

10

このステップを、実施例97、ステップ3において記載した様式と類似の様式で、まず必要なイソクロマン環系を生成することによって実行した。次いで、生じたアセタールを、下記のとおり、標題アルデヒドに変換した。

【0578】

tert-ブチル({1-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-4-イル}オキシ)ジメチルシラン(1.021 g、2.439 mmol) 含有アセトン(15 mL、2.0E2 mmol) 溶液に、室温でDowex 50WX2-200(H)(1500 mg) を添加した。反応物を室温で攪拌し、LCMSによってモニターした。TLC及びLCMSは、15分で反応物が50%変換したことを示した。LCMSモニターによると、室温で90分後に反応が生じた。反応溶液を濾過し、固体樹脂を除去した。粗製生成物をシリカゲル(40 g ISCOカラム、ヘキサン、次いで、0~30%のEtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物712.3 mg (78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.69 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.00 (s, 3H)。LCMS (AA) M+1 375。

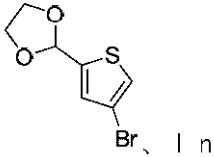
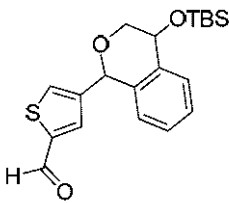
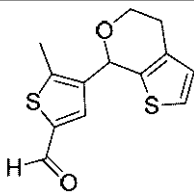
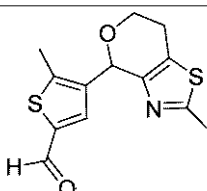
20

30

【0579】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例98において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した:

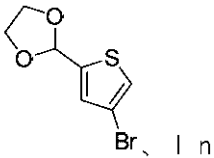
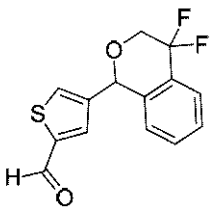
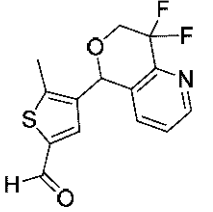
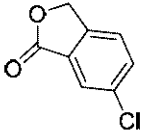
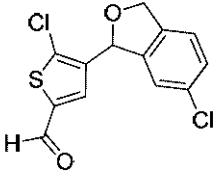
【表 3 6 - 1】

エン トリ ー	プロミド、ラクト ン (出発物質)	ステップ 3 のため の反応条 件	生成物 (I n t 番号)	L C / M S データ
1	 Br、I n t - 4 5	B	 I n t - 1 9 2	F A : m / z = 3 7 5 . 2 (M + H)
2	I n t - 1、I n t - 4 4	B	 I n t - 1 9 3	F A : m / z = 2 6 5 . 1 (M + H)
3	I n t - 1、I n t - 4 6	A	 I n t - 1 9 4	F A : m / z = 2 8 0 . 1 (M + H)

10

20

【表 3 6 - 2】

			Int-194	
4	 Int-39	A	 Int-195	FA: $m/z = 281.0$ (M+H)
5	Int-1、Int-41	A	 Int-196	FA: $m/z = 296.2$ (M+H)
6	Int-2、 	A	 Int-197	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.32 (d

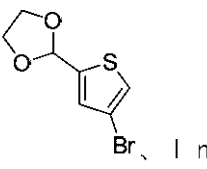
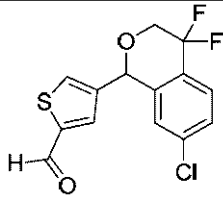
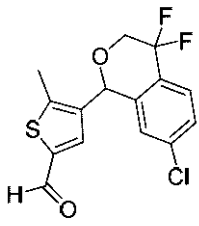
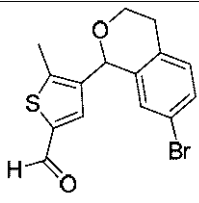
10

20

30

40

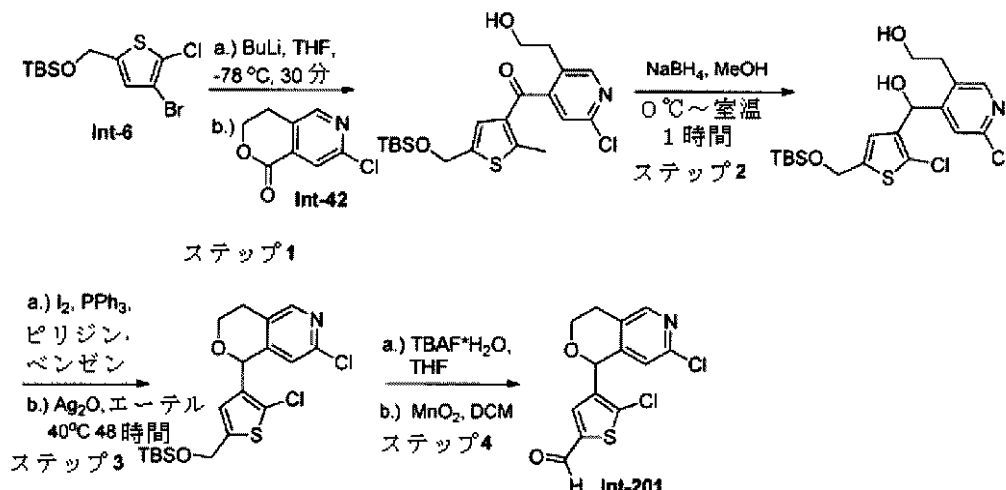
【表 3 6 - 3】

				d, J = 12.4, 2.5 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 12.4, 1.4 Hz, 1 H)。
7	 Br、Int t-40	A	 Int-198	LCMS: (FA) M+1 315.0
8	Int-1、Int-40	A	 Int-199	LCMS: (FA) M+1 329.2
9	Int-1、Int-43	A	 Int-200	LCMS: (FA) M+1 337.0

【0580】

実施例 99: 5-クロロ-4-(7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-201

【化 1 6 5】



ステップ 1 及び 2 : 2 - (4 - { [5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 2 - クロロ - 3 - チエニル] (ヒドロキシ) メチル} - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) エタノール

ステップ 1 及び 2 を、実施例 9 8、ステップ 1 及び 2 において記載した様式と類似の様式で、Int-6 及び Int-42 から開始して行った。ステップ 3 は、次のとおりに行った。

【0581】

ステップ 3 a : [5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 2 - クロロ - 3 - チエニル] [2 - クロロ - 5 - (2 - ヨードエチル) ピリジン - 4 - イル] メタノール

2 - (4 - { [5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 2 - クロロ - 3 - チエニル] (ヒドロキシ) メチル} - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) エタノール (8 7 1 . 0 m g 、 1 . 9 4 2 m m o l) 含有ベンゼン (2 2 . 8 m L) 溶液に、ピリジン (4 7 5 . 6 u L 、 5 . 8 8 1 m m o l) 及びトリフェニルホスフィン (7 7 1 m g 、 2 . 9 4 m m o l) を、続いて、ヨウ素 (0 . 5 1 8 g 、 2 . 0 4 m m o l) を添加した。その黄色の混合物を室温、アルゴン下で 1 6 時間にわたって攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドで濾過し、ケーキを E t O A c で洗浄した。濾液を水で洗浄し、水層を E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液は 0 ~ 3 0 % の E t O A c 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 1 . 0 0 3 g (9 2 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 8 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 6 . 6 1 - 6 . 5 8 (m , 1 H) , 6 . 3 9 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 5 . 8 6 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 4 . 7 2 (d , J = 0 . 9 H z , 2 H) , 3 . 2 8 - 3 . 1 9 (m , 1 H) , 3 . 1 1 - 2 . 8 9 (m , 3 H) , 0 . 8 4 (s , 9 H) , 0 . 0 2 (s , 6 H) ; L C M S (A A) : (M + 1) 5 5 8 . 0

【0582】

ステップ 3 b : 1 - [5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 2 - クロロ - 3 - チエニル] - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4 , 3 - c] ピリジン

[5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 2 - クロロ - 3 - チエニル] [2 - クロロ - 5 - (2 - ヨードエチル) ピリジン - 4 - イル] メタノール (1 . 0 0 3 g 、 1 . 7 9 6 m m o l) 含有エーテル (2 7 . 8 m L) 溶液に、酸化銀 (I) (2 . 0 8 g 、 8 . 9 8 m m o l) を添加し、反応物を室温、アルゴン下で 1 5 時

10

20

30

40

50

間にわたって攪拌した。次いで、反応混合物を還流状態で40℃にて、36時間にわたって攪拌した。反応物を室温に冷却し、セライトのパッドで濾過し、ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は0～30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物707mg（91%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.32（s, 1H）, 6.75（s, 1H）, 6.64 – 6.59（m, 1H）, 5.85 – 5.80（m, 1H）, 4.78 – 4.69（m, 2H）, 4.16 – 4.08（m, 1H）, 3.92 – 3.83（m, 1H）, 3.02 – 2.91（m, 1H）, 2.86 – 2.77（m, 1H）, 0.85（s, 9H）, 0.03（s, 6H）; LC MS（AA）:（M+1）430.1

10

【0583】

ステップ4a: [5-クロロ-4-(7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-チエニル]メタノール

1-[5-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)-2-クロロ-3-チエニル]-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン（705mg、1.64mmol）含有THF（24.2mL）溶液に、アルゴン下で、TBAF水和物（686.6mg、2.457mmol）含有THF（7.3mL）溶液を添加し、その黄色の溶液を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を水（20mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（2×25mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は0～75%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物0.350g（68%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.32（s, 1H）, 6.76（s, 1H）, 6.62 – 6.57（m, 1H）, 5.85 – 5.80（m, 1H）, 5.59（t, J = 5.8 Hz, 1H）, 4.51（dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 2H）, 4.16 – 4.08（m, 1H）, 3.92 – 3.83（m, 1H）, 3.03 – 2.91（m, 1H）, 2.87 – 2.77（m, 1H）; LCMS（AA）:（M+1）316.0

20

30

【0584】

ステップ4b: 5-クロロ-4-(7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

[5-クロロ-4-(7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-チエニル]メタノール（348.0mg、1.100mmol）含有DCM（40.6mL）溶液に、室温でMnO₂（0.9568g、11.00mmol）を添加し、反応物を14時間にわたってアルゴン下で攪拌した。その混合物を、セライトのパッドで濾過し、ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、乾燥させて、標題化合物291mgを白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.76（s, 1H）, 8.36（s, 1H）, 7.75（s, 1H）, 6.94（s, 1H）, 5.96（s, 1H）, 4.15 – 4.07（m, 1H）, 3.95 – 3.86（m, 1H）, 3.05 – 2.94（m, 1H）, 2.90 – 2.81（m, 1H）; LCMS（AA）:（M+1）314.0。

40

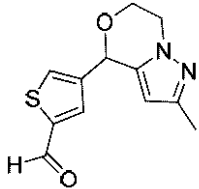
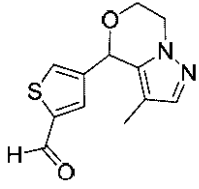
【0585】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例99において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した:

【表 3 7 - 1】

エン トリ	ブロミド、ラクト ン	生成物 (I n t 番号)	L C / M S データ

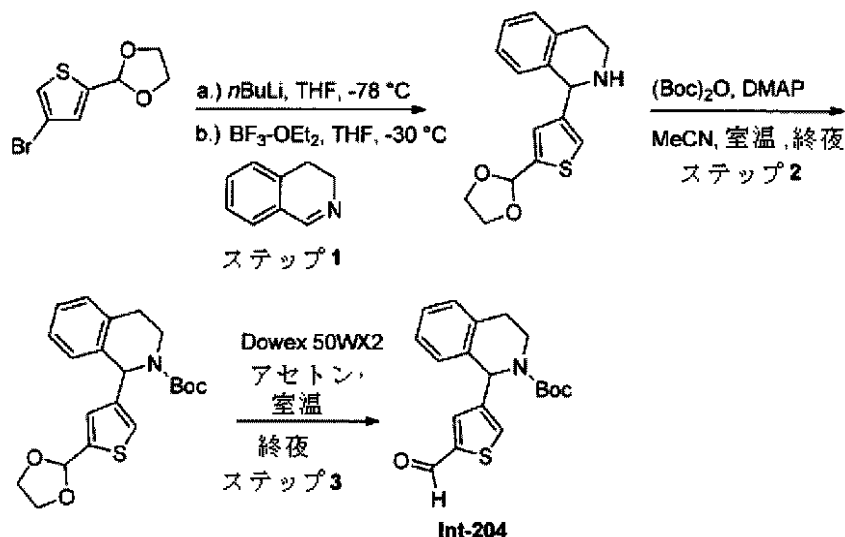
【表 3 7 - 2】

ー	(出発物質)		
1	I n t - 4、 I n t - 4 7	 I n t - 2 0 2	L C M S : (F A) M + 1 2 4 9 . 0
2	I n t - 4、 I n t - 4 8	 I n t - 2 0 3	¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロ ホルム - d) δ 9 . 8 1 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (s , 1 H) , 5 . 8 0 (s , 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 0 9 (m , 2 H) , 4 . 0 7 - 3 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 6 3 (s , 3 H) 。

【 0 5 8 6 】

実施例 1 0 0 : 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル) - 5 - メチル
チオフェン - 2 - カルボアルデヒド I n t - 2 0 4

【化 1 6 6】



ステップ 1: 1- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

3, 4-ジヒドロイソキノリン (500 mg, 3.81 mmol) 含有 THF (15.4 mL) 溶液を-30 °Cで冷却した。この溶液に、-30 °Cで三フッ化ホウ素エーテラート (0.53 mL, 4.19 mmol) を滴下添加し、その混合物を20分間にわたって攪拌した。別の50 mL二つ口フラスコに、-78 °Cで2.50 Mのn-BuLi (1.83 mL, 4.57 mmol) 含有ヘキサンを、続いて、2-(4-プロモチオフェン-2-イル)-1, 3-ジオキソラン (1.08 g, 4.57 mmol) 含有 THF (10.0 mL) 溶液を添加した。5分後に、リチウム化チオフェン懸濁液を、-78 °Cで上記のジヒドロイソキノリンBF₃·OEt₂錯体の溶液に添加した。反応物を20分間にわたって-78 °Cで攪拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH含有DCM) によって精製した。TLC (5% MeOH含有DCM、ニンヒドリン染色) において0.1~0.25の範囲のR_fを有するすべての画分を合わせて、標題化合物と多少の不純物との混合物513 mgを赤色の非晶質固体として得た。この混合物をさらに精製せずに、次のステップのために使用した。

【0587】

ステップ 2: tert-ブチル 1- [5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート

ステップ 1 の粗製混合物をMeCN (6.97 mL) 中に溶解させ、それに、室温で (Boc)₂O (1.25 g, 5.72 mmol) 及びN, N-ジメチルアミノピリジン (2.33 mg, 19.1 µmol) を添加した。2時間にわたって攪拌した後に、反応物を水の添加によってクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~20%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物393 mg (2ステップで27%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.26 - 7.03 (m, 6H), 6.82 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.17 - 3.93 (m, 5H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 9H); LCMS (FA): m/z = 388.3 (M+H)。

【0588】

ステップ3（実施例100のような反応条件A）：tert-ブチル1-（5-ホルミル-3-チエニル）-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシラート

tert-ブチル1-〔5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-3-チエニル〕-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシラート（393mg、1.01mmol）含有アセトン（7.72mL）溶液に、Dowex 50WX-2-200（H）（酸性樹脂）500mgを添加し、その混合物を室温で18時間にわたって振盪した。反応物を、ガラスフリット漏斗で濾過し、残留樹脂をアセトンで複数回すすいだ。その濾液に、飽和NaHCO₃水溶液（25.0mL）を添加し、その混合物を真空中で半分の体積に濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～15%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物319mg（91%）を無色の非晶質固体として得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 9.84（s，1H），7.64（s，1H），7.30 - 7.07（m，5H），6.48 - 6.23（br s，1H），4.09 - 3.88（m，1H），3.22 - 3.06（m，1H），3.05 - 2.89（m，1H），2.81 - 2.69（m，1H），1.52（s，9H）。

【0589】

ステップ3の代替条件。

反応条件B（例えば、下記のエントリー2）：tert-ブチル7-クロロ-1-（5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル）-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシラート

tert-ブチル7-クロロ-1-〔5-（1，3-ジオキソラン-2-イル）-2-メチル-3-チエニル〕-3，4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシラート（7.30g、16.7mmol）含有メタノール（200mL）及び水（20mL）の溶液に、HCl（4.00mL、130mmol）含有メタノール（200mL）溶液を添加し、反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を、攪拌しながら5分間にわたって、飽和NaHCO₃ 50mLの添加によってクエンチした。MeOHを真空中で除去し、生じた水性混合物をEtOAcで希釈し、層を分離し、水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（4.55g、70%）を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 9.67（s，1H），7.27 - 7.15（m，2H），7.12（s，1H），6.98 - 6.94（m，1H），6.34（m，1H），4.15（s，1H），3.18 - 3.06（m，1H），3.05 - 2.93（m，1H），2.82 - 2.73（m，1H），2.69（s，3H），1.50（s，9H）。LCMS：（AA） M+Na 414.2

【0590】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例100において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表38-1】

エン トリ ー	ブロミド、イミ ン （出発物質）	ステップ 3のため の反応条 件	生成物 （Int番号）	特性決定データ

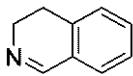
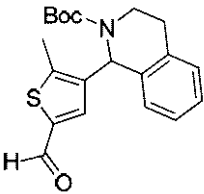
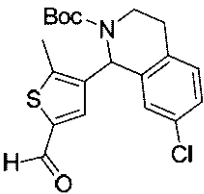
10

20

30

40

【表 3 8 - 2】

1	Int-1、 	A	 Int-205	LCMS: (FA) M + 1 358.2
2	Int-1、Int-50	B	 Int-206	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。LCMS: (AA) M+ Na 414.2

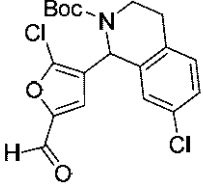
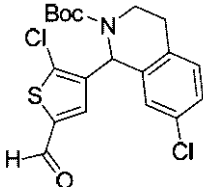
10

20

30

40

【表 3 8 - 3】

3	I n t - 3、I n t - 5 0	B	 I n t - 2 0 7	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.48 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。
4	I n t - 2、I n t - 5 0	A	 I n t - 2 0 8	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (d,

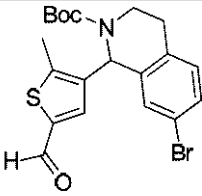
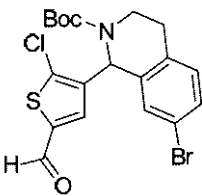
10

20

30

40

【表 3 8 - 4】

				$J = 1.2 \text{ Hz}$, 2 H), 7.1 4 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.97 (d , $J = 13.3$ Hz, 1 H), 3 .41 (s, 1 H) , 2.97 - 2. 81 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H)。
5	Int-1、Int-51	B	 Int-209	LCMS: (FA) M +1 438.3
6	Int-2、Int-51	A	 Int-210	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホル ム-d) δ 9.60 (s, 1 H), 7. 28 (dd, $J =$ 8.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.22

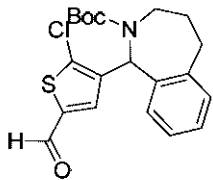
10

20

30

40

【表 3 8 - 5】

				(s, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 16.4, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)。
7	Int-2、Int-52	A	 Int-211	回転異性体混合物は複雑な¹H NMRスペクトルを示した

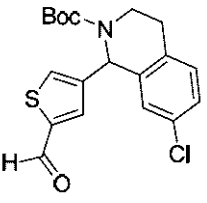
10

20

30

40

【表 3 8 - 6】

8	I n t - 5、I n t - 5 0	実 施 例 9 9、ステッ プ 4 と類 似の様式 で実行	 I n t - 2 1 2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.2$, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.75 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)。

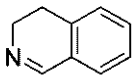
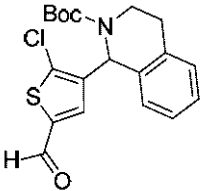
10

20

30

40

【表 38-7】

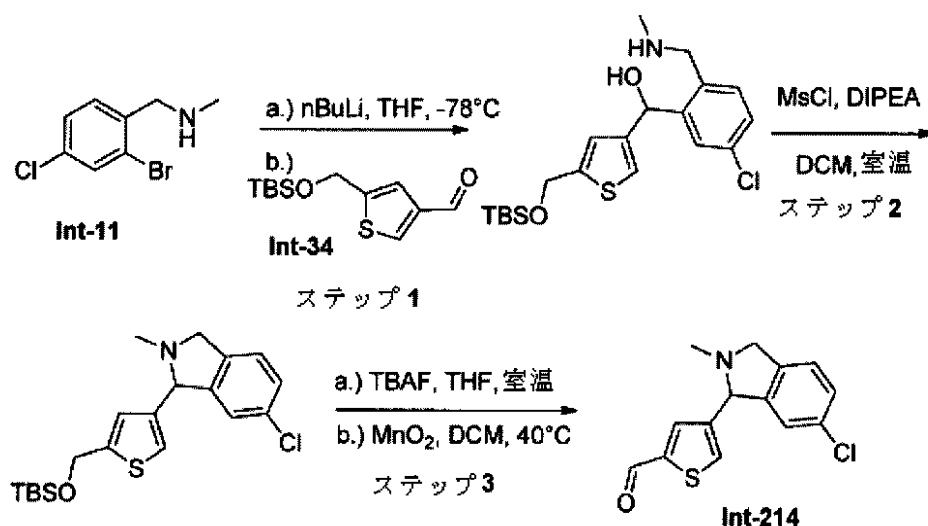
9	Int-6、 	実施例 9 9、ステッ プ 4 と類 似の様式 で実行	 Int-213	

10

【0591】

実施例 101：5-クロロ-4-（6-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル）チオフエン-2-カルボアルデヒド Int-214

【化 167】



20

30

ステップ 1：[5-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ）メチル]-3-チエニル] {5-クロロ-2-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}メタノール

ブロミド Int-11 (300.0 mg、1.28 mmol) 含有 THF (10 mL) 溶液に、 -78°C 、アルゴン雰囲気下で、2.50 M の $n\text{-BuLi}$ 含有ヘキサン (1.02 mL、2.56 mmol) を滴下添加し、その混合物を 30 分間にわたって攪拌した。その混合物に、 -78°C でアルデヒド Int-34 (298 mg、1.16 mmol) 含有 THF (2.0 mL) 溶液を滴下添加し、生じた混合物を 30 分間にわたって攪拌した。反応物をブライン (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (70 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、5% (5% MeOH : 45% MeCN : 48% DCM : 2% NH_4OH) $\sim$ 100% (5% MeOH : 45% MeCN : 48% DCM : 2% NH_4OH) 含有 DCM で溶離、流速 35 mL/分) によって精製して、標題化合物 166 mg (33%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

40

50

【0592】

ステップ2：1- [5- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -3-チエニル] -6-クロロ-2-メチルイソインドリン

[5- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -3-チエニル] {5-クロロ-2- [(メチルアミノ) メチル] フェニル} メタノール (560 mg、1.29 mmol) 含有DCM (13.3 mL) 溶液に、0℃、アルゴン雰囲気下で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.34 mL、1.94 mmol) を、続いて、塩化メタンスルホン (155 mg、1.36 mmol) を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃ (60 mL) の添加によってクエンチし、DCM (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、10%のEtOAc含有DCMで溶離、流速40 mL/分) によって精製して、生成物432 mg (85%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 13.1, 2.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

【0593】

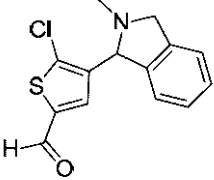
ステップ3：5-クロロ-4- (6-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド

ステップ3を、実施例99、ステップ4において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から行った。LCMS: (FA) M+1 278.0

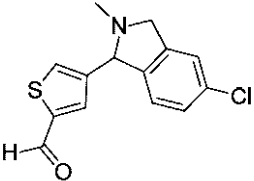
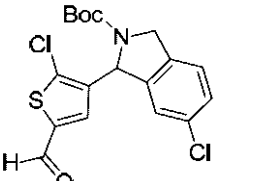
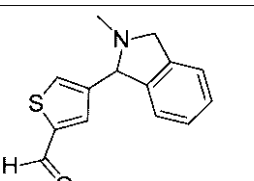
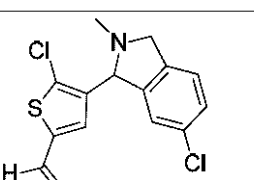
【0594】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例101において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表39-1】

エン トリ ー	ブロミド、アルデ ヒド (出発物質)	生成物 (Int番号)	LC/MSデータ
1	Int-13、I nt-35		LCMS: (FA) M+1 278.3

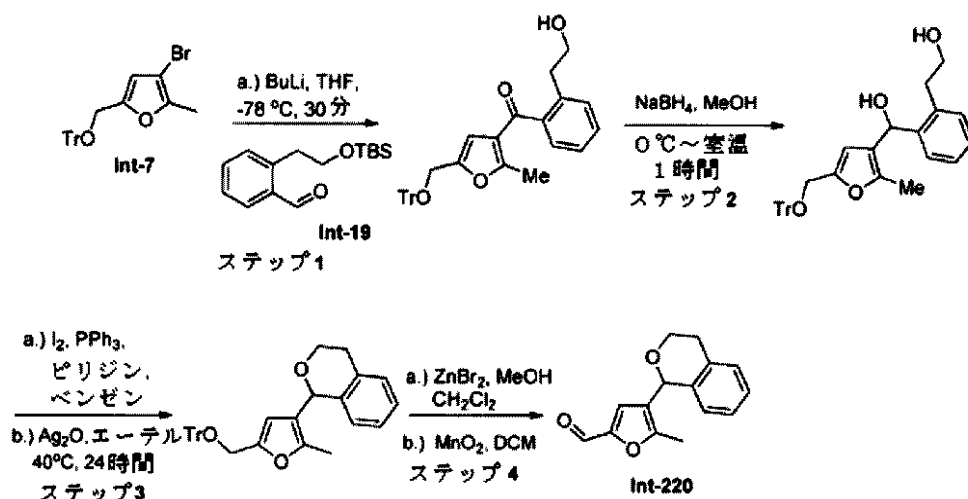
【表 3 9 - 2】

		Int-215	
2	Int-12、 Int-34	 Int-216	LCMS: (FA) M+1 278.3
3	Int-14、 Int-35	 Int-217	LCMS: (FA) M+1 398.0
4	Int-13、 Int-34	 Int-218	
5	Int-11、 Int-35	 Int-219	LCMS: (FA) M+1 314.1

【0595】

実施例102: 4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-5-メチル-2-フルアルデヒド Int-220

【化168】



ステップ1、2、及び3: 1-{2-メチル-5-[(トリチルオキシ)メチル]-3-

10

20

30

40

50

フリル} - 3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン

ステップ1、2、及び3を、実施例99、ステップ1、2、及び3において記載した様式と類似の様式で、ブロミド Int-7 及びアルデヒド Int-19 から開始して行った。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.31 (m, 12H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)。 10

【0596】

ステップ4a: [4-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-5-メチル-2-フリル] メタノール

1-{2-メチル-5-[(トリチルオキシ) メチル] -3-フリル}-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン (0.409 g, 0.841 mmol) 含有DCM (5.26 mL, 82.0 mmol) 及びメタノール (0.876 mL, 21.6 mmol) 溶液に、二臭化亜鉛 (0.946 g, 4.20 mmol) を添加し、反応物を室温で4時間にわたって攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃ 水溶液に注ぐことによってクエンチし、次いで、Et₂O (50 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。層を分離し、有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィー (12 g カラム、溶離液は0~50% EA:ヘキサン) を行って、標題化合物 184 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.25 - 7.09 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H)。 20

【0597】

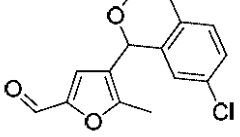
ステップ4b: 4-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-5-メチル-2-フルアルデヒド 30

ステップ4bを、実施例99、ステップ4bにおいて記載した様式と類似の様式で、上記出発物質から開始して行って、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.48 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。

【0598】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例102において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した： 40

【表 40】

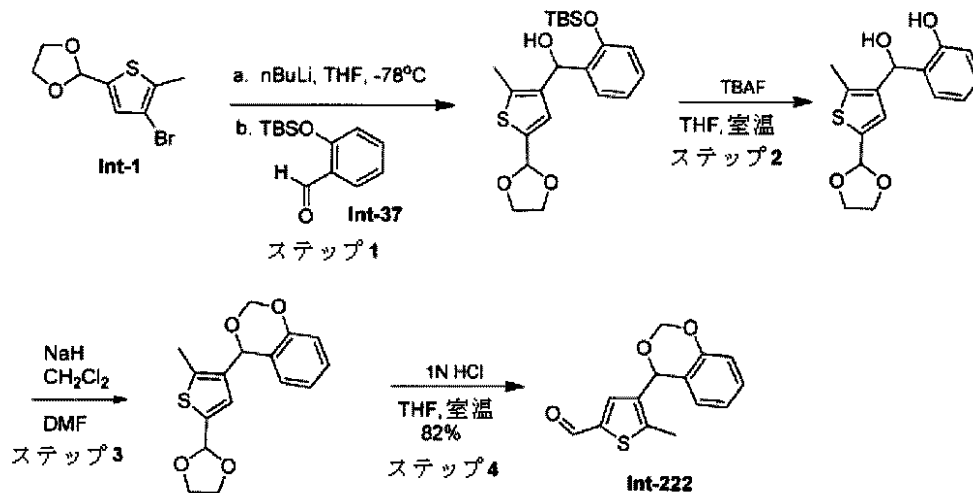
エン トリ ー	ブロミド、アルデ ヒド (出発物質)	生成物 (Int 番号)	LC/MSデータ
1	Int-7、Int- t-15	 Int-221	LCMS: (FA) M+1 314.1

10

【0599】

実施例 103: 4-(4H-1, 3-ベンゾジオキシシ-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-222

【化 169】



20

30

ステップ 1 及び 2: 2-{[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル] (ヒドロキシ) メチル} フェノール

ステップ 1 及び 2 を、実施例 97、ステップ 1 及び 2 において記載した様式と類似の様式で、ブロミド Int-1 及びアルデヒド Int-37 から開始して行った。LCMS (FA): $m/z = 293.1$ (M+H)。

【0600】

ステップ 3: 4-[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-4H-1, 3-ベンゾジオキシン

密閉可能な反応容器内で、2-{[5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル] (ヒドロキシ) メチル} フェノール (1.45 g、4.96 mmol) 含有 DCM (30.4 mL、475 mmol) 及び DMF (60.8 mL、786 mmol) の溶液に、60% NaH 含有鉱油 (0.800 g、20.0 mmol) を添加した。その容器を密閉し、その混合物を攪拌しながら、浴温度 35°C で終夜加熱した。室温に冷却した後に、その溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 150 mL に慎重に注ぎ、DCM 100 mL で希釈した。層を分離し、水層を DCM (100 mL) で 1 回抽出した。合わせた有機層をブラインで 2 回洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 (1.94 g) を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS (FA): $m/z = 305.0$ (M+H)。

40

【0601】

50

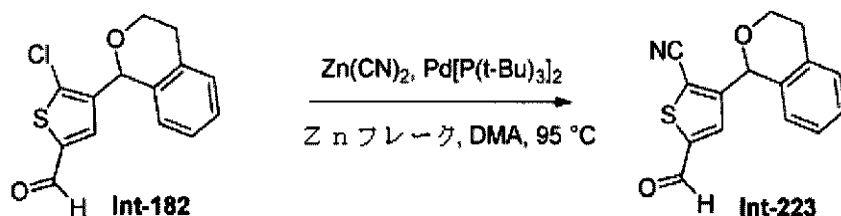
ステップ4：4-（4H-1，3-ベンゾジオキシシ-4-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

ステップ4を、実施例97、ステップ4において記載した様式と類似の様式で、上記出発物質から開始して行った。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 9.74（s，1H），7.47（s，1H），7.28 - 7.22（m，1H），7.00 - 6.89（m，2H），6.76（d，J = 7.7 Hz，1H），6.08（s，1H），5.33（s，2H），2.64 - 2.58（m，3H）。

【0602】

実施例104：3-（3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル）-5-ホルミルチオフェン-2-カルボニトリル Int-223

【化170】

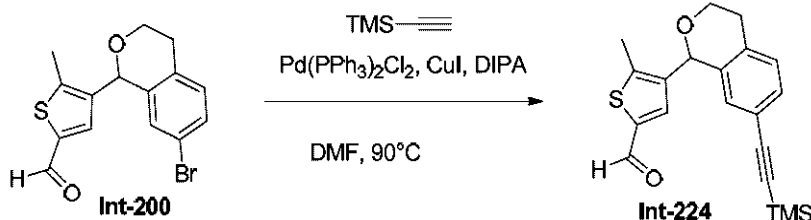


マイクロ波管に、アルデヒド Int-182（1.25 g、4.48 mmol）、N，N-ジメチルアセトアミド（15 mL）、シアン化亜鉛（0.395 g、3.36 mmol）、及び亜鉛フレーク（58.6 mg、0.897 mmol）を装入し、次いで、窒素を吹き込むことによって脱気した。これに、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）（229 mg、0.448 mmol）を添加し、その容器を密閉し、反応物を90 °C油浴中で18時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃及び水に注ぎ入れた。層を分離し、水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色の泡609 mg（40%）として得た。LCMS：（AA）M+1 270.0

【0603】

実施例105：5-メチル-4-〔7-〔（トリメチルシリル）エチニル〕-3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル〕チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-224

【化171】



100 mL丸底フラスコに、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（208.1 mg、0.2965 mmol）、ヨウ化銅（I）（56.47 mg、0.2965 mmol）、及びトリフェニルホスフィン（311.1 mg、1.186 mmol）を装入した。その混合物に、ブロミド Int-200（2.0 g、5.9 mmol）含有DMF（20.1 mL）溶液を、続いて、N，N-ジイソプロピルアミン（20.1 mL）を添加した。その混合物に、シリンジを介して（トリメチルシリル）アセチレン（1.257 mL、8.896 mmol）を添加し、反応物を、攪拌しながら4時間にわたって90 °Cで加熱した。反応混合物を、EtOAc（60 mL）を含む分液漏斗に移し

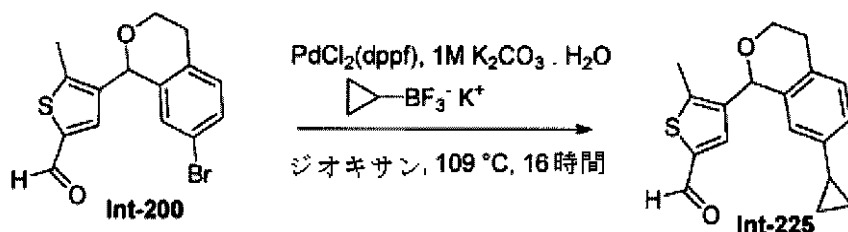
た。有機層を0.5N HClで、続いて、1N LiCl溶液で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、0～40%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物1.9g(90%)を薄黄色の非晶質固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 0.21 (s, 9H)。

10

【0604】

実施例106：4-(7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-225

【化172】



20

500ml 丸底フラスコに、ブロミド Int-200 (1.5g、4.4mmol)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (1.32g、8.90mmol)、1.00M炭酸カリウム含有水 (13.3mL、13.3mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (ジクロロメタンとの錯体 (1:1)) (363mg、0.445mmol)、及び1,4-ジオキサン (40.0mL)を装入した。その混合物を100℃で16時間にわたって攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、層を分離し、水層をEtOAc (20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、0～40%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物921mg(70%)を油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 0.93 – 0.85 (m, 2H), 0.62 – 0.50 (m, 2H)。LCMS (FA): m/z 299.5 (M+1)。

30

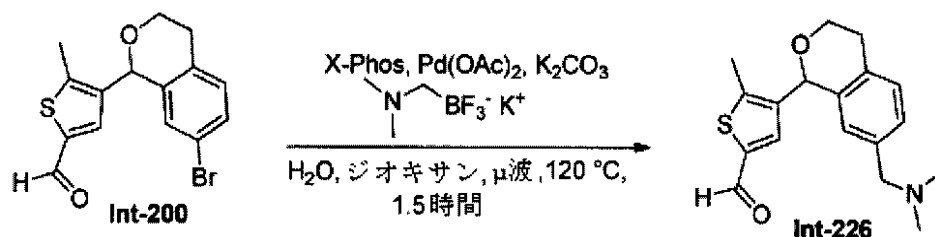
40

【0605】

実施例107：4-{7-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル}-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-226

6

【化173】

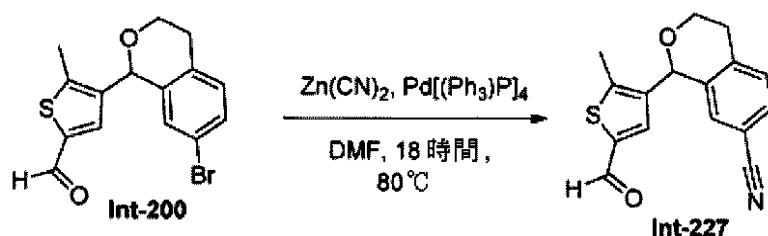


ブロミド Int-200 (880 mg、2.6 mmol)、酢酸パラジウム (II) (10 mg、0.05 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル (45 mg、0.094 mmol)、[(ジメチルアミノ)メチル](トリフルオロ)ホウ酸カリウム(1-) (645.87 mg、3.9142 mmol)、及び炭酸カリウム (720 mg、5.2 mmol) 含有1,4-ジオキサン (10 ml) 及び水 (10 ml) の溶液を還流状態で16時間にわたってアルゴン下で攪拌した。反応混合物を室温で冷却し、揮発性物質を真空中で除去した。生じた水性混合物をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、0~20% MeOH含有DCMを使用して溶離するISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物741 mg (90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.69 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)。LCMS (FA): m/z 316.0 (M+1)。

【0606】

実施例108: 1-(5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル)-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソクロメン-7-カルボニトリル Int-227

【化174】



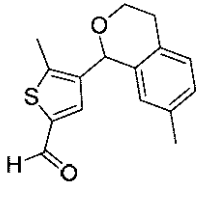
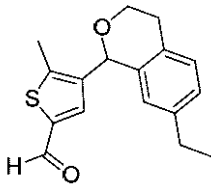
マイクロ波管に、ブロミド Int-200 (2.00 g、5.93 mmol)、DMF (7 mL)、及びシアン化亜鉛 (0.42 g、3.6 mmol) を装入し、容器を、窒素を吹き込むことによって脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.548 g、0.474 mmol) を添加し、その容器を密閉し、その混合物を80 °C油浴中で90分間にわたって加熱した。室温に冷却した後に、その混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、層を分離し、水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を、残留した白色の固体 (1.27 g、76%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.76 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 – 7.

3.1 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.33 – 4.15 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 1H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.60 (s, 3H)。

【0607】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ2のオルガノ亜鉛試薬から開始し、列挙されている溶媒及び温度を使用して調製した。

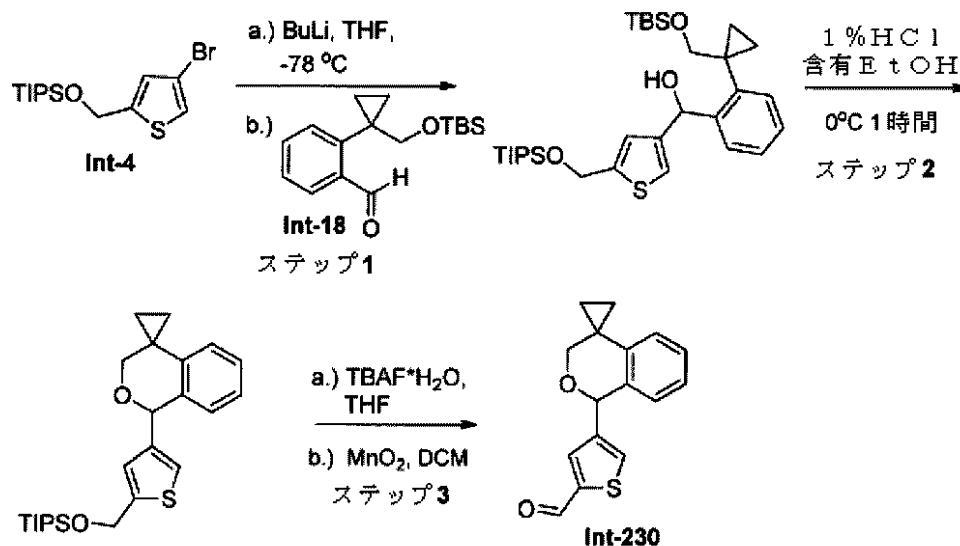
【表41】

ステップ2 のオルガノ 亜鉛、溶媒、 温度	生成物	LC / MS デ ータ
塩化メチル亜 鉛、 THF、6 0℃	 Int-228	LCMS (F A) : m/z 273.1 (M+1)
ジエチル亜 鉛、THF、6 0℃	 Int-229	LCMS (F A) : m/z 287.1 (M+1)

【0608】

実施例109：4-(1'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソクロメン]-1'-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-230

【化175】



10

20

30

40

50

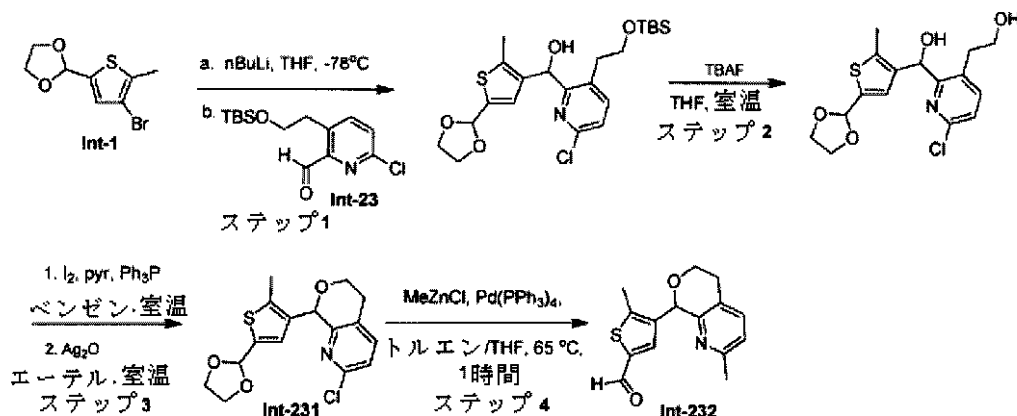
ステップ1及び2を、実施例96、ステップ1及び2において記載した様式と類似の様式で、プロミド Int-4 及びアルデヒド Int-18 から開始し、ステップ2の TFA の代わりに 1% HCl 含有エタノールを使用して行った。ステップ3を、実施例99、ステップ4において記載した様式と類似の様式で行った。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 1.14 – 1.04 (m, 2H), 1.00 – 0.91 (m, 2H)。

10

【0609】

実施例110: 2-クロロ-8-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン Int-231 及び 5-メチル-4-(2-メチル-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-8-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-232

【化176】



20

ステップ1、2、及び3を、実施例97、ステップ1、2、及び3において記載した様式と類似の様式で、プロミド Int-1 及びアルデヒド Int-23 から開始して行って、2-クロロ-8-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン Int-231 を得た。ステップ4は、次のとおりに行った：還流凝縮器を備えた 100 mL 丸底フラスコ内で、クロロピリジン Int-231 (569 mg, 1.68 mmol) 含有 THF (12.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下で、Pd(PPh₃)₄ (195 mg, 0.17 mmol) を、続いて、2.0 M の MeZnCl 含有 THF 溶液 (1.68 mL, 3.37 mmol) を添加した。反応物を 65°C で 1 時間にわたって加熱した。次に、トルエン (6.00 mL, 56.3 mmol) を反応物に添加し、その混合物を 65°C で 1 時間にわたって加熱し、その間に、黒色の沈澱物が形成した。反応物を室温に冷却し、ブライン及び EtOAc で希釈した。その混合物を、セライトのパッドで濾過し、層を分離した。有機層を真空中で濃縮し、残渣を 1 M HCl で希釈し、その混合物を 1 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (40 g ISCO、30% の EtOAc 含有ヘキサン定組成) によって精製して、標題化合物 415 mg (90%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.07 – 3.97 (

30

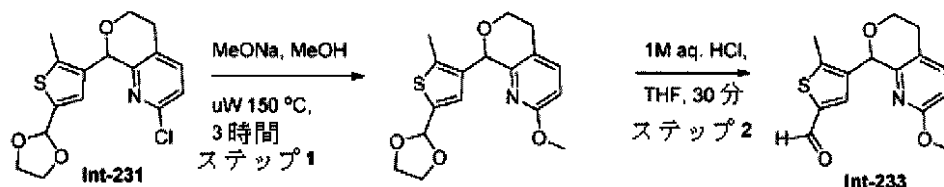
40

50

m, 1H), 3.84 (dq, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

【0610】

実施例111：4-(2-メトキシ-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-8-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒド Int-233
【化177】



10

ステップ1：8-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-2-メトキシ-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン

クロロピリミジン Int-231 (914 mg, 2.70 mmol) 及びナトリウムメトキシド (731 mg, 13.5 mmol) 含有メタノール (12.0 mL, 296 mmol) の懸濁液をアルゴンでパージし、キャップをし、マイクロ波照射で 150 °C で 3 時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を飽和 NH₄Cl、水、及び DCM で希釈した。層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (80 g カラム、溶離液は 20% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 (0.762 g, 85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.16 – 3.90 (m, 5H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。

20

【0611】

ステップ2：4-(2-メトキシ-5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-8-イル)-5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒド

ステップ4を、実施例97、ステップ4において記載した様式と類似の様式で、上記出発物質から開始して行って、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.70 (s, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.65 (s, 3H)。

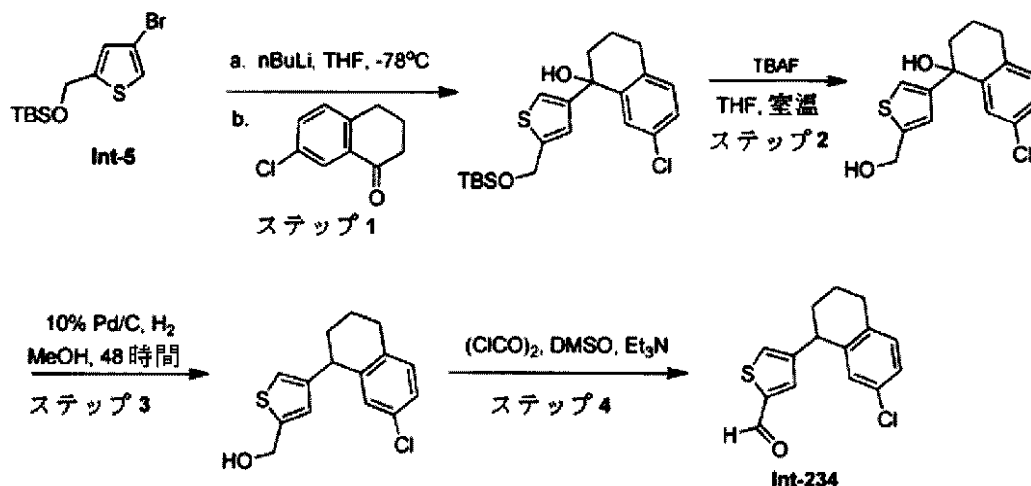
30

【0612】

実施例112：(7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)チオフエン-2-カルボアルデヒド Int-234

40

【化 178】



10

ステップ 1 及び 2 を、実施例 97、ステップ 1 及び 2 において記載した様式と類似の様式で、ブロミド Int-5 及び市販の 7-クロロ-1-テトラロンから開始して行った。ステップ 3 及び 4 は、次のとおりに行った：

【0613】

ステップ 3：[4-(7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-チエニル] メタノール

20

Parrr ボトルに、[4-(7-クロロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)-2-チエニル] メタノール（上記ステップ 2 の生成物、0.512 g、1.74 mmol）、及びメタノール（100 mL）を装入し、内容物を窒素で脱気した。10%パラジウム炭素（0.250 g）を添加し、その容器を真空でパージし、水素ガスを装入し、その混合物を水素雰囲気下、53 psi で 48 時間にわたって攪拌した。混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗製残渣に対して、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーを行い、標題化合物 0.192 g（40%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 4.81 – 4.72 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H)。

30

【0614】

ステップ 4：4-(7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

100 mL 丸底フラスコに、窒素下で、DCM（4.89 mL）及び塩化オキサリル（0.182 mL、2.15 mmol）を装入し、内容物を -60°C に冷却した。ジメチルスルホキシド（0.333 mL、4.69 mmol）を、攪拌しながら滴下添加し、続いて、[4-(7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-チエニル] メタノール（0.545 g、1.95 mmol）含有 DCM（2.51 mL）溶液を緩徐な流れで添加した。反応物を 10 分間にわたって -60°C で攪拌した。トリエチルアミン（1.36 mL、9.77 mmol）を添加し、反応物を室温に加温した。その混合物を飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れ、層を分離し、水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生じた残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の油（0.489 g、90%）として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.89 – 9.81 (m, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m,

40

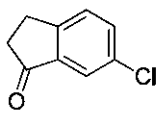
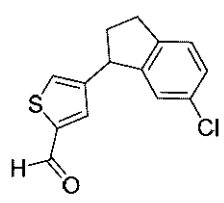
50

1 H), 7.15 – 7.10 (m, 1 H), 7.10 – 7.06 (m, 1 H), 6.91 – 6.87 (m, 1 H), 4.23 – 4.15 (m, 1 H), 2.91 – 2.74 (m, 2 H), 2.20 – 2.06 (m, 1 H), 1.97 – 1.69 (m, 3 H)。

【0615】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例112において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表42-1】

ブロミド、ケトン (出発物質)	生成物 (Int番号)	LC/MSデータ
Int-5、 	 Int-235	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 2 H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 – 7.19 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.52 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.08 – 2.96 (m, 1 H), 2.96 – 2.83 (m, 1

10

20

30

40

【表 4 2 - 2】

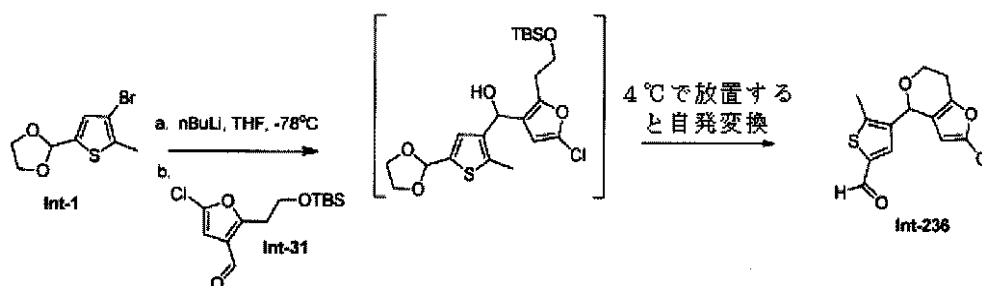
		H), 2.60 -
		2.50 (m, 1
		H), 2.19 -
		2.05 (m, 1
		H)。

10

【0616】

実施例 113：4-(2-クロロ-6,7-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-c]ピラン-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-236

【化179】



20

4-(2-クロロ-6,7-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-c]ピラン-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

オープン乾燥させた100mL三つ口丸底フラスコに、ブロミド Int-1 (459.7mg、1.845mmol) 及び THF (7.19mL) を添加した。その溶液をアルゴン下で-78℃に冷却した。2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(0.7949mL、1.987mmol)を、温度を-70℃以下に維持しながら滴下添加し、生じた混合物を10分間にわたって攪拌した。アルデヒド Int-31 (410.0mg、1.419mmol) 含有 THF (1.80mL) 溶液を添加し、生じた溶液を10分間にわたって-78℃で攪拌した。反応物を水でクエンチし、室温に加温した。その二相混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~30%の EtOAc 含有ヘキサン)によって精製して、中間体[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロ-3-フリル][5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-メタノール(352mg、54%)を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 441/443。この中間体を冷蔵庫内で63時間にわたって保存し、その間に、油がオレンジ色になり、LC/MS分析は、自発的な脱シリル化、環化、及びアセタール脱保護が生じたことを示した。そのオレンジ色の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~25%の EtOAc 含有ヘキサン)によって精製して、4-(2-クロロ-6,7-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-c]ピラン-4-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド 143mg (36%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.07 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 441/443。

30

40

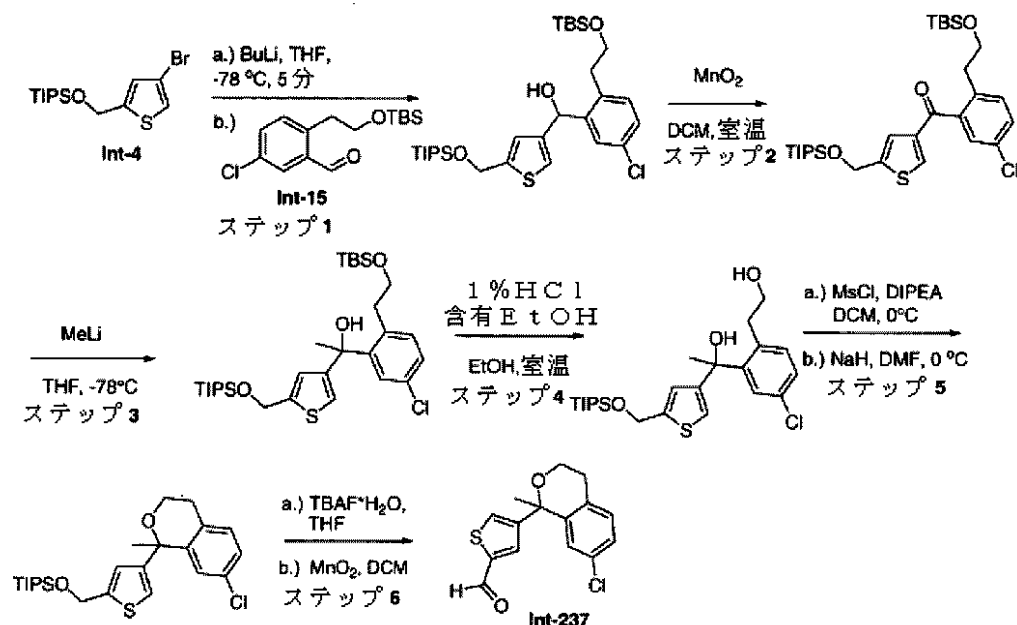
50

μ-d) δ 9.75 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 283.0/285.0。

【0617】

実施例114: 4-(7-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-237

【化180】



ステップ1を、実施例98、ステップ1において記載した様式と類似の様式で、ブロミド Int-4 及びアルデヒド Int-15 から開始して行って、[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロフェニル](5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)メタノールを得た。ステップ2~6は、次のとおりに行った：

【0618】

ステップ2: [2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロフェニル](5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)メタノン

[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロフェニル](5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)メタノール (950 mg, 1.67 mmol) 含有 DCM (20 mL) 溶液に、室温で MnO₂ (1.45 g, 16.7 mmol) を添加し、その混合物を16時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケーキを DCM で複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g, 3 分間にわたって 0% の EtOAc 含有ヘキサンで、次いで 5% の EtOAc 含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速 50 mL/分) によって精製して、標題化合物 722 mg (76%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 18H), 0.76 (s

, 9H), -0.13 (s, 6H)。

【0619】

ステップ3: 1-[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロフェニル]-1-(5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)エタノール

[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロフェニル](5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)メタノン(720mg、1.27mmol)含有THF(15mL)溶液に、-78℃、アルゴン雰囲気下で、1.6MのMeLi含有Et₂O溶液(0.87mL、1.40mmol)を滴下添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物を水(80mL)の添加によってクエンチし、層を分離し、水層をEtOAc(80mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40g、5%のEtOAc含有ヘキサンで溶離、流速40mL/分)によって精製して、生成物351mg(47%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 18H), 0.80 (s, 9H), -0.09 (s, 6H)。

【0620】

ステップ4: 1-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-(5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)エタノール

1-[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-クロロフェニル]-1-(5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)エタノール(340mg、0.58mmol)含有EtOH(5.0mL、85.6mmol)溶液に、室温で1% HCl含有EtOH溶液(5.00mL、0.60mmol)を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃(50mL)の添加によってクエンチし、真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、その水性混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(24g、20%のEtOAc含有ヘキサンで溶離、流速40mL/分)によって精製して、標題化合物218mg(80%)を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 18H)。

【0621】

ステップ5: {[4-(7-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-2-チエニル]メトキシ}(トリイソプロピル)シラン

1-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-(5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-3-チエニル)エタノール(180mg、0.38mmol)含有DCM(5.0mL)溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチル

10

20

30

40

50

アミン (0.13 mL, 0.77 mmol) を、続いて、塩化メタンスルホン (32.7 μ L, 0.42 mmol) を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。反応物を水 (60 mL) の添加によってクエンチし、DCM (60 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を DMF (2.0 mL) 中に溶解させ、その混合物を0℃に冷却した。その溶液に、0℃で60% NaH 含有鉱油 (30.7 mg, 0.77 mmol) を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、層を分離し、水層を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、2分間にわたって0%の EtOAc 含有ヘキサンで、次いで、15分かけて10%の EtOAc 含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速40 mL/分) によって精製して、標題化合物 68 mg (39%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

δ 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 11.6, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 2.99 (ddd, J = 16.2, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 16.4, 3.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.19 – 1.10 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 18H)。

10

20

【0622】

ステップ6: 4-(7-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド

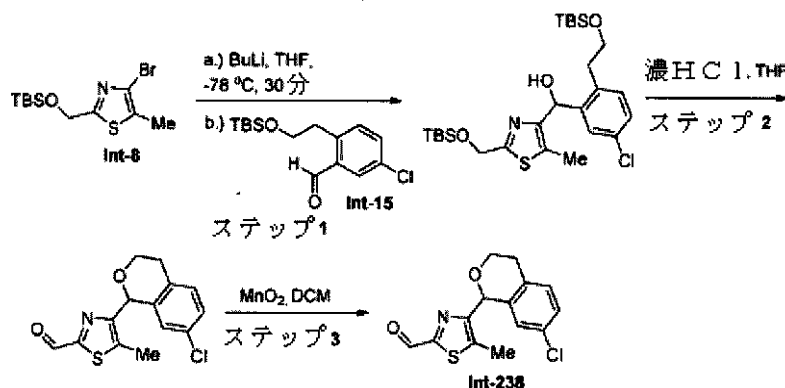
ステップ6を、実施例35、ステップ4において記載した様式と類似の様式で行って、標題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 11.6, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 3.01 (ddd, J = 15.9, 9.8, 5.8 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 16.4, 3.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H)。

30

【0623】

実施例115: 4-(7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド Int-238

【化181】



40

ステップ1及び2を、実施例96において記載した様式と類似の様式で、ブロミド Int-8 及びアルデヒド Int-15 から開始し、ステップ2の TFA の代わりに HCl / THF を使用して行った。ステップ3を、実施例99、ステップ4bにおいて記載した様式と類似の様式で行って、標題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DM

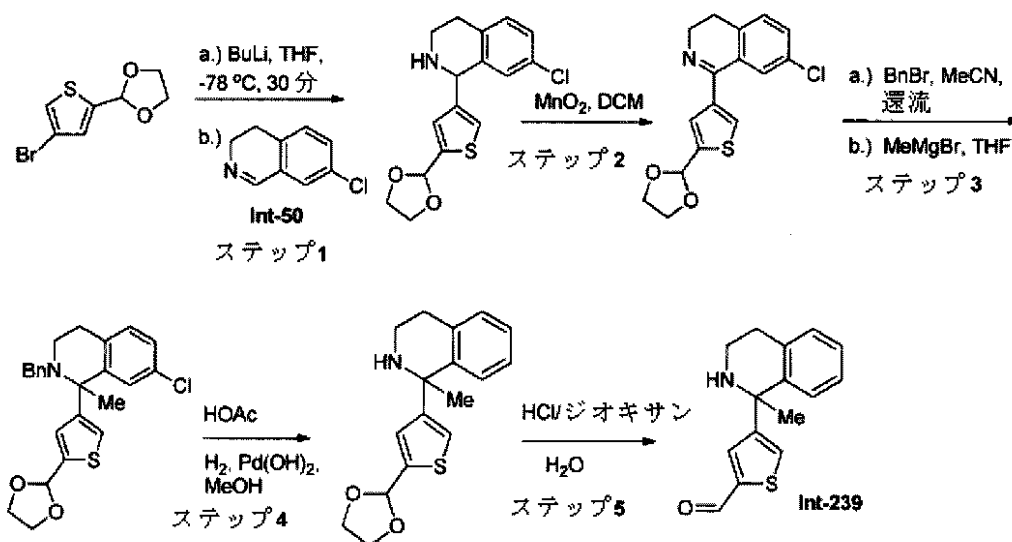
50

SO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)。

【0624】

実施例116：4-(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)チオフエン-2-カルボアルデヒド Int-239

【化182】



ステップ1及び2：7-クロロ-1-[5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン

ステップ1を、実施例100、ステップ1において記載した様式と類似の様式で、出発物質として2-(4-プロモチオフエン-2-イル)-1, 3-ジオキサラン及びイミン Int-50から開始して行った。ステップ2を、実施例99、ステップ4bにおいて記載した様式と類似の様式で行った。LCMS (FA) M+1 320。

【0625】

ステップ3：2-ベンジル-7-クロロ-1-[5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

7-クロロ-1-[5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン (0.173 g, 0.541 mmol) 含有CH₃CN (20.0 mL, 383 mmol) 溶液に、臭化ベンジル (0.120 g, 0.703 mmol) を添加し、その溶液を還流状態で2時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をTHF (30.0 mL, 3.70E2 mmol) 中に懸濁させた。3.00Mの臭化メチルマグネシウム含有エーテル (0.541 mL, 1.62 mmol) を添加し、反応物を室温で3時間にわたって攪拌した。飽和NH₄Cl溶液30 mLに注ぐことによってクエンチし、次いで、EtOAc 30 mLで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (40 g、溶離液は20~100%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 (0.143 g, 62%) を得た。LCMS (AA) M+1 426

【0626】

ステップ4：1-[5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-ベンジル-7-クロロ-1-[5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (0.722 g, 1.69 mmol) 含有メタノール (40.0 mL, 987 mmol) 及び酢酸 (1.00

10

20

30

40

50

mL、17.6 mmol) の溶液に、20%水酸化パラジウム0.20 gを添加し、反応混合物を水素雰囲気（バルーン圧力）下で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム（40 g、溶離液は20～100%のEtOAcヘキサン）によって精製して、標題化合物（138 mg、24%）を得た。LCMS（AA）M+1 302。

【0627】

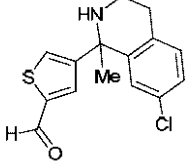
ステップ5：（1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）チオフェン-2-カルボアルデヒド

1-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（0.1108 g、0.3676 mmol）含有水溶液（1.0 mL、56 mmol）に、トルエンスルホン酸（15.0 mL、93.2 mmol）を添加し、反応物を室温で1時間にわたって撹拌した。反応物を水50 mLに注ぎ入れ、DCM 20 mLで2回抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃溶液20 mLで洗浄し、次いで、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（75 mg、収率80%）を得た。LCMS（AA）M+1 258。

【0628】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例116において記載した様式と類似の様式で調製したが、ただし、ステップ4は行わなかった：

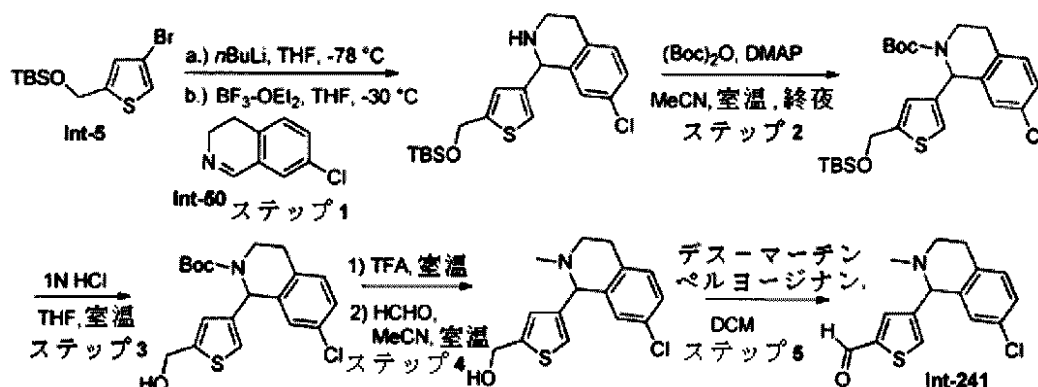
【表43】

エン トリ ー	生成物 (Int番号)	LC/MSデータ
1	 Int-240	LCMS（AA） M+1 292

【0629】

実施例117：4-(7-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-241

【化183】



ステップ1、2、及び3：tert-ブチル7-クロロ-1-[5-(ヒドロキシメチル)-3-チエニル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

ステップ1及び2を、実施例100、ステップ1及び2において記載した様式と類似の

様式で、Int-5及びイミンInt-50から開始して行った。ステップ3を、実施例97、ステップ4において記載した様式と類似の様式で行った。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.14 – 7.02 (m, 3H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

【0630】

ステップ4: [4-(7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-2-チエニル] メタノール

tert-ブチル7-クロロ-1-[5-(ヒドロキシメチル)-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシラート (220 mg、0.58 mmol) 含有TFA (4.00 mL、51.9 mmol) 溶液を5分間にわたって室温で攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をトルエンと共に2回共沸させ、残渣を高真空下で2時間にわたって乾燥させた。残渣をCH₃CN (5.0 mL) 中に溶解させ、その時点で、室温で10Mのホルムアルデヒド水溶液 (0.24 mL、2.90 mmol) を、続いて、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (246 mg、1.16 mmol) を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃ (60 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、1%~10% MeOH含有DCMで溶離、流速40 mL/分) によって精製して、標題化合物150 mg (88%) を無色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.14 – 7.02 (m, 3H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

【0631】

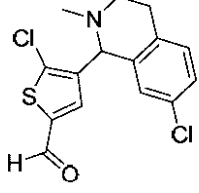
ステップ5: 4-(7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒド

[4-(7-クロロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-2-チエニル] メタノール (145 mg、0.49 mmol) 含有DCM (3.0 mL) 溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン (314 mg、0.74 mmol) を添加し、その混合物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃ (50 mL) の添加によってクエンチし、DCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、5分間にわたって10%のEtOAc含有DCMで、次いで、30%のEtOAc含有DCMへと勾配させて溶離、流速40 mL/分) によって精製して、標題化合物80 mg (60%) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。LCMS (FA): m/z = 292.3 (M+H)。

【0632】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例117において記載した様式と類似の様式で、ブロミドInt-6で開始して調製した:

【表 4 4】

エン トリ ー	生成物 (Int 番号)	LC/MS データ
1	 Int-242	LCMS (FA): m/z = 32 6.2 (M+H)

10

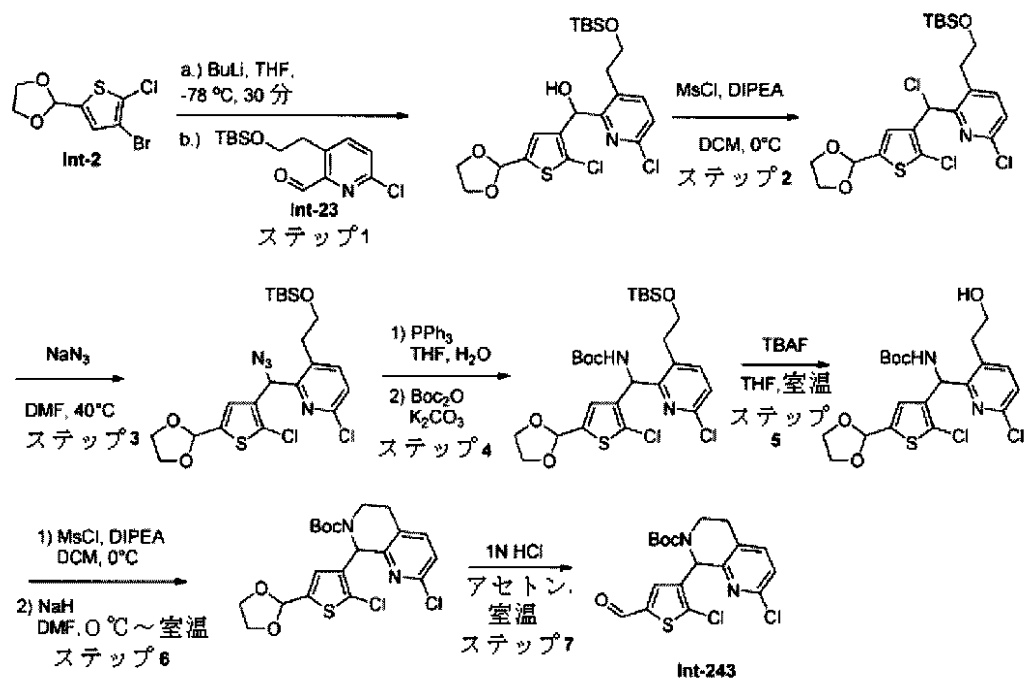
【0633】

実施例 118: tert-ブチル 2-クロロ-8-(2-クロロ-5-ホルミル-3-チエニル)-5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジシン-7(6H)-カルボキシレート

Int-243

【化 184】

20



30

ステップ 1: [3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-クロロピリジン-2-イル][2-クロロ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]メタノール

40

ステップ 1 を、実施例 96、ステップ 1 において記載した様式と類似の様式で、Int-2 及びアルデヒド Int-23 から開始して行った。残りのステップは、次のとおりに行った:

【0634】

ステップ 2: 3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-クロロ-2-{クロロ[2-クロロ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-チエニル]メチル}ピリジン

[3-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-6-クロロピリジン-2-イル][2-クロロ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-

50

チエニル] メタノール (270 mg、0.55 mmol) 含有 DCM (6.0 mL) 溶液に、0℃でN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.83 mmol) を、続いて、塩化メタンスルホン (44.7 μ L、0.58 mmol) を添加し、反応物を16時間にわたって攪拌した。反応物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、10%のEtOAc含有ヘキサンで溶離、流速40 mL/分) によって精製して、標題化合物231 mg (82%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.86 (dt, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.77 (s, 9H), –0.11 (s, 3H), –0.12 (s, 3H)。

【0635】

ステップ3: 2- {アジド [2-クロロ-5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] メチル} -3- (2- {tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) -6-クロロピリジン

3- (2- {tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) -6-クロロ-2- {クロロ [2-クロロ-5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] メチル} ピリジン (225 mg、0.44 mmol) 含有 DMF (2.0 mL) 溶液に、室温でアジ化ナトリウム (43.1 mg、0.66 mmol) を添加し、反応物を1時間にわたって40℃で攪拌した。反応物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、ヘキサン: EtOAc (1:1) 溶液 (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、5%のEtOAc含有ヘキサンで溶離、流速40 mL/分) によって精製して、標題化合物222 mg (97%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.76 (dt, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.77 (s, 9H), –0.12 (s, 3H), –0.14 (s, 3H)。

【0636】

ステップ4: tert-ブチル { [3- (2- {tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) -6-クロロピリジン-2-イル] [2-クロロ-5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] メチル} カルバマート

2- {アジド [2-クロロ-5- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) -3-チエニル] メチル} -3- (2- {tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) -6-クロロピリジン (1.52 g、2.95 mmol) 含有 THF (20.0 mL) 溶液に、室温で水 (2.00 mL、111 mmol) を、続いて、PPh₃ (850 mg、3.24 mmol) を添加し、反応物を11時間にわたって攪拌した。その混合物に、室温でK₂CO₃ (611 mg、4.42 mmol) を、続いて、Boc₂O (965 mg、4.42 mmol) を添加し、生じた混合物を12時間にわたって攪拌した。反応物を水 (100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g、15分間にわたって5%のEtOAc含有ヘキサ

ンで、次いで、10分かけて30%のEtOAc含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速40mL/分)によって精製して、標題化合物1.62g(93%)を無色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.82 – 3.67 (m, 2H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.12 (s, 3H)。

10

【0637】

ステップ5: tert-ブチル { [2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] [6-クロロ-3-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル] メチル } カルバマート

tert-ブチル { [3-(2-{ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) -6-クロロピリジン-2-イル] [2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] メチル } カルバマート (190mg、0.32mmol) 含有THF (5.0mL) 溶液に、室温でTBAF水和物 (108mg、0.387mmol) を添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12g、5分間にわたって50%のEtOAc含有ヘキサンで、次いで、10分かけて80%のEtOAc含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速40mL/分) によって精製して、標題化合物148mg (97%) を無色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 2.88 – 2.71 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

20

30

【0638】

ステップ6: tert-ブチル 2-クロロ-8-[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-7(6H)-カルボキシラート

tert-ブチル { [2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル] [6-クロロ-3-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル] メチル } カルバマート (500mg、1.05mmol) 含有DCM (15mL) 溶液に、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.37mL、2.10mmol) を、続いて、塩化メタンスルホン (0.09mL、1.16mmol) を添加し、反応物を10分間にわたって攪拌した。反応物を水 (100mL) の添加によってクエンチし、DCM (100mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDMF (7.0mL) 中に溶解させ、次いで、その溶液に、0℃で60%NaH含有鉱油 (63.1mg、1.58mmol) を添加した。反応物を18時間にわたって室温で攪拌した。反応物を水 (100mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (100mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Gold 40g、20%のEtOAc含有ヘキサンで溶離、流速35mL/分) によって精製して、標題化合物445mg (93%) を無色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H),

40

50

6.12 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0639】

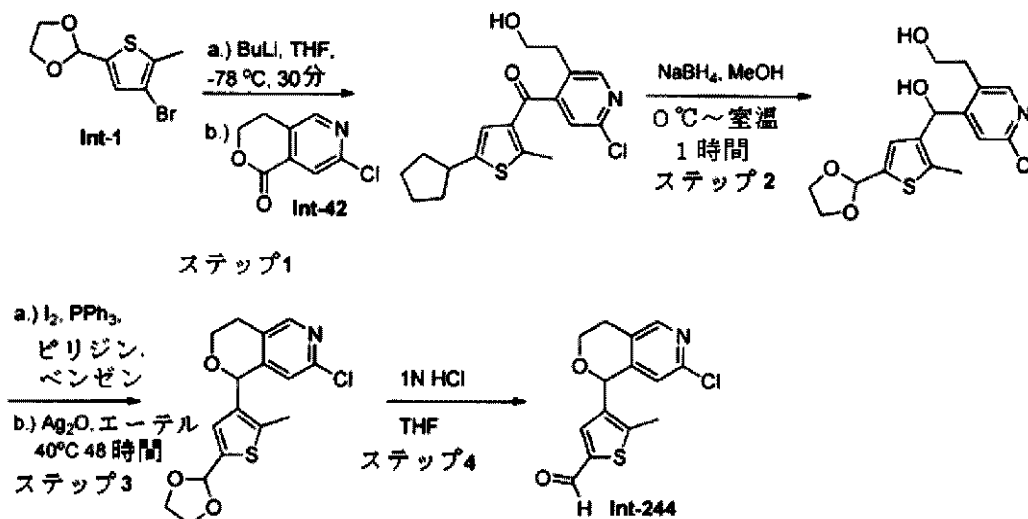
ステップ7: tert-ブチル 2-クロロ-8-(2-クロロ-5-ホルミル-3-チエニル)-5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-7(6H)-カルボキシラート

tert-ブチル 2-クロロ-8-[2-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-チエニル]-5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-7(6H)-カルボキシラート (470 mg、1.03 mmol) 含有アセトン (18.8 mL) 溶液に、室温で 1.0 M の HCl 水 (5.00 mL、5.00 mmol) を添加し、反応物を 15 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ (50 mL) の添加によってクエンチし、その混合物を真空中で濃縮した。生じた水性混合物を分液漏斗に移し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g、10 分間にわたって 30% の EtOAc 含有ヘキサンで、次いで、10 分かけて 50% の EtOAc 含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速 40 mL/分) によって精製して、標題化合物 411 mg (97%) を無色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 1H), 3.39 – 3.28 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0640】

実施例 119: 5-クロロ-4-(7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン-1-イル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-244

【化185】



ステップ1及び2を、実施例98、ステップ1及び2において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質 Int-1 及び Int-42 から開始して行った。ステップ3及び4を、実施例97、ステップ3及び4と類似の様式で行って、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.10 (ddd, J = 11.5, 5.5, 3.8 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 11.5, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 15.2, 9.3, 5

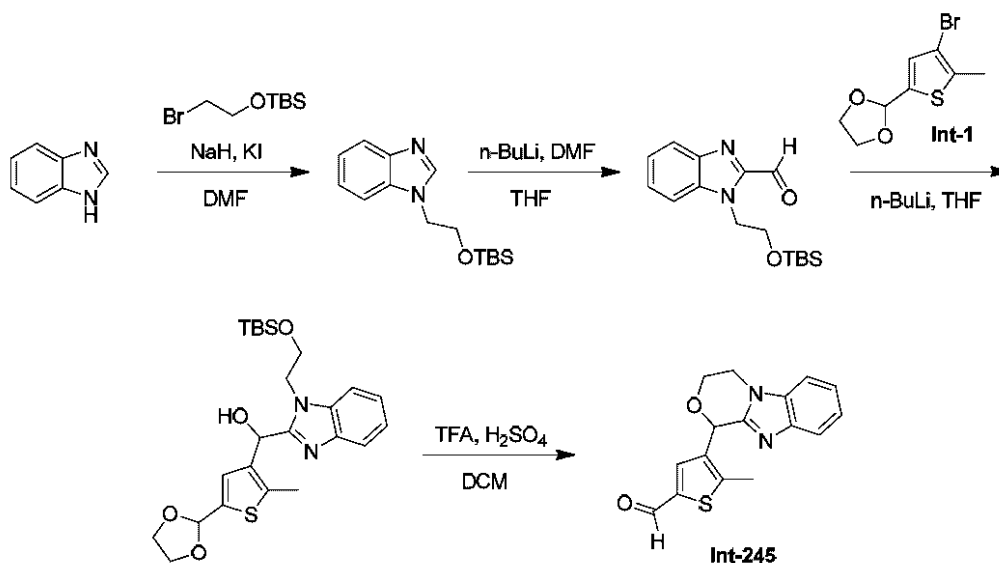
. 5 Hz, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。

【0641】

実施例120：4-(3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジンを-1-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

Int-245

【化186】



ステップ1：1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-1H-ベンゾイミダゾール

丸底フラスコ内に、1H-ベンゾイミダゾール(0.802g、6.78mmol)を溶解させたDMF(20.0mL)を添加し、その溶液に、0℃で水素化ナトリウム(0.543g、13.57mmol)を緩徐に添加した。そのスラリーに、ヨウ化カリウム(3.38g、20.35mmol)及び(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(Int-1、2.91mL、13.57mmol)を添加し、反応物を40℃で終夜加熱した。メタノール(3mL)を添加して、反応物をクエンチし、その溶液を水に注ぎ入れた。次いで、これを、EtOAc(3×)を使用して抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40gカラム、15分かけて30~100%のEtOAc/Hex)によって精製して、標題化合物1.15g(61%)を得た。¹H NMR

(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0642】

ステップ2：1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボアルデヒド

フラスコ内で、1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-1H-ベンゾイミダゾール(1.05g、3.80mmol)をTHF(100.0mL)中に溶解させ、-78℃に冷却した。-78℃でシリンジを介して、2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(2.28mL、5.70mmol)溶液を添加した。次いで、その溶液に、-78℃でDMF(0.833g、11.39mmol)を添加した。反応物を30分間にわたって攪拌し、次いで、酢酸(0.684g、11.39mmol)含有THF1mLを添加して、反応物をクエンチした。溶媒を除去し、残渣をISCOシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（80 g カラム、0～50%のEtOAc/Hex）によって精製して、標題化合物0.823 g（71%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 10.36（s, 1H）, 8.15（dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H）, 7.81（dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H）, 7.69（ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H）, 7.61（ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H）, 4.96（t, J = 5.3 Hz, 2H）, 4.22（t, J = 5.3 Hz, 2H）, 0.94（s, 9H）, 0.00（s, 6H）。

【0643】

10

ステップ3：[1-（2- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} エチル）-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] [5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-2-メチル-3-チエニル] メタノール

2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン（1.95 mL、4.88 mmol）溶液を、フラスコに添加し、THF（60.0 mL）中に溶解させた。その混合物を、-78℃に冷却し、その溶液に、1-（2- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} エチル）-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボアルデヒド（0.825 g、2.71 mmol）を溶解させたTHF（10.0 mL）を迅速に添加した。生じた溶液を5分間にわたって攪拌し、次いで、その溶液に、-78℃で2-（4-ブロモ-5-メチル-2-チエニル）-1, 3-ジオキソラン（0.945 g、3.79 mmol）を添加した。反応物を30分間にわたって攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。その混合物をEtOAc（3×）で抽出し、合わせた有機層を濃縮乾固した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー（40 g カラム、15分かけて0～100%のEtOAc/Hex）によって精製して、標題化合物0.732 g（57%）を得た。LCMS（FA）： m/z = 475.2（M+H）。

20

【0644】

ステップ4：4-（3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-1-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

[1-（2- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} エチル）-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] [5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-2-メチル-3-チエニル] メタノール（0.721 g、1.52 mmol）をDCM（3.0 mL）中に溶解させた。その溶液に、TFA（10.0 mL、130 mmol）を添加し、反応物を30分間にわたって室温で攪拌した。次いで、反応物に98% H₂SO₄（4 mL）を添加し、生じた混合物を室温で6時間にわたって攪拌した。その溶液を水に注ぎ入れ、DCM（3×）で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、有機層を濃縮乾固した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー（40 g カラム、15分かけて50～100%のEtOAc/Hex）によって精製して、標題化合物0.187 g（41%）を得た。LCMS（AA）： m/z = 299.0（M+H）。

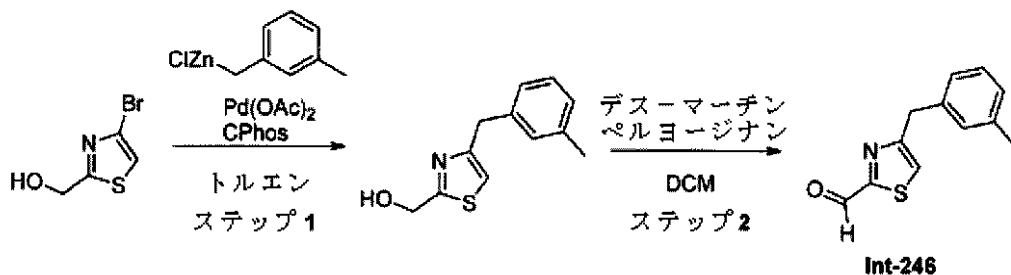
30

【0645】

40

実施例121：4-（3-メチルベンジル）-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。Int-246

【化 1 8 7】



10

ステップ 1：[4-(3-メチルベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]メタノール

マイクロ波反応管に、(4-ブロモチアゾール-2-イル)メタノール(300 mg、1.55 mmol)、Pd(OAc)₂(24.3 mg、0.11 mmol)、及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ビス(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル(CPhos)(74.3 mg、0.17 mmol)を装入し、内容物をトルエン(5.0 mL)中に溶解させた。この反応容器をアルゴンでパージし、次いで、キャップで密閉した。この混合物に、室温で0.5 Mの3-メチルベンジル亜鉛クロリド含有THF(7.73 mL、3.87 mmol)を滴下添加し、生じた混合物を4時間にわたって室温で攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、有機層を0.5 N HClで、続いて、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は20%~50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物94 mg(28%)を薄黄色の粘着性の油として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.92 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.59 - 2.50 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H)。

20

【0646】

ステップ 2：4-(3-メチルベンジル)-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド

30

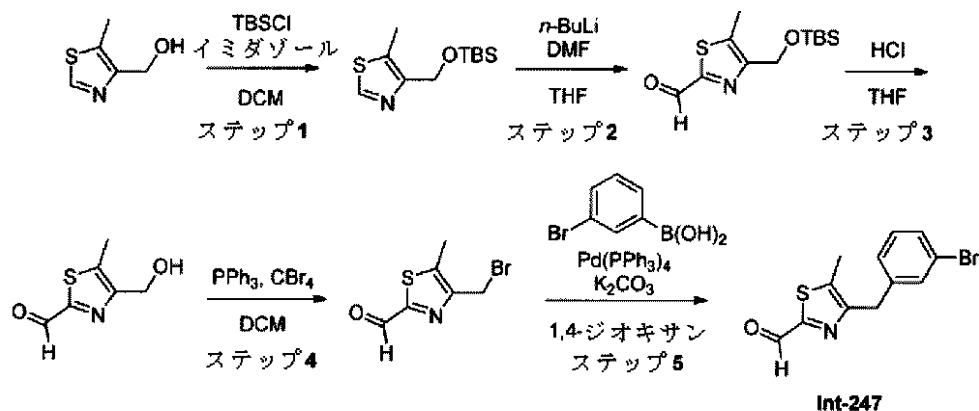
[4-(3-メチルベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル]メタノール(170 mg、0.78 mmol)含有DCM(10.0 mL)溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン(493 mg、1.16 mmol)を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、その混合物をDCM(×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。その懸濁液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物157 mg(93%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

40

【0647】

実施例 122：4-(3-ブロモベンジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド Int-247

【化188】



ステップ1：4-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-5-メチル-1,3-チアゾール。

（5-メチルチアゾール-4-イル）メタノール（431mg、3.34mmol）含有DCM（10.0mL）溶液に、室温でイミダゾール（341mg、5.00mmol）を、続いて、TBSCl（553mg、3.67mmol）を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を0.5M HClの添加によってクエンチし、その混合物をDCM（×2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物507mgを無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 8.52（s, 1H）, 4.82（s, 2H）, 2.50（s, 3H）, 0.91（s, 9H）, 0.09（s, 6H）。

【0648】

ステップ2：4-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。

4-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-5-メチル-1,3-チアゾール（455mg、1.87mmol）含有THF（15.0mL）溶液に、-78℃、アルゴン雰囲気下で、2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン（0.79mL、1.96mmol）を滴下添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。その混合物に、-78℃でDMF（0.16mL、2.06mmol）を添加し、生じた混合物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Clの添加によってクエンチし、EtOAc（×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は5%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物360mgを薄黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 9.87（s, 1H）, 4.87（s, 2H）, 2.60（s, 3H）, 0.91（s, 9H）, 0.11（s, 6H）。

【0649】

ステップ3：4-（ヒドロキシメチル）-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。

4-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド（360mg、1.33mmol）含有THF（2.5mL）溶液に、3.0MのHCl（0.72mL、2.16mmol）を添加し、その混合物を1時間にわたって室温で攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAc（×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は60%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物1

10

20

30

40

50

12 mg を無色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 9.88 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 – 2.07 (br s, 1H)。

【0650】

ステップ4: 4-(ブロモメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。

4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド (542 mg, 3.45 mmol) 含有 DCM (15.0 mL) 溶液に、室温で PPh_3 (1.09 g, 4.14 mmol) を、続いて、 CBr_4 (1.37 g, 4.14 mmol) を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は10%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 493 mg を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)。

【0651】

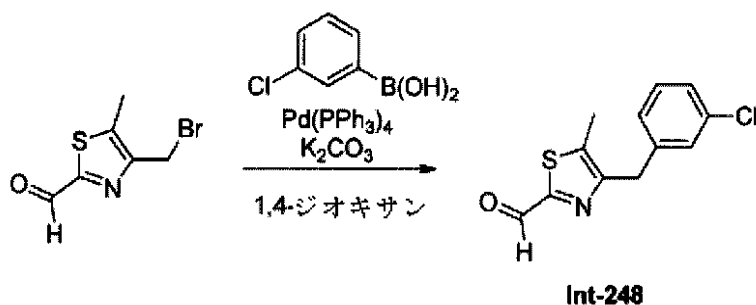
ステップ5: 4-(3-ブロモベンジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。

マイクロ波反応バイアルに、4-(ブロモメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド (493 mg, 2.24 mmol)、3-ブロモフェニル硼酸 (562 mg, 2.69 mmol)、 K_2CO_3 (619 mg, 4.48 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (129 mg, 0.11 mmol) を装入した。そのバイアルに、室温で1,4-ジオキサン (16.4 mL) を、続いて、水 (3.3 mL) を添加した。そのバイアルをアルゴン雰囲気下でキャップで密閉した後に、反応物を70℃で90分間にわたって油浴中で加熱した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。懸濁液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は10%の EtOAc 含有ヘキサン) によって、続いて、分取 HPLC によって精製して、標題化合物 237 mg を薄黄色の油として得た。LCMS (FA): $m/z = 298.1$ (M+H)。

【0652】

実施例123: 4-(3-クロロベンジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド Int-248

【化189】



ステップ1: 4-(3-クロロベンジル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド

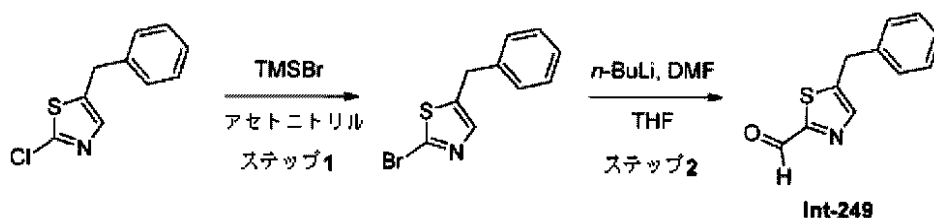
マイクロ波反応バイアルに、4-(ブロモメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド (225 mg, 1.02 mmol)、3-クロロフェニル硼酸 (192 mg, 1.23 mmol)、 K_2CO_3 (283 mg, 2.05 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59.1 mg, 0.05 mmol) を装入した。そのバイアルに、室温で1,4-ジオキサン (7.5 mL) を、続いて、水 (1.5 mL) を添加した。そのバイアルをアルゴン雰囲気下でキャップで密閉した後に、反応物を70℃で1時間

にわたって加熱した。反応物を水の添加によってクエンチし、その混合物をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。懸濁液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液は5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物151mg (56%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.87 (s, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)。

【0653】

実施例124: 5-ベンジル-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。Int-249

【化190】



ステップ1: 5-ベンジル-2-ブロモ-1, 3-チアゾール。

ブromotrimethylsilane (2.20 mL, 17 mmol) を、5-ベンジル-2-クロロ-1, 3-チアゾール (0.70 g, 3.30 mmol) 含有MeCN (10.0 mL) 溶液に添加した。その溶液を60℃で終夜加熱した。次いで、溶媒を、回転蒸発器を介して除去した。生じた固体を1N NaOHで洗浄し、固体を濾過によって収集した。固体を、水で洗浄し、次いで、オープン内で終夜乾燥させて、標題化合物780mg (92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 – 7.16 (m, 6H), 4.10 (s, 2H)。

【0654】

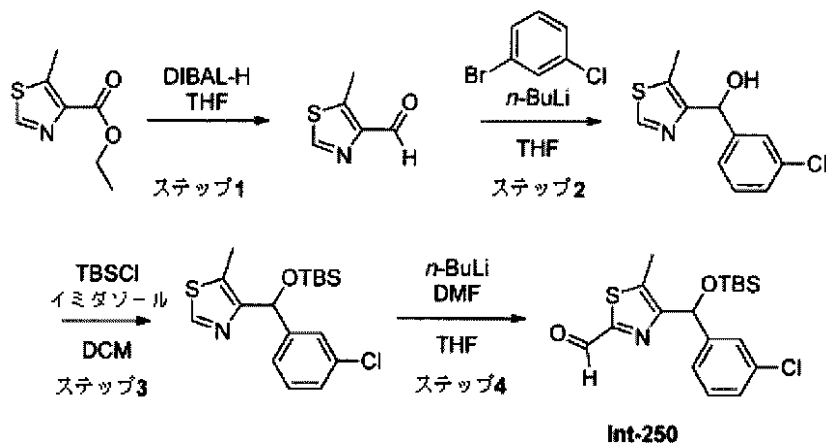
ステップ2: 5-ベンジル-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。

5-ベンジル-2-ブロモ-1, 3-チアゾール (250 mg, 0.98 mmol) 含有THF (10.0 mL) 溶液に、-78℃、アルゴン雰囲気下で2.5Mのn-BuLi含有ヘキサン (0.43 mL, 1.08 mmol) を滴下添加し、生じた茶色の溶液を-78℃で30分間にわたって維持した。その混合物にDMF (0.76 mL, 9.84 mmol) 含有THF (1.00 mL) 溶液を滴下添加した。30分後に、反応物を飽和NH₄Clでクエンチした。この混合物を室温に加温し、攪拌した。これを、水で希釈し、次いで、水層をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOKカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物157mg (78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 5H), 4.24 (s, 2H)。

【0655】

実施例125: 4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-(3-クロロフェニル)メチル-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド。Int-250

【化 191】



ステップ 1：5-メチルチアゾール-4-カルボアルデヒド。

エチル 5-メチルチアゾール-4-カルボキシレート (794 mg、5.05 mmol) 含有 THF (21.6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、 -78°C で 1.0 M の DIBAL-H 含有トルエン (5.56 mL、5.56 mmol) を滴下添加し、反応物を 30 分間にわたって攪拌した。反応物を、 -78°C にて水 (12.4 mL) でクエンチした。反応物を室温に加熱した。反応物を飽和 Rochelle 塩含有水 300 mL に注ぎ入れ、EtOAc で希釈した。層を 1 時間にわたって一緒に攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 10% の EtOAc 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 642 mg (54%) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 10.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 2.83 (s, 3H)。

【0656】

ステップ 2：rac-(3-クロロフェニル)(5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール。

3-クロロプロモベンゼン (0.65 mL、5.50 mmol) 含有 THF (24 mL) を -78°C 、アルゴン雰囲気下で冷却した。その溶液に、2.5 M の $n\text{-BuLi}$ 含有ヘキサン (2.31 mL、5.78 mmol) を滴下添加し、その溶液を -78°C で 30 分間にわたって攪拌した。その混合物に、5-メチルチアゾール-4-カルボアルデヒド (350 mg、2.75 mmol) 含有 THF (12.3 mL) 溶液を添加し、反応物を -78°C で 1 時間にわたって攪拌した。生じた混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 10% の EtOAc 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 660 mg (56%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.70 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)。LCMS (FA): 241.9 (M + 1)。

【0657】

ステップ 3：rac-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ](3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-チアゾール。

rac-(3-クロロフェニル)(5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール (372 mg、1.55 mmol) 含有 DCM (10.0 mL) 溶液に、室温でイミダゾール (279 mg、4.10 mmol) を、続いて、TBSCl (257 mg、1.71 mmol) を添加し、反応物を終夜攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 5% の EtOAc 含有ヘキサン) によ

て精製して、標題化合物 549 mg (74%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.07 (s, 3H)。

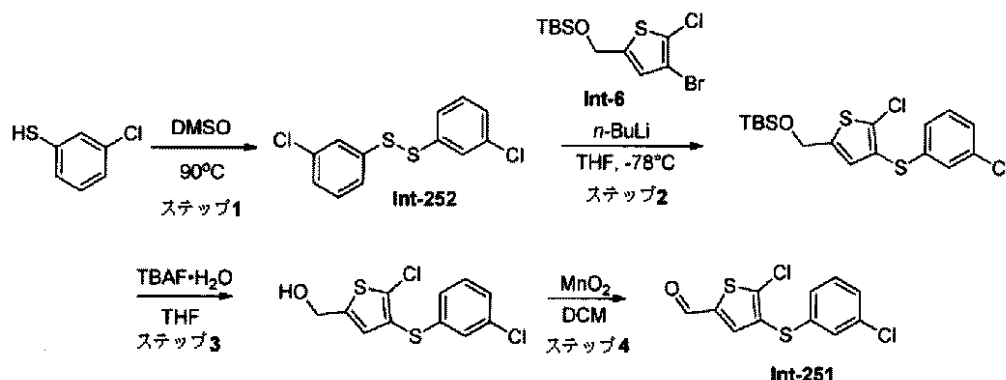
【0658】

ステップ4: rac-4- [{tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] -5-メチル-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド
rac-4- [{tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} (3-クロロフェニル) メチル] -5-メチル-1, 3-チアゾール (405 mg、1.14 mmol) 含有 THF (9.0 mL) 溶液に、-78℃、アルゴン雰囲気下で 2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (0.48 mL、1.20 mmol) を滴下添加し、その混合物を 15 分間にわたって攪拌した。その混合物に、-78℃で DMF (0.10 mL、1.29 mmol) を添加し、生じた混合物を 1 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl の添加によってクエンチし、Et₂O (×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、生成物 437 mg (87%) を無色透明の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.88 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), -0.05 (s, 3H)。

【0659】

実施例 126: 5-クロロ-4- [(3-クロロフェニル) スルファニル] チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-251

【化192】



ステップ1: ビス (3-クロロフェニル) ジスルフィド Int-252

3-クロロチオフェノール (3.74 g、25.8 mmol) 含有 DMSO (1.83 mL、25.8 mmol) の溶液を攪拌し、4 時間にわたってアルゴン下、90℃で加熱した。反応物を室温に冷却した。次いで、反応物を EtOAc で希釈し、水 (2×)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 3.66 g (98%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H)。

【0660】

ステップ2: tert-ブチル ({5-クロロ-4- [(3-クロロフェニル) スルファニル] -2-チエニル } メトキシ) ジメチルシラン

三つ口 100 mL 丸底フラスコ内で、[(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル) メ

トキシ] (tert-ブチル)ジメチルシラン (Int-6、0.268 g、0.784 mmol) を、アルゴン雰囲気下でTHF (6.700 mL) 中に溶解させ、その溶液を -78℃で冷却した。その溶液に、2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (0.345 mL、0.862 mmol) を滴下添加し、黄色の溶液を -78℃で30分間にわたって攪拌した。その混合物に、ビス(3-クロロフェニル)ジスルフィド (0.338 g、1.18 mmol) を含む最小量のTHFを添加し、反応物を15分間にわたって攪拌した。次いで、反応物を飽和NH₄Cl (100 mL) の添加によってクエンチし、反応物を室温に加温した。その混合物をEtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。黄色の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0%~5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、不純な標題化合物454 mgを油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.21 – 7.10 (m, 3H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.76 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

【0661】

ステップ3: {5-クロロ-4-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-2-チエニル} メタノール

tert-ブチル({5-クロロ-4-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-2-チエニル}メトキシ)ジメチルシラン(496.0 mg、1.223 mmol) 含有THF (18.1 mL) 溶液に、室温でTBAF水和物(512.8 mg、1.835 mmol) 含有THF (5.43 mL) 溶液を添加し、その黄色の溶液を1時間にわたって攪拌した。反応物を水(20 mL)の添加によってクエンチし、EtOAc (25 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0%~50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製し、次いで、再精製して(0~25%のEtOAc含有ヘキサン)、標題化合物273 mg (73%) を濁った黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 5.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H); LCMS (AA) : m/z = 272.9 (M-OH)

【0662】

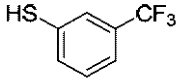
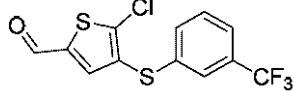
ステップ4: 5-クロロ-4-[(3-クロロフェニル)スルファニル]チオフェン-2-カルボアルデヒド

{5-クロロ-4-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-2-チエニル}メタノール(270.5 mg、0.9288 mmol) 含有DCM (34.24 mL) 溶液に、MnO₂ (807.5 mg、9.288 mmol) を添加し、反応物を3時間にわたって室温で攪拌した。反応物を、セライトのパッドで濾過し、EtOAcで複数回すすいだ。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物0.229 g (85%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 3H), 7.16 – 7.11 (m, 1H)。

【0663】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ1において、列挙されている出発チオールから開始して調製した:

【表 4 5】

出発物質チオール	生成物	特性決定データ
	 I n t - 2 5 3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H)。

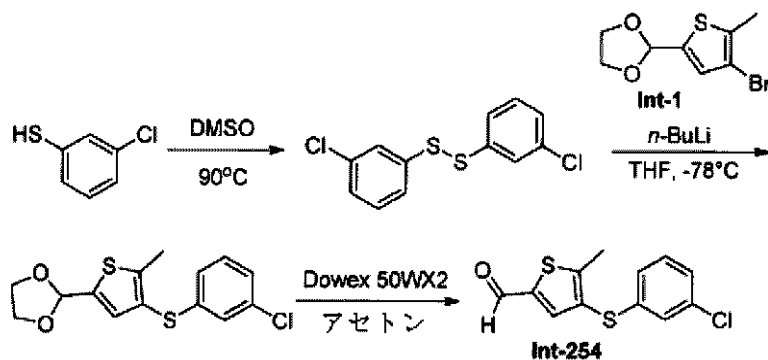
10

20

【0664】

実施例127：4-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド I n t - 2 5 4

【化193】



30

ステップ1及び2：2-[4-(3-クロロフェニル)スルファニル-5-メチル-2-チエニル]-1,3-ジオキソラン

ステップ1及び2を、実施例126、ステップ1及び2と類似の様式で行った。ステップ3は、次のとおりに行った：

40

【0665】

ステップ3：4-[(3-クロロフェニル)スルファニル]-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

Dowex 50WX2-200 (H) (2.5 g) を、室温で2-[4-(3-クロロフェニル)スルファニル]-5-メチル-2-チエニル}-1,3-ジオキソラン (2.5 g、8.0 mmol) 含有アセトン (84.3 mL、1150 mmol) 溶液に添加した。反応物を16時間にわたって攪拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、濾液をアセトンで洗浄し、次いで、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~60~100%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 2.0 g (93%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ

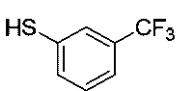
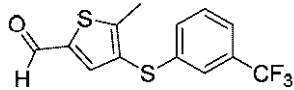
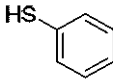
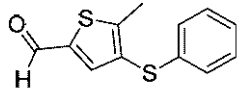
50

9.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)。

【0666】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の方法と類似の方法を使用して、列挙されている出発チオールから開始して調製した：

【表46-1】

出発物質	生成物	特性決定データ
	 Int-255	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。
	 Int-256	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.15 – 7.09

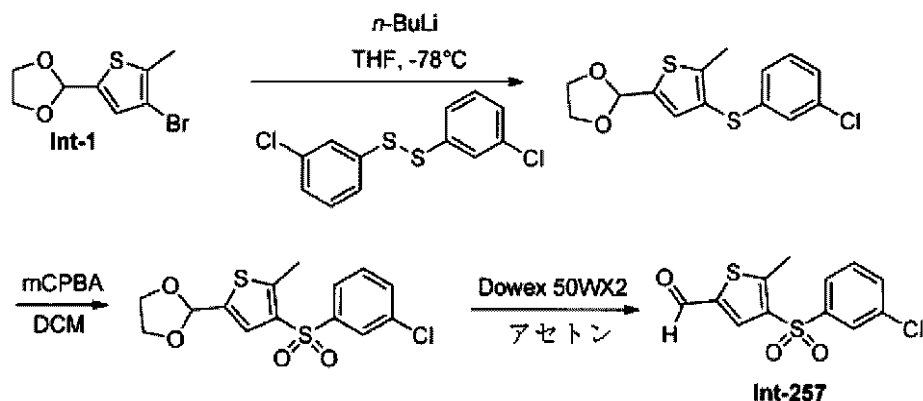
【表46-2】

		(m, 2H), 2.55 (s, 3H)。

【0667】

実施例128：4-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒド Int-257

【化 1 9 4】



10

ステップ 1：2-〔4-（3-クロロフェニル）スルファニル-5-メチル-2-チエニル〕-1, 3-ジオキソラン

ステップ 1 を、実施例 127、ステップ 2 と類似の様式で行った。ステップ 2 は、次のとおりに行った：

ステップ 2：2-〔4-〔（3-クロロフェニル）スルホニル〕-5-メチル-2-チエニル〕-1, 3-ジオキソラン

100 mL 丸底フラスコに、窒素下で 2-〔4-〔（3-クロロフェニル）スルファニル〕-5-メチル-2-チエニル〕-1, 3-ジオキソラン（0.620 g、1.98 mmol）含有 DCM（19 mL、3.02 mmol）を装入した。この溶液に、m-クロロ過安息香酸（1.02 g、5.90 mmol）を添加した。その溶液を室温で 30 分間にわたって攪拌した。反応物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ を添加した。その混合物を DCM（3×）で抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～25% の EtOAc 含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物 0.680 g（99%）を得た。LCMS（FA）：m/z = 345.1（M+H）

20

【0668】

ステップ 3：4-〔（3-クロロフェニル）スルホニル〕-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

30

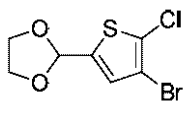
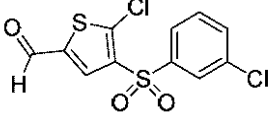
Dowex 50WX2-200（H）（0.605 g）を、室温で 2-〔4-〔（3-クロロフェニル）スルホニル〕-5-メチル-2-チエニル〕-1, 3-ジオキソラン（0.635 g、1.84 mmol）含有アセトン（19.4 mL、264 mmol）溶液に添加し、反応物を 16 時間にわたって攪拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、濾液をアセトンで洗浄し、次いで、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～60～100% の EtOAc 含有ヘキサン）によって精製して、生成物 0.525 g（95%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）
 δ 9.82（s, 1H）, 8.02（s, 1H）, 7.93 – 7.89（m, 1H）, 7.85 – 7.80（m, 1H）, 7.63 – 7.58（m, 1H）, 7.54 – 7.48（m, 1H）, 2.75（s, 3H）。

40

【0669】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、示されているチオフェン中間体から開始して調製した：

【表 4 7 - 1】

出発チオフエン	生成物	特性決定データ
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロ)

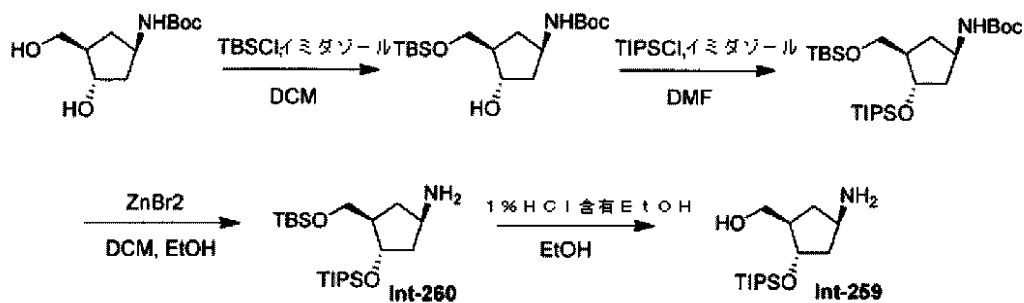
【表 4 7 - 2】

Int-2	Int-258	ホルム - d) δ
		9.81 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.01 - 7.98 (m, 1 H), 7.94 - 7.90 (m, 1 H), 7.66 - 7.62 (m, 1 H), 7.56 - 7.50 (m, 1 H)。

【0670】

実施例 129: { (1R, 2S, 4R) - 4-アミノ-2- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メタノール Int-259

【化 195】



ステップ 1: tert-ブチル [(1R, 3R, 4S) - 3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4-ヒドロキシシクロペンチル] カルバマート

tert-ブチル [(1R, 3S, 4R) - 3-ヒドロキシ-4- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] カルバマート (4.0 g、17 mmol) (出発物質の合成については、Ober, M. et. al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149を参照されたい) 及びイミダゾール (1.4 g、21 mmol) 含有

DMF (40 mL) 溶液を DCM (200 mL) で希釈し、氷／水浴中で冷却した。tert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.9 g、19 mmol) を DCM 中の溶液 (40 mL) として添加した。反応物を室温に加温し、16 時間にわたって攪拌した。反応物を水 (150 mL) の添加によってクエンチし、その混合物を分液漏斗に移した。有機層を収集し、残留水層を DCM (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物 (5.21 g、87%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.73 (s, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 2H), 2.05 – 1.79 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 – 1.08 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

10

【0671】

ステップ2: tert-ブチル { (1R, 3R, 4S) – 3 – ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } カルバマート

tert-ブチル [(1R, 3R, 4S) – 3 – ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – ヒドロキシシクロペンチル] カルバマート (3.8 g、11 mmol) 含有 DMF (57 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でイミダゾール (2.25 g、33 mmol) を、続いて、トリイソプロピルクロロシラン (4.7 mL、22 mmol) を添加し、その混合物を 61 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (150 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (200 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物 (5.13 g、93%) を無色の油として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.90 (s, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 1H), 3.75 – 3.44 (m, 2H), 2.37 – 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.96 – 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31 – 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

20

30

【0672】

ステップ3: (1R, 3R, 4S) – 3 – ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンタンアミン Int-260

tert-ブチル { (1R, 3R, 4S) – 3 – ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } カルバマート (1.5 g、3.0 mmol) 含有 DCM (100 mL) 溶液に、室温で EtOH (0.38 mL、6.6 mmol) を、続いて、臭化亜鉛 (5.4 g、24 mmol) を添加し、その混合物を 37 時間にわたって攪拌した。反応物を 1N NaOH (100 mL) の添加によってクエンチし、DCM (100 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後に、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物 (1.09 g、91%) を無色の油として得た。LCMS (FA): m/z = 402.6 (M+H)。

40

【0673】

ステップ4: { (1R, 2S, 4R) – 4 – アミノ – 2 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メタノール

一つ口 3 L 丸底フラスコに、(1R, 3R, 4S) – 3 – ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンタンアミン (45.0 g、112 mmol) を装入し、12 M の HCl 溶液水 (20.0 mL、240 mmol) 含有エタノール (2000 mL) を添加した。反応物を室温

50

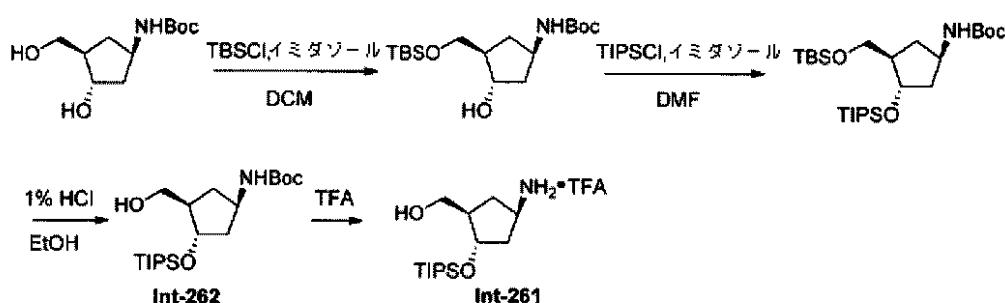
で3時間にわたって攪拌した。反応物を、炭酸ナトリウム(26.7g、252mmol)含有水溶液(130mL)の添加によってクエンチし、5分間にわたって攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をエタノールから複数回共沸させて、茶色の固体を得た。DCM(1000mL)を添加し、その混合物を室温で終夜攪拌し、濾過して、無機固体を除去し、濾液を蒸発乾固させた。残渣にフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM、次いで、95DCM/5MeOH/0.5NH₄OHで溶離)を行い、標題化合物26.6g(83%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.22 – 4.15 (m, 1H), 3.42 – 3.25 (m, 4H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.02 (s, 21H)。

10

【0674】

実施例130: {(1R, 2S, 4R) – 4 – アミノ – 2 – [(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}メタノール・CF₃CO₂H Int-261

【化196】



20

ステップ1: tert-ブチル[(1R, 3R, 4S) – 3 – ({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) – 4 – ヒドロキシシクロペンチル]カルバマート

tert-ブチル[(1R, 3S, 4R) – 3 – ヒドロキシ – 4 – (ヒドロキシメチル)シクロペンチル]カルバマート(4.0g、17mmol)(出発物質の合成については、Ober, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143 – 18149を参照されたい)及びイミダゾール(1.4g、21mmol)含有DMF(40mL)溶液をDCM(200mL)で希釈し、氷/水浴中で冷却した。tert-ブチルジメチルシリルクロリド(2.9g、19mmol)をDCM中の溶液(40mL)として添加した。反応物を周囲温度に加温し、終夜攪拌した。反応物を水(150mL)の添加によってクエンチし、その混合物を分液漏斗に移した。有機層を収集し、残留水層をDCM(150mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物(5.21g、87%)を得た。¹H NMR(CDC1₃) δ 4.73 (s, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 2H), 2.05 – 1.79 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 – 1.08 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

30

40

【0675】

ステップ2: tert-ブチル{(1R, 3R, 4S) – 3 – ({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}カルバマート

tert-ブチル[(1R, 3R, 4S) – 3 – ({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) – 4 – ヒドロキシシクロペンチル]カルバマート(3.8g、11mmol)含有DMF(57mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でイミダゾール(2.25g、33mmol)を、続いて、トリイソプロピルクロロシラン(4.7mL

50

、22 mmol) を添加し、その混合物を61時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (150 mL) の添加によってクエンチし、 EtOAc (200 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物 (5.13 g、93%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.90 (s, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 1H), 3.75 – 3.44 (m, 2H), 2.37 – 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.96 – 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31 – 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

10

【0676】

ステップ3: tert-ブチル { (1R, 3R, 4S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } カルバマート Int-262

tert-ブチル { (1R, 3R, 4S) - 3 - ([tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ) メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } カルバマート (535 mg、0.91 mmol) 含有 EtOH (9.7 mL) 溶液に、室温で1% HCl 含有 EtOH (9.7 mL、1.2 mmol) を添加し、その混合物を4℃で13時間にわたって静置させた。次いで、反応物を4時間にわたって室温で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50 mL) の添加によってクエンチし、 DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物 (327 mg、93%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.65 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 10.9$, 5.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.23 – 1.09 (m, 1H), 1.06 (s, 21H)。

20

【0677】

ステップ4: { (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メタノール・ $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

30

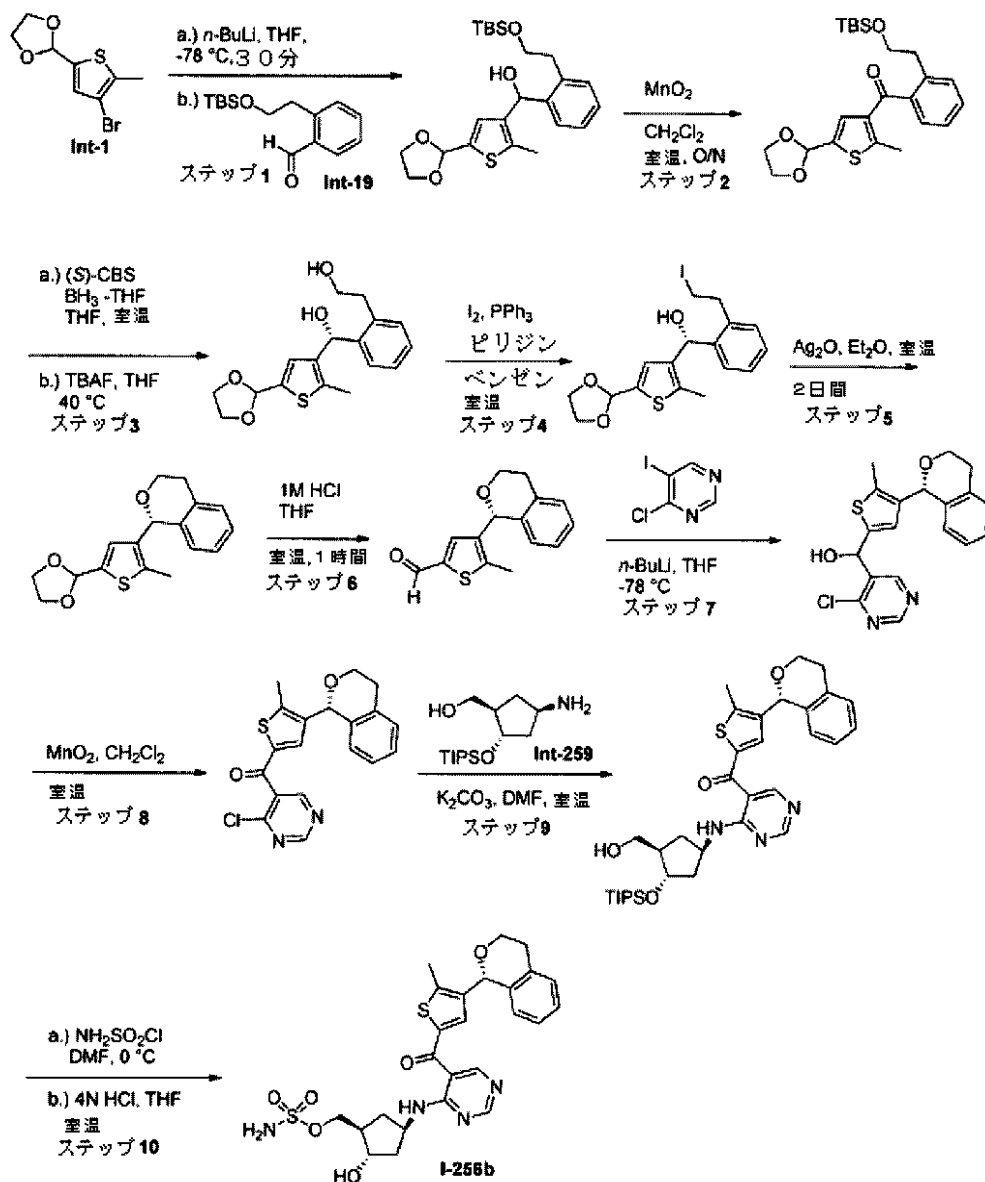
250 mL 丸底フラスコに、tert-ブチル { (1R, 3R, 4S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } カルバマート (1.0 g、2.6 mmol) を装入した。その反応容器に、室温で TFA (6.5 mL、84 mmol) を添加し、その混合物を5分間にわたって攪拌した。その混合物に、トルエン (50 mL) を添加し、その混合物を真空中で濃縮した。これをさらに2回繰り返して、水を除去し、生じた残渣を高真空下で乾燥させて、標題化合物 (1.31 g、100%) を無色の油として得た。LCMS (FA): $m/z = 288.6$ (M+H)。

【0678】

40

実施例131: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-256b

【化 1 9 7】



ステップ 1: [2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)フェニル][5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]メタノール

ブロミド Int-1 (1.70 g、6.82 mmol) 含有 THF (26.6 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、次いで、2.50 M の *n*-BuLi 含有ヘキサン (2.94 mL、7.34 mmol) を添加し、その混合物を 10 分間にわたって -78 °C で攪拌した。次いで、アルデヒド Int-19 (1.39 g、5.25 mmol) 含有 THF (13.3 mL、16.4 mmol) 溶液を添加し、反応物を 10 分間にわたって -78 °C で攪拌した。反応物をブラインの添加によってクエンチし、次いで、室温に加温した。その水性混合物を、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機溶媒をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液は 0~20% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物を淡黄色の油 (収量 1.96 g) として得、これは、冷蔵庫内で週末にかけて放置すると固化した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.9

6 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.3, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)。

【0679】

ステップ2: [2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)フェニル] [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル] メタノン。

[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)フェニル] [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル] メタノール (11.4 g、26.2 mmol) 含有DCM (77.9 mL) 溶液に、室温でMnO₂ (22.8 g、262 mmol) を添加し、反応物を24時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をDCMで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物9.58 g (84%) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.06 (s, 6H); LCMS (FA): m/z = 433.2 (M+H)。

【0680】

ステップ3: 2-{2-[(R) - [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル] (ヒドロキシ) メチル] フェニル} エタノール

[2-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)フェニル] [5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル] メタノン (13.8 g、32.0 mmol) 含有THF (448 mL) 溶液に、室温で0.5 Mの(S)-(-)-オートリル-CBS-オキサザボロリジン含有トルエン (32.0 mL、16.0 mmol) を、続いて、1.00 MのBH₃-THF錯体含有THF (35.2 mL、35.2 mmol) を添加した。1時間にわたって室温で攪拌した後に、反応物をMeOHの添加によってクエンチした。その混合物を25分間にわたって攪拌し、次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をEtOAc及び水中に溶解させ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、アルコール中間体14.6 gを得た。得られたアルコールをTHF (290 mL) 中に溶解させ、その溶液に、TBAF水和物 (10.7 g、38.4 mmol) を添加した。10分間にわたって40℃で攪拌した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、その混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30~80%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物9.86 g (2ステップで94%) を無色の油として得た。エナンチオマー純度を、HPLC (80/20/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、1.0 mL/分で20分間、CHIRALPAK IDカラム (4.6×250 mm) を使用): 8.65分 (マイナー) 及び12.8分 (メジャー) によって、87% eeであると決定した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.1

H z, 1 H), 4.00 – 3.92 (m, 2 H), 3.90 – 3.81 (m, 2 H), 3.54 – 3.36 (m, 2 H), 2.74 – 2.58 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H); LCMS (FA) m/z = 304.1 (M+H-18)。

【0681】

ステップ4: (R) – [5 – (1, 3 – ジオキソラン – 2 – イル) – 2 – メチル – 3 – チエニル] [2 – (2 – ヨードエチル) フェニル] メタノール

2 – {2 – [(R) – [5 – (1, 3 – ジオキソラン – 2 – イル) – 2 – メチル – 3 – チエニル] (ヒドロキシ) メチル] フェニル} エタノール (10.4 g、32.4 mmol) 含有ベンゼン (380 mL) 溶液に、ピリジン (7.93 mL、98.0 mmol) 及び PPh₃ (12.8 g、49.0 mmol) を、続いて、I₂ (8.63 g、34.0 mmol) を添加した。室温で終夜攪拌した後に、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを Et₂O ですすいだ。その濾液に、水及びヘキサンを添加し、層を分離し、水層をヘキサンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 ~ 20 % の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 10 g (73 %) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 25.4 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.16 – 4.02 (m, 2 H), 4.02 – 3.90 (m, 2 H), 3.23 – 3.03 (m, 3 H), 3.01 – 2.92 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 1.99 (d, J = 3.0 Hz, 1 H)。

【0682】

ステップ5: (1R) – 1 – [5 – (1, 3 – ジオキソラン – 2 – イル) – 2 – メチル – 3 – チエニル] – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン

(R) – [5 – (1, 3 – ジオキソラン – 2 – イル) – 2 – メチル – 3 – チエニル] [2 – (2 – ヨードエチル) フェニル] メタノール (10.2 g、23.7 mmol) 含有 Et₂O (366 mL) 溶液に、酸化銀 (I) (27.4 g、118 mmol) を添加し、反応物を2日間にわたって室温で攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体を Et₂O で複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 % の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 7.01 g (98 %) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.22 – 7.05 (m, 3 H), 6.78 – 6.72 (m, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.19 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.6 Hz, 1 H), 4.12 – 4.03 (m, 2 H), 4.01 – 3.86 (m, 3 H), 3.11 (ddd, J = 15.9, 9.4, 5.7 Hz, 1 H), 2.78 (dt, J = 16.5, 3.6 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H)。

【0683】

ステップ6: 4 – [(1R) – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン – 1 – イル] – 5 – メチルチオフェン – 2 – カルボアルデヒド Int – 263

(1R) – 1 – [5 – (1, 3 – ジオキソラン – 2 – イル) – 2 – メチル – 3 – チエニル] – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン (9.14 g、30.2 mmol) 含有 THF (117 mL) 溶液に、室温で HCl (1 M 水溶液、117 mL、117 mmol) を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 % の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 7.36 g (

94%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 – 7.09 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.4, 5.5, 3.7 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.4, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J = 15.8, 9.7, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (dt, J = 16.4, 3.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 259.1 (M+H)。

【0684】

ステップ7: (R) – (4-クロロピリミジン-5-イル) – [4 – [(1R) – イソクロマン-1-イル] – 5-メチル-2-チエニル] メタノール及び (S) – (4-クロロピリミジン-5-イル) – [4 – [(1R) – イソクロマン-1-イル] – 5-メチル-2-チエニル] メタノール

4-クロロ-5-ヨードピリミジン (8.22 g、34.2 mmol) 含有 THF (200 mL) 溶液を-78℃で冷却した。その溶液に、同じ温度で2.50 Mのn-BuLi 含有ヘキサン (27.4 mL、68.4 mmol) を添加した。10分間にわたって攪拌した後に、-78℃で4 – [(1R) – 3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] – 5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド (7.36 g、28.5 mmol) 含有 THF (33.4 mL) 溶液を添加し、生じた混合物を10分間にわたって同じ温度で攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~50%のEtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物混合物10.1 g (95%) を淡黄色の非晶質固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.96 (s, 0.5 H), 8.93 (s, 0.5 H), 8.92 (s, 0.5 H), 8.91 (s, 0.5 H), 7.22 – 7.04 (m, 3H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 6.16 (s, 0.5 H), 6.13 (s, 0.5 H), 5.73 (s, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.48 (br s, 1H), 2.43 (s, 1.5 H), 2.41 (s, 1.5 H); LCMS (FA) m/z = 373.1 (M+H)。

【0685】

ステップ8: (4-クロロピリミジン-5-イル) {4 – [(1R) – 3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] – 5-メチル-2-チエニル} メタノール

ステップ7からの生成物混合物 (10.1 g、27.2 mmol) 含有 DCM (363 mL) 溶液に、室温でMnO₂ (23.6 g、272 mmol) を添加し、反応物を20時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をDCMで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~40%のEtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物9.15 g (91%) をオフホワイト色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.23 – 7.07 (m, 4H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.4, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 16.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 371.1 (M+H)。

【0686】

ステップ9: (4-((1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)シクロペンチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)(4-((R)-イソクロマン-1-イル)-5-メチルチオフェン-2-イル)メタノン

(4-クロロピリミジン-5-イル){4-[(1R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}メタノン(8.59g、23.2mmol)含有DMF(102mL)溶液に、室温でInt-259(7.99g、27.8mmol)及びK₂CO₃(9.60g、69.5mmol)を添加した。21時間にわたって室温で攪拌した後に、反応物を真空中で濃縮し、残渣を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物13.0g(90%)を薄黄色の非晶質固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.23 (ddd, J = 11.4, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.17 (ddd, J = 16.1, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (dt, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 12.5, 8.0, 3.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.06 (s, 21H); LCMS (FA) m/z = 622.3 (M+H)。

【0687】

ステップ10: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

(4-((1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)シクロペンチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)(4-((R)-イソクロマン-1-イル)-5-メチルチオフェン-2-イル)メタノン(13.0g、21.0mmol)含有DMF(102mL)溶液を0℃で冷却した。その溶液に、クロロスルホンアミド(4.84g、41.9mmol)を添加し、その混合物を10分間にわたって0℃で攪拌した。反応物を0℃で飽和NaHCO₃を添加することによってクエンチし、EtOAc及び水で希釈した。2つの層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製生成物を、THF(114mL)中に溶解させた。その溶液に、室温でHCl(4N水溶液、91.7mL、367mmol)を添加した。4時間にわたって攪拌した後に、反応物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチした。生じた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~6% MeOH含有DCM)によって精製して、標題化合物11.1g(2ステップで97%)を薄黄色の非晶質固体として得た。ジアステレオマー純度を、HPLC(70/30/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、1.0mL/分で60分、CHIRALPAK IDカラム(4.6×250mm)を使用): 23.1分(マイナー)及び31.7分(メジャー)によって86%deであると決定した。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7

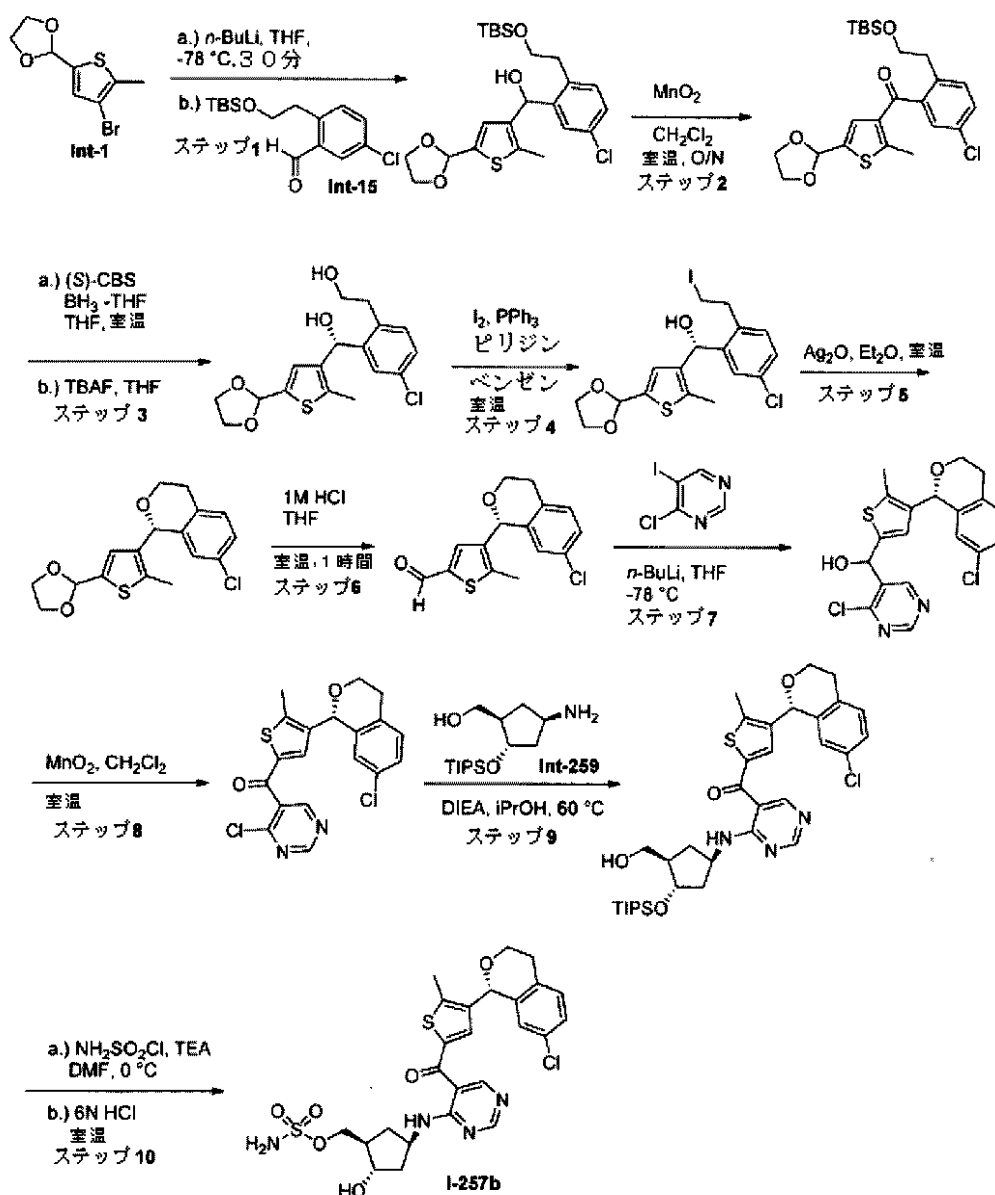
. 24 (s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 4H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, $J = 12.7, 7.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.88 (dt, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.40 (dt, $J = 13.1, 9.1$ Hz, 1H);
LCMS (FA) $m/z = 545.2$ (M+H)。

10

【0688】

実施例132: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1R) – 7-クロロ – 3, 4-ジヒドロ – 1H-イソクロメン – 1-イル] – 5-メチル – 2-チエニル} カルボニル) ピリジジン – 4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト I-257b

【化198】



20

30

40

ステップ1: [2 – (2 – { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル)

50

－５－クロロフェニル] [５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル] メタノール

ブロミド Int-1 (19.4 g、77.9 mmol) 含有 THF (200.0 mL) 溶液を－７８℃に冷却した。2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (33.5 mL、83.8 mmol) を添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で攪拌した。１０分間にわたって攪拌した後に、アルデヒド Int-15 (17.9 g、59.9 mmol) 含有 THF (50.0 mL) 溶液を添加し、反応物を－７８℃で１０分間にわたって攪拌した。反応物をブライン (150 mL) の添加によってクエンチし、次いで、室温に加熱した。層を分離し、有機層をブラインで３回洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン：EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (22.0 g、78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 3H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 14.4, 8.3, 6.1 Hz, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.88 (s, 10H), 0.01 (d, J = 4.5 Hz, 6H)。

【0689】

ステップ２：[２－（２－{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)－５－クロロフェニル] [５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル] メタノン。

[２－（２－{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)－５－クロロフェニル] [５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル] メタノール (22.0 g、46.9 mmol) 含有 DCM (250 mL) 溶液に、室温で MnO₂ (40.8 g、469 mmol) を添加し、反応物を１３時間にわたって攪拌した。MnO₂ (40.8 g、469 mmol) を添加し、次いで、反応物を室温で１３時間にわたって機械的に振盪した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体を EtOAc (1 L) ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 22.9 g (77%) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0690】

ステップ３：２－[４－クロロ－２－[(R)－[５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル]－ヒドロキシ－メチル]フェニル] エタノール

[２－（２－{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)－５－クロロフェニル] [５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル] メタノン (15.9 g、34.0 mmol) 含有 THF (477 mL) 溶液に、室温で 0.5 M の (S)－(－)－オトリル-CBS-オキサアザボロリジン含有トルエン (34.0 mL、17.0 mmol) を、続いて、1.00 M の BH₃－THF 錯体含有 THF (37.4 mL、37.4 mmol) を添加した。１時間にわたって室温で攪拌した後に、反応物を MeOH の添加によってクエンチした。その混合物を２５分間にわたって攪

10

20

30

40

50

拌し、次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をEtOAc及び水中に溶解させ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10～30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、(R)-[2-(2-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)エチル]-5-クロロフェニル[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]メタノール15.3g(90%)を得た。その粗製アルコールをTHF(200mL)中に溶解させ、その溶液に、TBAF水和物(10.9g、39.0mmol)を添加した。10分間にわたって40℃で攪拌した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、その混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30～80%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物9.9gを無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.92 - 5.82 (m, 2H), 5.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.42 (dt, J = 13.1, 7.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。

10

20

【0691】

ステップ4：(R)-[5-クロロ-2-(2-ヨードエチル)フェニル]-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]メタノール
 2-[4-クロロ-2-[(R)-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-ヒドロキシ-メチル]フェニル]エタノール(9.90g、27.9mmol)含有ベンゼン(327mL)溶液に、ピリジン(6.83mL、84.5mmol)及びPPh₃(9.90g、27.9mmol)を、続いて、I₂(7.43g、29.3mmol)を添加した。室温で終夜攪拌した後に、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをEt₂Oですすいだ。濾液に、水及びヘキサンを添加し、層を分離し、水層をヘキサンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10～20%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物13g(99%)を淡黄色の固体として得た。LCMS (FA) m/z = 465.2 (M+H)

30

【0692】

ステップ5：(1R)-7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]イソクロマン
 (R)-[5-クロロ-2-(2-ヨードエチル)フェニル]-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]メタノール(13.0g、28.0mmol)含有Et₂O(433mL)溶液に、酸化銀(I)(32.4g、140mmol)を添加し、反応物を2日間にわたって室温で攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をEt₂Oで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物8.4g(89%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

40

50

【0693】

ステップ6：4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-チオフエン-2-カルボアルデヒド。

(1R)-7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]イソクロマン(8.40g、24.9mmol)含有THF(96.6mL)溶液に、室温でHCl(1M水溶液、96.6mL、96.6mmol)を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物7.15g(98%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)。

10

【0694】

ステップ7：(R)-[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]-(4-クロロピリミジン-5-イル)メタノール及び(S)-[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]-(4-クロロピリミジン-5-イル)メタノール

20

4-クロロ-5-ヨードピリミジン(7.05g、29.3mmol)含有THF(100mL)溶液を-78℃で冷却した。その溶液に、同じ温度で2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(23.4mL、58.6mmol)を添加した。10分間にわたって攪拌した後に、-78℃で4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-チオフエン-2-カルボアルデヒド(7.15g、24.4mmol)含有THF(28.6mL)溶液を添加し、生じた混合物を10分間にわたって同じ温度で攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物混合物9.34g(94%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.73 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.36 (s, 1H)。

30

【0695】

40

ステップ8：[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]-(4-クロロピリミジン-5-イル)メタノン

ステップ7の生成物混合物(9.34g、22.9mmol)含有DCM(306mL)溶液に、室温でMnO₂(19.9g、229mmol)を添加し、反応物を20時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をDCMで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~40%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物9.10g(86%)をオフホワイト色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.69 (s, 1H)

50

), 5.86 (s, 1H), 4.11 (ddd, $J = 11.3$, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。

【0696】

ステップ9: [4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]-[4-[[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-イル]メタノン
[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]-(4-クロロピリミジン-5-イル)メタノン (8.01 g, 19.8 mmol) 含有 iPrOH (274 mL) 溶液に、Int-259 (8.94 g, 31.1 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.91 mL, 39.7 mmol) を添加し、反応物を、攪拌しながら2時間にわたって60℃で加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題生成物12.5 g (96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.24 (dd, $J = 13.1$, 7.7 Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 21H)。

【0697】

ステップ10: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

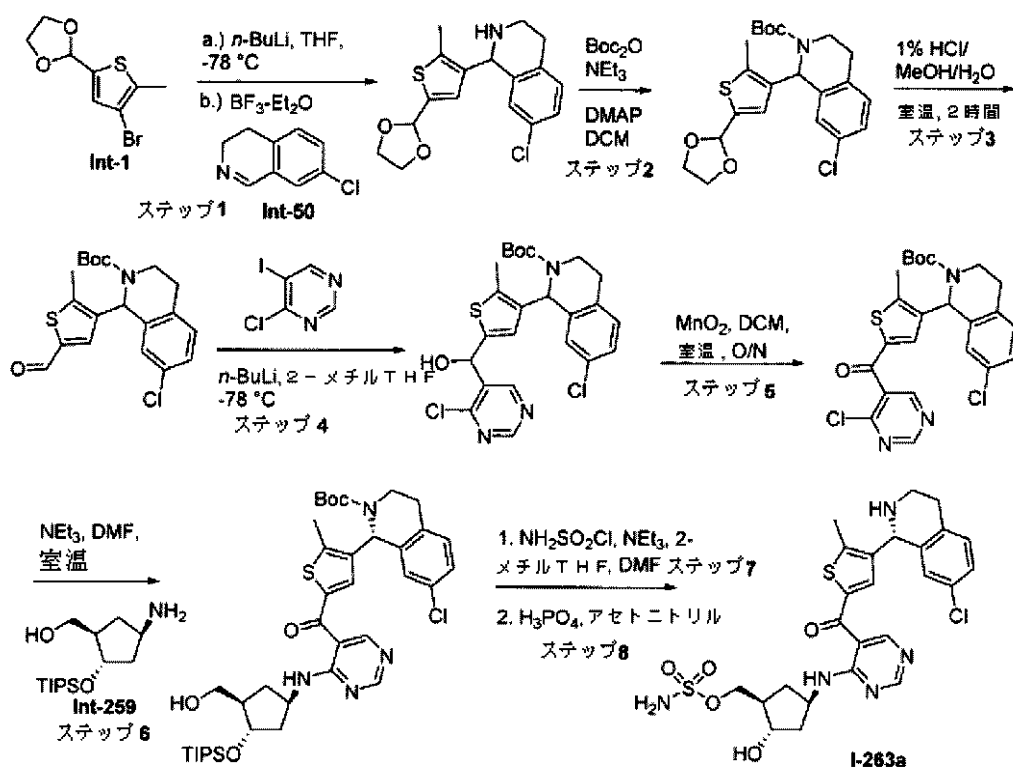
[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル]-[4-[[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-イル]メタノン (12.4 g, 18.9 mmol) 含有DMF (186 mL) 溶液に、トリエチルアミン (18.4 mL, 132 mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (10.9 g, 94.5 mmol) を添加し、反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を氷浴に入れ、次いで、6.0MのHCl水 (271 mL) を、続いて、DMF (300 mL) を添加し、反応物を室温で2時間にわたって攪拌した。反応物を、pH9になるまで濃NaOH水溶液を添加することによってクエンチした。反応混合物を水 (100 mL 超) とEtOAc (400 mL) に分液した。塩化ナトリウムを添加して、水層を飽和させ、層の分離を補助した。層を分離し、水層をEtOAcで2回 (それぞれ250 mL) 抽出した。合わせた有機層をブラインで3回洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH 含有DCM) によって精製して、標題化合物10.5 g (2ステップで96%) をオフホワイト色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1

H), 4.69 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.96 (dd, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H)。LCMS (FA) $m/z = 579.1$ (M+H)。

【0698】

実施例133: [(1R, 2S, 4R) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] – 5-メチル-チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ] – 2-ヒドロキシ-シクロペンチル] メチルスルファマト I-263a

【化199】



ステップ1: 7-クロロ-1 – [5 – (1, 3-ジオキソラン-2-イル) – 2-メチル-3-チエニル] – 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

オープン乾燥させた二つ口250 mL丸底フラスコに、窒素下でTHF (40 mL) を装入し、 -74°C に冷却した。2.50 Mの $n\text{-BuLi}$ 含有ヘキサン (6.92 mL、17.3 mmol) を添加した。内部温度を -70°C 未満に維持しながら、Int-1 (4.00 g、16.0 mmol) 含有THF (60 mL) 溶液を緩徐に添加した。冷却しながら5分間にわたって攪拌した。第2のオープン乾燥させた250 mL丸底フラスコに、窒素下でTHF (60 mL) 及びInt-50 (2.04 g、12.4 mmol) を装入し、生じた溶液を 0°C に冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1.71 mL、13.6 mmol) を緩徐に添加し、 -30°C に冷却した。第1のフラスコの内容物を、カニューレを介して第2のフラスコに移した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、室温に加熱した。水を添加し、その混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc 勾配 (0~100%のEtOAc) で溶離するフラ

ッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色の固体 (1.88 g、45%) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.17 – 7.01 (m, 2H), 6.83 – 6.61 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 3.13 – 2.91 (m, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)。LCMS: (AA) M+1 336.1

【0699】

ステップ2: tert-ブチル7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート

50 mL 丸底フラスコに、窒素下で、7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (5.67 g、16.9 mmol) 及び DCM (100 mL) を装入し、それに、トリエチルアミン (4.71 mL、33.8 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.61 g、21.1 mmol)、及び N,N-ジメチルアミノピリジン (23 mg、0.18 mmol) を添加した。反応物を1時間にわたって室温で攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ入れた。混合物を DCM で3回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物 6.96 g (95%) を得た。LCMS: (AA) M+1 436.1

【0700】

ステップ3: tert-ブチル7-クロロ-1-(5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート

1 L 丸底フラスコに、tert-ブチル7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート (7.30 g、16.7 mmol)、メタノール (200 mL)、及び水 (20 mL) を装入し、それに、12 M HCl (4.00 mL、130 mmol) 含有メタノール (200 mL) 溶液を添加し、反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ 50 mL の添加によってクエンチし、5分間にわたって攪拌した。メタノールを真空中で除去し、生じた水性混合物を EtOAc で3回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物 (4.55 g、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9 H)。LCMS: (AA) M+Na 414.2

【0701】

ステップ4: tert-ブチル7-クロロ-1-{5-[(4-クロロピリミジン-5-イル)(ヒドロキシ)メチル]-2-メチル-3-チエニル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート

オーブン乾燥させた 500 mL 三つ口丸底フラスコに、窒素下で4-クロロ-5-ヨードピリミジン (4.08 g、17.0 mmol) 及び 2-メチルテトラヒドロフラン (150 mL) を装入した。tert-ブチル7-クロロ-1-(5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート (4.75 g、12.1 mmol) 含有 2-メチルテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を含

10

20

30

40

50

有する追加漏斗を取り付け、反応フラスコの内容物を -75°C に冷却した。2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン(14.1mL、35.2mmol)を、内部温度を -70°C 未満に維持しながら少量ずつ添加し、その時点で、追加漏斗の内容物を一度に添加した。添加完了時に、反応物を、飽和 NaHCO_3 20mLを少量ずつ添加することによってクエンチし、室温に加温した。その水性混合物をEtOAcで3回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物(4.85g、79%)を得た。LCMS: (AA) M+Na 528.1

【0702】

ステップ5: tert-ブチル7-クロロ-1-{5-[(4-クロロピリミジン-5-イル)(ヒドロキシ)メチル]-2-メチル-3-チエニル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート

1L丸底フラスコに、tert-ブチル7-クロロ-1-{5-[(4-クロロピリミジン-5-イル)(ヒドロキシ)メチル]-2-メチル-3-チエニル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート(4.85g、9.58mmol)及びDCM(300mL)を装入した。酸化マンガン(IV)(14.2g、163mmol)を添加し、反応物を室温で18時間にわたって攪拌した。混合物を、セライトで濾過し、濾過ケーキを温EtOAcですすいだ。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物(4.47g、93%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.28 – 3.97 (m, 1H), 3.14 – 2.89 (m, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 4H), 1.53 – 1.43 (m, 9H)。

【0703】

ステップ6: tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-2-メチル-3-チエニル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

1L丸底フラスコに、窒素下でtert-ブチル7-クロロ-1-{5-[(4-クロロピリミジン-5-イル)カルボニル]-2-メチル-3-チエニル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート(4.47g、8.86mmol)、DMF(20.0mL、258mmol)、Int-259(3.06g、10.6mmol)、及びトリエチルアミン(3.09mL、22.2mmol)を装入し、その混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。反応混合物を水及び飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れ、次いで、EtOAcで3回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、70/30~60/40のヘキサン/EtOAc勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、第1溶離ジアステレオマー1(図示せず)0.56g、ジアステレオマーの混合物4.31g、及び第2溶離ジアステレオマー2(標題化合物)1.11g(17%)を得た。こうして得たジアステレオマーの混合物を、さらに2回上記クロマトグラフィー条件下に置き、所望のジアステレオマー合計2.62gを得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 – 8.46 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.38 – 4.29 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.54 – 2.41 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m,

2 H), 1.86 – 1.73 (m, 1 H), 1.50 (s, 8 H), 1.39 – 1.23 (m, 2 H), 1.15 – 1.04 (m, 20 H)。LCMS: (AA) M+1 755.3

【0704】

ステップ7: tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[2-メチル-5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(スルファモイルオキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(2.46 g, 3.26 mmol)含有2-メチルテトラヒドロフラン(25 mL)、及びDMF(25 mL)の溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン(1.82 mL, 13.0 mmol)及びクロロスルホンアミド(1.50 g, 13.0 mmol)を添加し、反応物を10分間にわたって攪拌した。メタノール(0.53 mL, 13.0 mmol)を添加し、15分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物(2.41 g, 89%)を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 – 8.45 (m, 2 H), 7.29 – 7.17 (m, 2 H), 7.11 – 6.98 (m, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 4.84 – 4.73 (m, 1 H), 4.44 – 4.33 (m, 1 H), 4.21 – 4.08 (m, 4 H), 3.27 – 3.17 (m, 1 H), 3.02 – 2.89 (m, 1 H), 2.88 – 2.78 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.57 – 2.47 (m, 1 H), 2.41 – 2.30 (m, 1 H), 2.23 – 2.13 (m, 1 H), 1.87 – 1.78 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.43 – 1.33 (m, 1 H), 1.17 – 1.04 (m, 20 H)。

LCMS: (AA) M+1 834.3

【0705】

ステップ8: [(1R, 2S, 4R)-4-[5-[4-[(1R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート

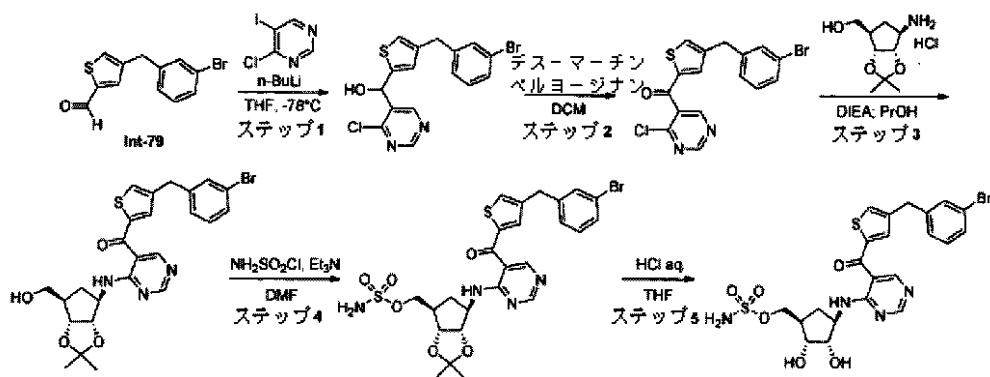
tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[2-メチル-5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(スルファモイルオキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(2.41 g, 2.89 mmol)含有CH₃CN(10 mL)溶液を、氷浴内で+1℃に冷却した。リン酸(10 mL, 200 mmol)を滴下添加し、反応物を、氷浴で冷却しながら60分間にわたって攪拌した。その混合物を室温に加温し、さらに3時間にわたって攪拌した。反応物を、水50 mLとEtOAc 50 mLとの攪拌混合物に注ぎ入れ、攪拌しながら飽和NaHCO₃ 200 mLを緩徐に添加することによって、pHを約9に調整した。生じた水性混合物をEtOAcで3回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、100%DCMで開始し、80%DCM/20%メタノール/2%水酸化アンモニウム勾配へ極性を上昇させる勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物(1.50 g, 90%)を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.18 – 7.13

(m, 2H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.81 – 4.70 (m, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 3H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H)。LCMS: (AA) M+1 580.0

【0706】

実施例134: {(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3-ブロモベンジル) - 2-チエニル] カルボニル } ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト I-26

【化200】



ステップ1: rac-[4-(3-ブロモベンジル)-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

4-クロロ-5-ヨードピリミジン (216 mg、0.90 mmol) 含有 THF (5.0 mL) 溶液をドライアイス浴で -78℃ に冷却した。その溶液に、-78℃ で 2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (0.36 mL、0.90 mmol) を滴下添加し、その混合物を 20 分間にわたって攪拌した。その混合物に、-78℃ で Int-79 (210 mg、0.75 mmol) 含有 THF (2.0 mL) 溶液を添加し、生じた混合物を 30 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油 (収量 260 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.86 – 2.60 (br s, 1H)。

【0707】

ステップ2: [4-(3-ブロモベンジル)-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

rac-[4-(3-ブロモベンジル)-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール (255 mg、0.64 mmol) 含有 DCM (10.0 mL) 溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン (410 mg、0.97 mmol) を添加し、その混合物を 15 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ (50 mL) の添加によってクエンチし、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン

10

20

30

40

50

で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色の油（収量 247 mg）として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.12（s, 1H）, 8.75（s, 1H）, 7.49 – 7.45（m, 1H）, 7.38（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.31（s, 1H）, 7.28（d, J = 1.4 Hz, 1H）, 7.18（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.09（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 3.94（s, 2H）。

【0708】

ステップ3：[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル]（4- { [（3 a S, 4 R, 6 R, 6 a R）-6-（ヒドロキシメチル）-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3 a H-シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] アミノ} ピリミジン-5-イル）メタノン。

[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル]（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノン（105 mg, 0.27 mmol）及び[（3 a R, 4 R, 6 R, 6 a S）-6-アミノ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3 a H-シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] メタノールヒドロクロリド（65.6 mg, 0.29 mmol）（この出発物質の合成については、Clairborne, C. F. et al. PCT出願公開WO2008/019124を参照されたい）含有i-PrOH（2.2 mL）混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.14 mL, 0.80 mmol）を添加した。生じた混合物を50℃で4時間にわたって攪拌した。室温に冷却した後に、反応物を真空中で濃縮した。ヘキサン／EtOAc 勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色の固体（収量127 mg）として得た。LCMS（FA）： m/z = 546.2（M+H）

【0709】

ステップ4：{（3 a R, 4 R, 6 R, 6 a S）-6- [（5- { [4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル）アミノ] -2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3 a H-シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル} メチルスルファマート。

[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル]（4- { [（3 a S, 4 R, 6 R, 6 a R）-6-（ヒドロキシメチル）-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3 a H-シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル] アミノ} ピリミジン-5-イル）メタノン（125 mg, 0.23 mmol）含有DMF（3.6 mL）及びトリエチルアミン（0.08 mL, 0.56 mmol）の溶液に、室温でクロロスルホンアミド（66.3 mg, 0.57 mmol）を添加し、その混合物を2時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、その混合物をEtOAc（ $\times 3$ ）で抽出した。次いで、合わせた有機層を、 MgSO_4 を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物140 mgを得た。LCMS（FA）： m/z = 625.2（M+H）

【0710】

ステップ5：{（1 R, 2 R, 3 S, 4 R）-4- [（5- { [4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル）アミノ] -2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート。

{（3 a R, 4 R, 6 R, 6 a S）-6- [（5- { [4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル）アミノ] -2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3 a H-シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル} メチルスルファマート（0.14 g, 0.22 mmol）含有THF（1.6 mL）溶液に、室温で水（1.6 mL）及び12 MのHCl（0.28 mL, 3.37 mmol）を添加し、その混合物を室温で45分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 及び水の添加によってクエンチし、EtOAc（50 mL $\times 4$ ）で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その粗製混合物を分取HPLCによって精製

して、標題化合物 57 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.14 (dt, J = 12.7, 8.7 Hz, 1H)。LCMS (FA): m/z = 585.3 (M+H)

10

【0711】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ2 酸化剤は、A: デスーマーチンペルヨージナン、B: MnO₂ であった。

ステップ3 塩基及び溶媒は、A: N, N-ジイソプロピルエチルアミン、iPrOH、B: トリエチルアミン、iPrOH、C: K₂CO₃、DMF であった。

20

ステップ4: 反応を、A: トリエチルアミンを用いて、B: トリエチルアミンを用いずに実行した。

ステップ5: 使用溶媒は、A: THF、B: MeOH、C: DMF、D: DMF/MeOH であった。

【表 4 8 - 1】

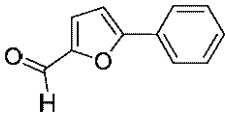
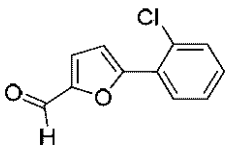
出発物質	条件	化合物番号
I n t - 1 3 7	ステップ 2 : A ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 4 a
I n t - 1 3 9	ステップ 2 : A ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 1 0
I n t - 1 0 8	ステップ 2 : A ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 7 6
I n t - 1 1 5	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 1 1 5
I n t - 8 1	ステップ 2 : B ステップ 3 : A	I - 3 1

10

20

30

【表 4 8 - 2】

	ステップ 4 : B ステップ 5 : A	
I n t - 7 0	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 1
	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 1 3 4
	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 1 5 8
I n t - 5 7	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 8 7
I n t - 1 6 4	ステップ 2 : B ステップ 3 : C ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 5 0
I n t - 1 7 5	ステップ 2 : B ステップ 3 : A	I - 2 7 8

10

20

30

40

【表 4 8 - 3】

	ステップ 4 : B ステップ 5 : C		
I n t - 1 6 4	ステップ 2 : B ステップ 3 : C ステップ 4 : A ステップ 5 : 実施例 1 7 4、ステップ 5 及び 6 と類似	I - 2 5 0	10
I n t - 1 7 5	ステップ 2 : B ステップ 3 : C ステップ 4 : A ステップ 5 : 実施例 1 7 4、ステップ 5 及び 6 と類似	I - 2 7 8	20
I n t - 2 0 4	ステップ 2 : B ステップ 3 : C ステップ 4 : A ステップ 5 : 実施例 1 7 4、ステップ 5 及び 6 と類似	I - 2 9 5	30
I n t - 2 1 3	ステップ 2 : B ステップ 3 : C ステップ 4 : A ステップ 5 : 実施例	I - 3 0 2	40

【表 48-4】

	174、ステップ5 及び6と類似	
I n t - 2 0 8	ステップ2 : B ステップ3 : B ステップ4 : B ステップ5 : C	I - 2 4 9 a * *
I n t - 2 0 8	ステップ2 : B ステップ3 : B ステップ4 : B ステップ5 : C	I - 2 4 9 b * *
I n t - 2 0 9	ステップ2 : B ステップ3 : B ステップ4 : A ステップ5 : 実施例 174、ステップ5 及び6と類似	I - 2 4 7 a * *
I n t - 2 0 9	ステップ2 : B ステップ3 : C ステップ4 : B ステップ5 : C	I - 2 4 7 b * *
I n t - 2 1 0	ステップ2 : B ステップ3 : C ステップ4 : B ステップ5 : C	I - 2 5 9

10

20

30

40

【表 4 8 - 5】

l n t - 2 4 7	ステップ 2 : B ステップ 3 : C ステップ 4 : B ステップ 5 : C	l - 3 5 4
l n t - 2 4 9	ステップ 2 : B ステップ 3 : C ステップ 4 : B ステップ 5 : A	l - 3 5 0
l n t - 2 4 8	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : C	l - 3 5 2

10

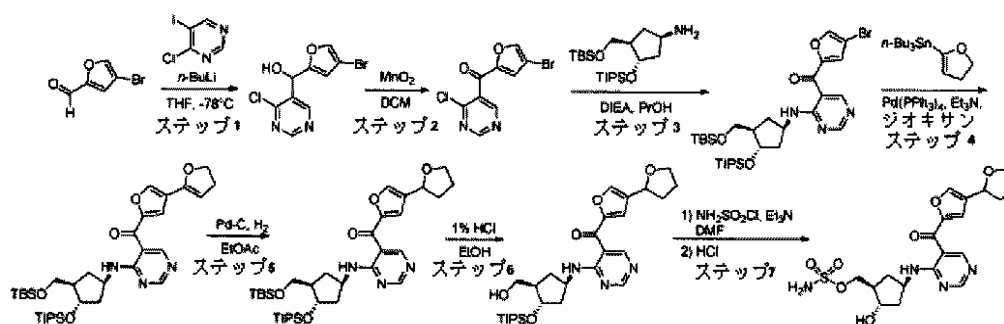
20

* * ジアステレオマーを、ステップ 3 において、実施例 133、ステップ 6 と類似の様式でシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって分割した。

【 0 7 1 2 】

実施例 135: [(1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(2S) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2, 3' - ビフラン - 5' - イルカルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマト及び [(1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ({ 5 - [(2R) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2, 3' - ビフラン - 5' - イルカルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマト

【化 2 0 1】



40

ステップ1: rac-(4-ブロモ-2-フリル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

ステップ1を、実施例131、ステップ7において記載した様式と類似の様式で行った。
LCMS (FA): m/z = 291.3 (M+H)。

【 0 7 1 3 】

ステップ2：(4-ブロモ-2-フリル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン

50

ステップ2を、実施例131、ステップ8において記載した様式と類似の様式で行った。
LCMS (FA): $m/z = 288.9$ (M+H)。

【0714】

ステップ3: (4-ブロモ-2-フリル) [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

(4-ブロモ-2-フリル) (4-クロロピリミジン-5-イル)メタノン (1.20 g、4.17 mmol) 及び Int-260 (2.35 g、5.84 mmol) 含有 i-PrOH (72.1 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.82 mL、10.4 mmol) を添加し、反応物を、攪拌しながら1時間にわたって60℃で加熱した。揮発性物質を真空中で除去し、生じた粗製残渣を、カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 2.56 g を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.03 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.64 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。LCMS (FA): $m/z = 652.7$ (M+H)。

【0715】

ステップ4: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] (4, 5-ジヒドロ-2, 3'-ビフラン-5'-イル)メタノン。

(4-ブロモ-2-フリル) [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン (286 mg、0.44 mmol)、トリブチル (4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)スタナン (0.18 mL、0.57 mmol) 及びトリエチルアミン (80.1 μ L、0.57 mmol) 含有 1, 4-ジオキサン (6.10 mL) 溶液をアルゴンでパージし、次いで、Pd(PPh₃)₄ (50.6 mg、0.04 mmol) を添加した。生じた溶液を110℃に加熱し、終夜攪拌した。反応混合物を、セライトで濾過し (EtOAcですすぐ)、次いで、水 (30 mL) と EtOAc (80 mL) に分液した。層を分離し、水層を EtOAc で2回 (それぞれ20 mL) 抽出した。合わせた有機層をブラインで1回洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~40%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 44 mg を得た。LCMS (FA): $m/z = 642.8$ (M+1)。

【0716】

ステップ5: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] [(2S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビフラン-5'-イル]メタノン及び [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] [(2R)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビフラン-5'-イル]メタノン。

Parr ボトル内で、[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル

(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)−4−[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン−5−イル] (4, 5−ジヒドロ−2, 3′−ビフラン−5′−イル)メタノン (232 mg、0.36 mmol) 含有 EtOAc (29.0 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (87.0 mg、0.08 mmol) を添加し、その混合物を水素ガス (×3) でパージした。次いで、ボトルに60PSIまで水素ガスを装入し、反応物を室温で終夜攪拌した。10%パラジウム炭素 (87 mg、0.08 mmol) を添加し、次いで、パージし、水素を60PSIまで再装入した。室温で4時間にわたって攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~40%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物125 mgを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.06 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.84 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.80 − 4.69 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.01 − 3.93 (m, 1H), 3.88 − 3.79 (m, 1H), 3.61 − 3.46 (m, 2H), 2.45 − 2.35 (m, 1H), 2.30 − 2.19 (m, 1H), 2.20 − 2.05 (m, 2H), 1.99 − 1.93 (m, 2H), 1.85 − 1.74 (m, 1H), 1.73 − 1.61 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), −0.00 (s, 6H)。LCMS (FA): m/z = 644.8 (M+1)。

【0717】

ステップ6: [4−({(1R, 3R, 4S)−3−(ヒドロキシメチル)−4−[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン−5−イル] [(2S)−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−2, 3′−ビフラン−5′−イル]メタノン及び[4−({(1R, 3R, 4S)−3−(ヒドロキシメチル)−4−[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン−5−イル] [(2R)−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−2, 3′−ビフラン−5′−イル]メタノン。

ステップ5において生成したジアステレオマー混合物 (105 mg、0.16 mmol) を含有するバイアルに、1%HCl含有EtOH溶液 (5.35 mL、0.65 mmol) の溶液を添加した。その溶液を室温で2時間にわたって攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) を含有する分液漏斗に添加し、EtOAc (30 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで2回 (それぞれ20 mL) 抽出した。次いで、合わせた有機層を、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~70%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題混合物87 mgを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.87 − 4.78 (m, 1H), 4.38 − 4.31 (m, 1H), 4.09 − 3.98 (m, 1H), 3.94 − 3.86 (m, 1H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.59 − 2.46 (m, 1H), 2.36 − 2.25 (m, 1H), 2.26 − 2.16 (m, 2H), 2.10 − 1.99 (m, 2H), 1.93 − 1.80 (m, 2H), 1.74 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 1.39 − 1.30 (m, 1H), 1.09 (d, J = 1.9 Hz, 21H)。LCMS (FA): m/z = 530.7 (M+1)。

【0718】

ステップ7: [(1R, 2S, 4R)−2−ヒドロキシ−4−({5−[(2S)−2,

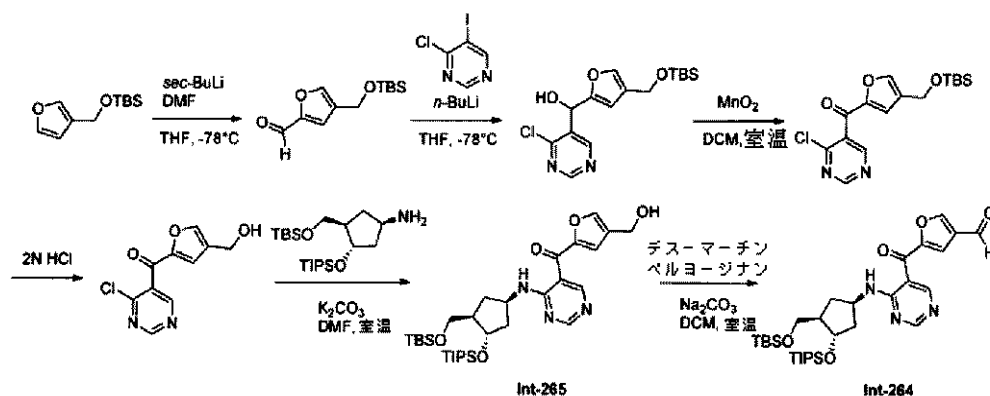
3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビフラン-5'-イルカルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマト及び [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-({5-[(2R)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビフラン-5'-イルカルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマト。

[4-({ (1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [(2S及び2R)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3'-ビフラン-5'-イル] メタノン (85 mg、0.16 mmol) 含有DMF (5.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.16 mL、1.12 mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (92.7 mg、0.80 mmol) を添加した。室温で1.5時間にわたって攪拌した。クロロスルホンアミド (40.0 mg、0.35 mmol) を添加し、室温で1時間にわたって攪拌を継続した。3.0MのHCl水 (3.00 mL、9.00 mmol) を添加し、その混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を、pH9になるまで1N NaOHを添加することによってクエンチした。反応混合物を、水 (10 mL超) とEtOAc (40 mL) に分液した。層を分離し、水層をEtOAcで3回 (それぞれ20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10% MeOH含有DCM) によって精製して、標題化合物68 mgを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 453.5 (M+1)。

【0719】

実施例136: 5-{ [4-({ (1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] カルボニル} -3-フルアルデヒド Int-264

【化202】



ステップ1: 4-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル)-2-フルアルデヒド。

tert-ブチル (3-フルイルメトキシ) ジメチルシラン (3.40 g、16.0 mmol)

10

20

30

40

50

o l) 含有THF (73.5 mL) 溶液を -78°C で冷却した。その溶液に、 -78°C で1.40 Mのsec-BuLi 含有シクロヘキサン (14.9 mL、20.8 mmol) を添加した。30 分間にわたって攪拌した後に、その溶液に、同じ温度でDMF (3.72 mL、48.0 mmol) を添加し、生じた混合物を1 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によってクエンチし、室温に加温し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10%のEtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物1.17 g (30%) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

10

【0720】

ステップ2: rac-[4-({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ) メチル)-2-フリル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

4-クロロ-5-ヨードピリミジン (1.04 g、4.32 mmol) 含有THF (30.5 mL) 溶液に、 -78°C で2.50 Mのn-BuLi 含有ヘキサン (3.76 mL、9.39 mmol) を添加した。同じ温度で20 分間にわたって攪拌した後に、4-({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ) メチル)-2-フルアルデヒド (0.91 g、3.76 mmol) 含有THF (10.2 mL) 溶液を添加し、生じた混合物を15 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液の添加によってクエンチし、室温に加温した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~30%のEtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物1.25 g (94%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

20

【0721】

ステップ3: [4-({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ) メチル)-2-フリル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

30

rac-[4-({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ) メチル)-2-フリル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール (1.25 g、3.51 mmol) 含有DCM (74.1 mL) 溶液に、室温で MnO_2 (3.06 g、35.1 mmol) を添加し、反応物を終夜攪拌した。反応物をDCMで希釈し、その混合物を、セライトパッドで濾過した。残留固体をDCM及びEtOAcで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~30%のEtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物1.12 g (91%) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

40

【0722】

ステップ4: (4-クロロピリミジン-5-イル) [4-(ヒドロキシメチル)-2-フリル] メタノン。

[4-({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ) メチル)-2-フリル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (0.58 g、1.65 mmol) 含有THF (2.99 mL) 溶液に、2.0 MのHCl 含有エーテル (1.65 mL、3.31 mmol) を添加し、その混合物を1 時間にわたって室温で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブ

50

ラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～100%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物379mg（96%）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.12（s, 1H）, 8.79（s, 1H）, 7.71（s, 1H）, 7.28（s, 1H）, 4.66（d, J = 5.5 Hz, 2H）, 1.68（t, J = 5.5 Hz, 1H）。

【0723】

ステップ5：[4-（{（1R, 3R, 4S）-3-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][4-（ヒドロキシメチル）-2-フリル]メタノン Int-265。

Int-260（766mg、1.91mmol）をDMF（11.5mL）中に溶解させ、（4-クロロピリミジン-5-イル）[4-（ヒドロキシメチル）-2-フリル]メタノン（379mg、1.59mmol）及び K_2CO_3 （659mg、4.77mmol）を室温で反応容器に添加し、生じた混合物を終夜室温で攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～100%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物855mg（89%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ 9.08（s, 1H）, 8.58（s, 1H）, 7.84（d, J = 0.8 Hz, 1H）, 7.39（s, 1H）, 4.84 - 4.75（m, 1H）, 4.55（s, 2H）, 4.45 - 4.38（m, 1H）, 3.77 - 3.57（m, 2H）, 2.51 - 2.38（m, 1H）, 2.23 - 2.08（m, 2H）, 1.80（ddd, J = 12.9, 8.4, 5.5 Hz, 1H）, 1.43 - 1.31（m, 1H）, 1.10（s, 21H）, 0.91（s, 9H）, 0.07（s, 6H）。LCMS（FA）： m/z = 588.7（M+H）。

【0724】

ステップ6：5-（{[4-（{（1R, 3R, 4S）-3-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル}カルボニル}-3-フルアルデヒド。

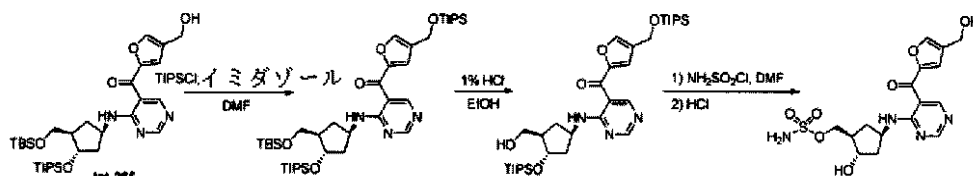
Int-265（624mg、1.03mmol）含有DCM（10.2mL）溶液に、室温で Na_2CO_3 （347mg、4.13mmol）及びデスマーチンペルヨージナン（876mg、2.07mmol）を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、次いで、反応混合物に、水：飽和 NaHCO_3 水溶液：飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の1：1：1混合物を緩徐に添加した。生じた混合物を1時間にわたって攪拌し、次いで、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～80%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物404mg（65%）を茶色の油として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 10.02（s, 1H）, 9.08（s, 1H）, 8.91（d, J = 7.3 Hz, 1H）, 8.68（s, 1H）, 8.27（d, J = 0.8 Hz, 1H）, 7.54（s, 1H）, 4.90 - 4.76（m, 1H）, 4.36 - 4.28（m, 1H）, 3.63（dd, J = 10.0, 5.3 Hz, 1H）, 3.57（dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 1H）, 2.51 - 2.39（m, 1H）, 2.25 - 2.09（m, 2H）, 1.74（ddd, J = 12.9, 9.0, 5.9 Hz, 1H）, 1.34 - 1.28（m, 1H）,

1.07 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

【0725】

実施例137: [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4-({5-[4-(ヒドロキシメチル)-2-フロイル]ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマト I-216

【化203】



10

ステップ1: [4-({(1R, 3R, 4S) - 3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] (4-{{(トリイソプロピルシリル)オキシ}メチル}-2-フリル)メタノン。

Int-265 (119mg, 0.20mmol) 含有DMF (2.00mL) 溶液に、0℃でイミダゾール (26.9mg, 0.39mmol) 及びTIPSCl (62.7uL, 0.30mmol) を添加した。反応混合物を室温に加温し、1.5時間にわたって攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~20%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物138mg (92%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 0.99 (m, 43H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

20

30

【0726】

ステップ2: [4-({(1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] (4-{{(トリイソプロピルシリル)オキシ}メチル}-2-フリル)メタノン。

[4-({(1R, 3R, 4S) - 3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] (4-{{(トリイソプロピルシリル)オキシ}メチル}-2-フリル)メタノン (138mg, 0.18mmol) 含有EtOH (2.1mL) 溶液に、室温で1% HCl 含有EtOH溶液 (2.62mL, 0.32mmol) を添加した。反応混合物を冷蔵庫 (約4℃) 内に15時間にわたって置き、次いで、飽和NaHCO₃水溶液で中和した。その混合物を濃縮して、大部分のエタノールを除去し、EtOAc及び水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~60%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物73mg (62%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.11 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.1 Hz,

40

50

1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.65 – 7.60 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.86 – 4.75 (m, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.36 – 4.29 (m, 1 H), 3.70 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.55 – 2.45 (m, 1 H), 2.25 – 2.14 (m, 2 H), 1.86 (dt, J = 13.4, 6.9 Hz, 1 H), 1.69 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 1.38 – 0.98 (m, 43 H)

【0727】

ステップ3: [(1R, 2S, 4R) – 2-ヒドロキシ-4-({5-[4-(ヒドロキシメチル)-2-フロイル]ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマト。

10

[4-({(1R, 3R, 4S) – 3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル](4-{{(トリイソプロピルシリル)オキシ}メチル}-2-フリル)メタノン(72.0 mg, 0.11 mmol) 含有DMF (1.62 mL) 溶液に、0℃でクロロスルホンアミド(25.8 mg, 0.22 mmol)を添加した。10分間にわたって攪拌した後に、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製生成物をTHF(0.49 mL)中に溶解させ、室温でHCl(4 N水溶液、0.49 mL, 2.00 mmol)を添加した。その反応混合物を終夜攪拌し、その後、飽和NaHCO₃水溶液の添加によって中和した。2相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~10% MeOH 含有 EtOAc)によって精製して、標題化合物18 mg (39%)をオフホワイト色の固体として得た。

20

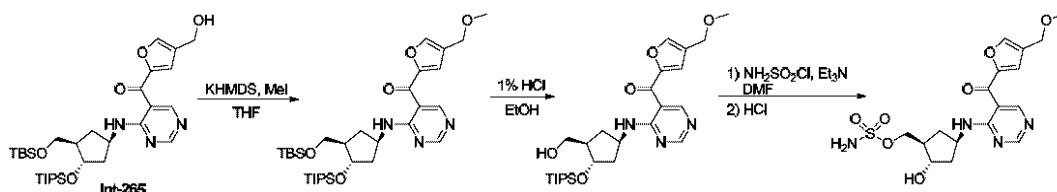
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.07 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.83 – 4.76 (m, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.26 – 4.08 (m, 3 H), 2.61 – 2.44 (m, 1 H), 2.34 – 2.23 (m, 1 H), 2.23 – 2.10 (m, 1 H), 1.98 – 1.85 (m, 1 H), 1.51 – 1.37 (m, 1 H)。LCMS (FA): m/z = 413.2 (M+H)。

30

【0728】

実施例138: [(1R, 2S, 4R) – 2-ヒドロキシ-4-({5-[4-(メトキシメチル)-2-フロイル]ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマト I-223

【化204】



40

ステップ1: [4-({(1R, 3R, 4S) – 3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル}-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][4-(メトキシメチル)-2-フリル]メタノン。

Int-265 (400 mg, 0.66 mmol) 含有THF (26.7 mL) 溶液を0℃に冷却し、真空/アルゴンでの逆充填によって脱気した。この時点で、MeI (0.21 mL, 3.31 mmol)を添加し、続いて、1.0 Mのカリウムビス(トリメチルシリル)アミド含有THF (0.66 mL, 0.66 mmol)を滴下添加した。5分間

50

にわたって0℃で攪拌した後に、反応物を、飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、次いで、Et₂O(30ml)及びすべての固体を溶解するために十分な水で希釈した。層を分離し、水層をEt₂O(1×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~10%MeOH含有DCM)によって精製して行って、標題化合物198mgを得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.07(s, 1H), 8.88(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.21(s, 1H), 4.81 – 4.70(m, 1H), 4.34(s, 2H), 4.29 – 4.24(m, 1H), 3.61 – 3.49(m, 2H), 3.36(s, 3H), 2.46 – 2.34(m, 1H), 2.21 – 2.05(m, 2H), 1.73 – 1.65(m, 1H), 1.29 – 1.17(m, 2H), 1.03(s, 20H), 0.85(s, 9H), 0.00(s, 6H)。LCMS(FA): m/z = 618.7(M+H)。

【0729】

ステップ2: [4-({ (1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] [4-(メトキシメチル)-2-フリル] メタノン。

標題化合物を、実施例137、ステップ2と類似の様式で調製した。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.06(s, 1H), 8.92(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.21(s, 1H), 4.82 – 4.70(m, 1H), 4.34(s, 2H), 4.32 – 4.24(m, 1H), 3.66(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 2.46(d, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.09(m, 2H), 1.87 – 1.76(m, 1H), 1.70(t, J = 5.0 Hz, 1H), 1.33 – 1.23(m, 1H), 1.03(s, 21H)。LCMS(FA): m/z = 504.7(M+H)。

【0730】

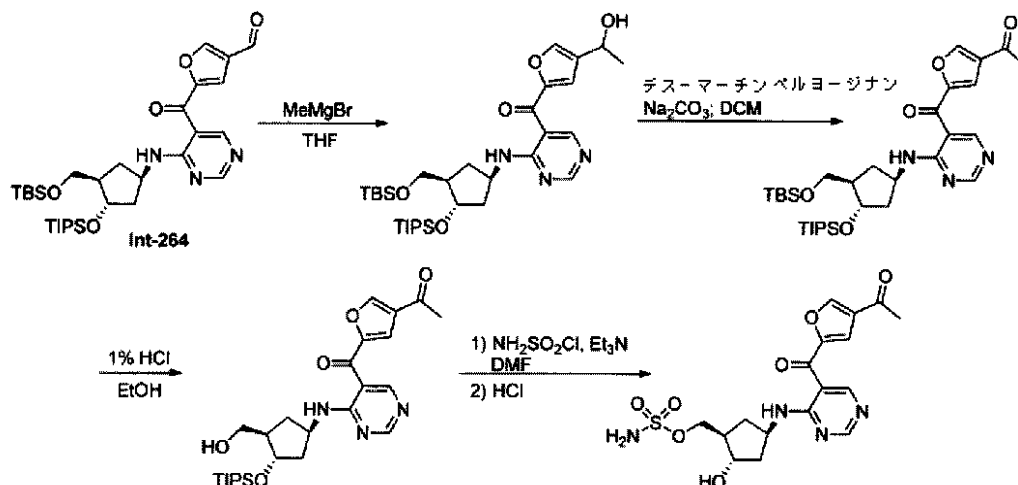
ステップ3: [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-({ 5-[4-(メトキシメチル)-2-フロイル]ピリミジン-4-イル} アミノ)シクロペンチル] メチルスルファマート。

標題化合物を、実施例137、ステップ3と類似の様式で調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 – 8.08(m, 1H), 7.44(s, 2H), 7.41(s, 1H), 4.90(d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.66(m, 1H), 4.35(s, 2H), 4.11(dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98(dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 3.29(s, 3H), 2.39 – 2.30(m, 1H), 2.18 – 2.08(m, 1H), 2.03 – 1.93(m, 1H), 1.84 – 1.73(m, 1H), 1.34 – 1.23(m, 1H)。LCMS(FA): m/z = 427.5(M+H)。

【0731】

実施例139: [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-(4-アセチル-2-フロイル)ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-234

【化 205】



ステップ1：[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]{4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-2-フリル}メタノン及び[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]{4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-フリル}メタノン。

Int-264 (318 mg、0.53 mmol) 含有 THF (12.7 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、3.0 M 臭化メチルマグネシウム含有 Et₂O (352.2 µL、1.057 mmol) を滴下添加した。次いで、その混合物を 0℃ で 1 時間にわたって攪拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ (15 mL) の添加によってクエンチした。次いで、反応混合物を水 (15 mL) 及び Et₂O (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層を Et₂O で 2 回 (それぞれ 40 mL) 抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 100% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 199 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。LCMS (FA): m/z = 618.9 (M+H)。

【0732】

ステップ2：1-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-3-フリル)エタノン。

ステップ1において生成した混合物 (50.0 mg、0.08 mmol) 含有 DCM (1.92 mL) 溶液に、NaHCO₃ (27.2 mg、0.32 mmol) を、次いで、デスマーチンペルヨージナン (68.6 mg、0.16 mmol) を添加し、その混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。反応物を、水と、飽和 NaHCO₃ と、飽和チオ硫酸ナトリウムとの 1:1:1 混合物 (30 mL) の添加によってクエンチした。生じた

混合物をDCM (30 mL) で希釈し、層を分離した。水層をDCMで2回 (それぞれ20 mL) 抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0% ~ 70% のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物45 mgを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.03 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.30 – 1.17 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), –0.00 (s, 6H)。LCMS (FA): m/z = 616.6 (M+H)。

【0733】

ステップ3: 1 – (5 – { [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン – 5 – イル] カルボニル } – 3 – フリル) エタノン。

標題化合物を、実施例137、ステップ2と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.09 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.92 – 4.79 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.37 (dt, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 2.0 Hz, 21H)。LCMS (FA): m/z = 502.6 (M+H)。

【0734】

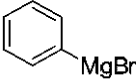
ステップ4: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – (4 – アセチル – 2 – フロイル) ピリミジン – 4 – イル] アミノ } – 2 – ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

。標題化合物を、実施例137、ステップ3と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 – 8.88 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.34 – 1.25 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 425.4 (M+H)。

【0735】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

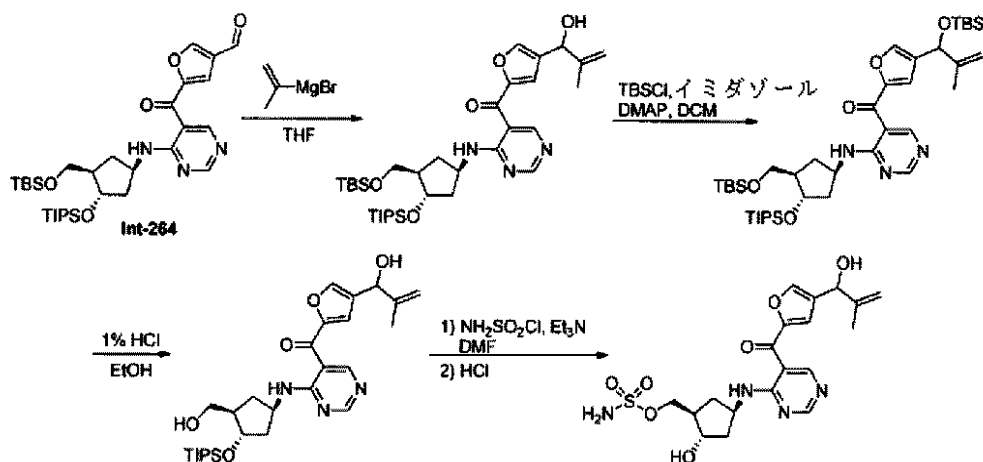
【表 4 9】

グリニャール試薬	化合物番号
	I-208

【0736】

実施例 140: { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- {4- [(1S) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-エン-1-イル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマト及び { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- {4- [(1R) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-エン-1-イル] - 2-フロイル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマト I-197

【化 206】



ステップ 1: [4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {4- [(1S) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-エン-1-イル] - 2-フリル} メタノン及び [4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {4- [(1R) - 1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-エン-1-イル] - 2-フリル} メタノン。

Int-264 (485 mg、0.81 mmol) 含有 THF (7.53 mL) 溶液を、-30℃に冷却し、その時点で、0.5 M イソプロペニルマグネシウムブロミド含有 THF (3.22 mL、1.61 mmol) を 10 分かけて滴下添加した。10 分間にわたって攪拌した後、反応物を、飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、室温に加温した。次いで、反応混合物を水 (さらに 10 mL) と EtOAc (60 mL) とに分液した。層を分離し、水層を EtOAc で 2 回 (それぞれ 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 80% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 253 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.04 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.15 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.29 -

4. 24 (m, 1H), 3. 61 – 3. 49 (m, 2H), 2. 46 – 2. 35 (m, 1H), 2. 20 – 2. 03 (m, 3H), 1. 73 – 1. 64 (m, 4H), 1. 28 – 1. 17 (m, 1H), 1. 03 (s, 21H), 0. 88 – 0. 82 (m, 9H), 0. 00 (s, 6H)。LCMS (FA): m/z = 644. 5 (M+H)。

【0737】

ステップ2: {4-[(1S) -1- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -2-メチルプロパー2-エン-1-イル] -2-フリル} [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メ
10
タノン及び {4-[(1R) -1- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -2-メチルプロパー2-エン-1-イル] -2-フリル} [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メ
20
タノン。

ステップ1において生成した混合物 (245mg、0. 38mmol) 含有DMF (2. 42mL) 溶液に、1H-イミダゾール (77. 7mg、1. 14mmol)、N, N-ジメチルアミノピリジン (4. 65mg、0. 04mmol)、及びTBSCl (86. 0mg、0. 57mmol) を添加した。反応物を室温で6時間にわたって攪拌した。さらに1H-イミダゾール (129mg、1. 90mmol) 及びTBSCl (172mg、1. 14mmol) の一部を添加し、攪拌を室温で終夜継続した。反応物を飽和NaHCO₃ (10mL) に注ぎ入れ、次いで、水 (10mL) 及びEtOAc (40mL) で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物239mgを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9. 04 (s, 1H), 8. 83 (d, J = 7. 0 Hz, 1H), 8. 61 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 7. 05 (s, 1H), 5. 26 (s, 1H), 5. 07 (d, J = 16. 0 Hz, 2H), 4. 85 (s, 1H), 4. 82 – 4. 69 (m, 1H), 4. 30 – 4. 22 (m, 1H), 3. 62 – 3. 45 (m, 2H), 2. 45 – 2. 33 (m, 1H), 2. 21 – 2. 05 (m, 2H), 1. 74 – 1. 63 (m, 1H), 1. 59 (s, 3H), 1. 03 (s, 21H), 0. 88 (s, 9H), 0. 85 (s, 9H), 0. 05 (s, 3H), 0. 03 (s, 3H), -0. 00 (s, 6H)。
30

【0738】

ステップ3: {4-[(1S) -1-ヒドロキシ-2-メチルプロパー2-エン-1-イル] -2-フリル} [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-(ヒドロキシメチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メ
40
タノン及び {4-[(1R) -1-ヒドロキシ-2-メチルプロパー2-エン-1-イル] -2-フリル} [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-(ヒドロキシメチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メ
50
タノン。

ステップ2において生成した混合物 (235mg、0. 31mmol) 含有EtOH (5. 00mL、85. 6mmol) の氷冷溶液に、0℃で1% HCl 含有EtOH溶液 (5. 00mL、0. 60mmol) を添加した。反応フラスコにキャップをし、反応物を、終夜、フリーザー内に置いた。その混合物を、攪拌しながら、5時間にわたって室温に加温した。反応物を飽和NaHCO₃ 溶液 (20mL) の添加によってクエンチし、水 (10mL) 及びEtOAc (50mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (40mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮
50

した。粗製残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～40%のE t O A c 含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物161mgを得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.00（s, 1H）, 8.86（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 8.56（s, 1H）, 7.50（s, 1H）, 7.01（s, 1H）, 5.04（s, 1H）, 5.00（s, 1H）, 4.81（s, 1H）, 4.77 – 4.66（m, 1H）, 4.27 – 4.20（m, 1H）, 3.62（t, J = 5.5 Hz, 2H）, 2.47 – 2.34（m, 1H）, 2.16 – 2.04（m, 2H）, 1.81 – 1.71（m, 1H）, 1.54（s, 3H）, 1.28 – 1.15（m, 1H）, 0.98（d, J = 1.8 Hz, 21H）, 0.84（s, 9H）, –0.01（d, J = 7.4 Hz, 6H）。LCMS（FA）: m/z = 644.5（M+H）。

【0739】

ステップ4: { (1R, 2S, 4R) – 4 – [(5 – { 4 – [(1S) – 1 – ヒドロキシ – 2 – メチルプロパー – 2 – エン – 1 – イル] – 2 – フロイル } ピリミジン – 4 – イル) アミノ] – 2 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メチルスルファマート及び { (1R, 2S, 4R) – 4 – [(5 – { 4 – [(1R) – 1 – ヒドロキシ – 2 – メチルプロパー – 2 – エン – 1 – イル] – 2 – フロイル } ピリミジン – 4 – イル) アミノ] – 2 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メチルスルファマート

。ステップ3において生成した混合物（155mg、0.24mmol）含有DMF（2.00mL）及びN, N – ジイソプロピルエチルアミン（0.21mL、1.20mmol）の溶液に、0℃でクロロスルホンアミド（111mg、0.96mmol）を添加し、その混合物を10分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃（30mL）の添加によってクエンチし、E t O A c（50mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をI S C Oカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～40%のE t O A c 含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物146mgを得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.03（s, 1H）, 8.82（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 8.59（s, 1H）, 7.53（s, 1H）, 7.02（s, 1H）, 5.04（d, J = 14.8 Hz, 4H）, 4.83（s, 1H）, 4.79 – 4.67（m, 1H）, 4.31 – 4.25（m, 1H）, 4.22（d, J = 4.8 Hz, 2H）, 2.59 – 2.46（m, 1H）, 2.34 – 2.24（m, 1H）, 2.15 – 2.04（m, 1H）, 1.90 – 1.79（m, 1H）, 1.55（s, 3H）, 1.44 – 1.34（m, 1H）, 0.99（d, J = 2.6 Hz, 21H）, 0.85（s, 9H）, 0.01（d, J = 6.9 Hz, 6H）。LCMS（FA）: m/z = 732.5（M+H）。

【0740】

ステップ5: { (1R, 2S, 4R) – 2 – ヒドロキシ – 4 – [(5 – { 4 – [(1S) – 1 – ヒドロキシ – 2 – メチルプロパー – 2 – エン – 1 – イル] – 2 – フロイル } ピリミジン – 4 – イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート及び { (1R, 2S, 4R) – 2 – ヒドロキシ – 4 – [(5 – { 4 – [(1R) – 1 – ヒドロキシ – 2 – メチルプロパー – 2 – エン – 1 – イル] – 2 – フロイル } ピリミジン – 4 – イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート。

ステップ4において生成した混合物（142mg、0.20mmol）含有THF（4.78mL）溶液に、TBFA水和物（110mg、0.39mmol）を添加し、その混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を水（10mL）とE t O A c（

10

20

30

40

50

30 mL) に分液した。層を分離し、水層を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 10% MeOH 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 38 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 2.19 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 – 1.23 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 453.5 (M+H)。

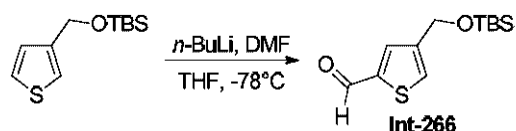
10

【0741】

実施例 141: 4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)チオフェン-2-カルボアルデヒド Int-266

【化207】

20



ステップ 1: 4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)チオフェン-2-カルボアルデヒド。

tert-ブチル(ジメチル)(3-チエニルメトキシ)シラン (8.78 g, 38.4 mmol) 含有 THF (140 mL) 溶液を -78 °C で冷却した。その溶液に、-78 °C でシリンジを介して 1.40 M の sec-BuLi 含有シクロヘキサン (35.7 mL、50.0 mmol) を滴下添加し、その混合物を 30 秒間にわたって攪拌した。-78 °C で DMF (5.95 mL、76.9 mmol) を添加し、反応混合物を 30 分かけて室温に加温した。反応物を酢酸 5 mL でクエンチし、その溶液を水 60 mL に注ぎ入れ、EtOAc 100 mL (×2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、その混合物を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 30% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物を無色の油 (収量 6.91 g) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (p, J = 1.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.54 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

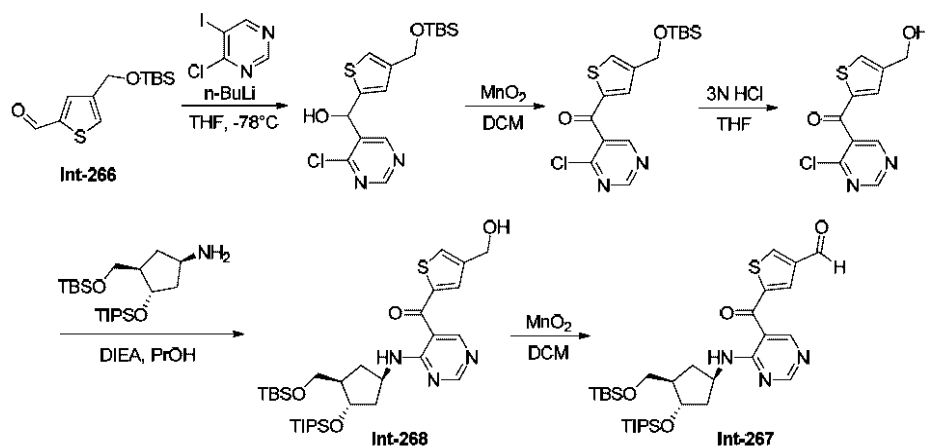
30

40

【0742】

実施例 142: 5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-イル]カルボニル}チオフェン-3-カルボアルデヒド Int-267

【化 208】



10

ステップ1: rac-[4-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

標題化合物を実施例131、ステップ7と類似の様式で調製した。LCMS (AA) M+1 371.1

【0743】

ステップ2: [4-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

20

標題化合物を実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。LCMS (FA) M+1 369.1

【0744】

ステップ3: (4-クロロピリミジン-5-イル) [4-(ヒドロキシメチル) -2-チエニル] メタノン

[4-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (7.51 g, 20.4 mmol) 含有する40 mlの2% HCl含有EtOH溶液を、室温で2時間にわたって攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は30%~100%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物3.24 g (62.5%) を無色の油として得た。LCMS (AA): m/z = 255.0 (M+1)。

30

【0745】

ステップ4: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4-(ヒドロキシメチル) -2-チエニル] メタノン Int-268

(4-クロロピリミジン-5-イル) [4-(ヒドロキシメチル) -2-チエニル] メタノン (2.66 g, 10.4 mmol)、Int-260 (4.82 g, 12.0 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.45 mL, 31.3 mmol) 含有i-PrOH (70.0 mL) 溶液を60°Cで1時間にわたって攪拌した。その溶液を水50 mlに注ぎ入れ、その混合物をDCM (80 ml x 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は50%~100%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 (収量6.14 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.21 - 2.08

40

50

(m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0746】

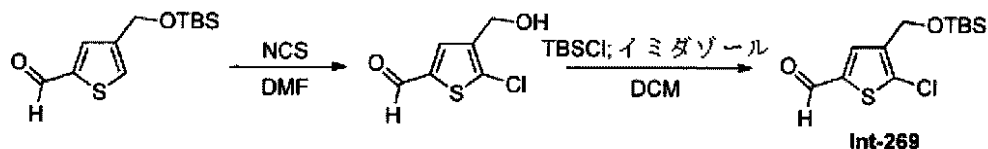
ステップ5: 5- { [4- ({ (1R, 3R, 4S) -3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] カルボニル} チオフェン-3-カルボアルデヒド

[4- ({ (1R, 3R, 4S) -3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4- (ヒドロキシメチル) -2-チエニル] メタノン (1.28 g、2.06 mmol) 含有DCM (180.0 mL) 溶液、次いで、この溶液に、
10
攪拌しながら2時間にわたってMnO₂ (3.59 g、41.3 mmol) を添加した。追加のMnO₂ (0.90 g、10.3 mmol) を添加し、その混合物を4時間にわたって室温で攪拌した。その反応物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケーキをDCMで複数回洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物0.98 g (77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。
20

【0747】

実施例143: 4- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド Int-269

【化209】



ステップ1: 5-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド。

4- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド (1.75 g、6.82 mmol) 含有DMF (30 mL) 溶液に、NCS (1.88 g、14.1 mmol) を一度に添加した。次いで、反応混合物を50℃で3時間にわたって攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。反応物を水50 mLで希釈し、EtOAc (×2) で抽出した。合わせたEtOAc層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.41 - 3.18 (br s, 1H)。
40

【0748】

ステップ2: 4- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド。

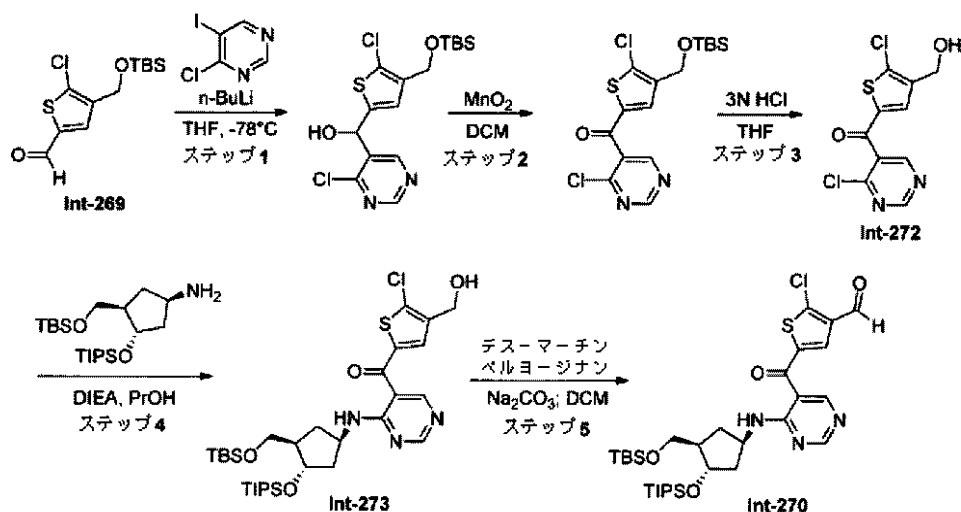
5-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) チオフェン-2-カルボアルデヒド含有DCM (30 mL) 溶液に、TBSCl (1.23 g、8.19 mmol) 及び1H-イミダゾール (0.93 g、13.6 mmol) を、かつ反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) の添加によってクエンチし、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na₂SO₄ によって乾燥させ、
50

濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／EtOAc 勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油（収量1.7g）として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 9.78（s, 1H）, 7.66（s, 1H）, 4.65（d, 2H）, 0.92（s, 9H）, 0.08（s, 6H）。

【0749】

実施例144：5-〔4-（〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ）メチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕カルボニル〕-2-クロロチオフェン-3-カルボアルデヒド Int-270

【化210】



ステップ1：〔4-（〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ）メチル）-5-クロロ-2-チエニル〕（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノール。

4-クロロ-5-ヨードピリミジン（1.2g、5.0mmol）含有THF（37.3mL）溶液を-78℃で冷却した。その溶液に、-78℃で2.50Mのn-BuLi 30
含有ヘキサン（3.96mL、9.90mmol）を滴下添加し、その混合物を30分間にわたって同じ温度で攪拌した。その混合物に、-78℃で4-（〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ）メチル）-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド（1.2g、4.1mmol）含有THF（7.5mL）溶液を滴下添加し、反応物を15分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl（150mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物1.4gを薄黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.97（s, 1H）, 8.91（s, 1H）, 6.88（s, 1H）, 6.21（s, 1H）, 4.56（s, 2H）, 3.48 - 3.09（br s, 1H）, 0.87（s, 9H）, 0.06（s, 6H）。

【0750】

ステップ2：〔4-（〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ）メチル）-5-クロロ-2-チエニル〕（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノール Int-271。

〔4-（〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ）メチル）-5-クロロ-2-チエニル〕（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノール（1.88g、4.64mmol）含有DCM（97.2mL）溶液に、室温でMnO₂（4.03g、46.4mmol）を添加し、その混合物を12時間にわたって攪拌した。反応物を、セライトパ 50

ッドで濾過し、残留固体をDCMで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 1.59 g (85%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.65 – 4.58 (m, 2H), 0.86 (s, 10H), 0.07 (s, 6H)。

【0751】

ステップ3: [5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン Int-272

100 mL 丸底フラスコに、[4-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -5-クロロ-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (2.07 g, 5.13 mmol)、THF (24.0 mL)、及び2.0 MのHCl水 (4.00 mL, 8.00 mmol) を入れた。反応物を室温で攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、DCM/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の固体 (収量1.17 g) として得た。LCMS (FA): m/z = 291.1 (M+1)

【0752】

ステップ4: [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] [5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル] メタノン Int-273。

マイクロ波反応容器内で、Int-260 (764 mg, 1.90 mmol) 及び [5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (500 mg, 1.73 mmol) 含有1-プロパノール (14.0 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.00 mL, 5.74 mmol) を添加した。反応容器をアルゴンでパージし、次いで、密閉した。その混合物を2時間にわたって70℃で攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣にEtOAcを添加した。有機層を飽和NH₄Cl (×2)、水 (×1)、ブライン (×1) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、DCM/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の残渣 (収量1.04 g) として得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

【0753】

ステップ5: 5-{ [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] カルボニル } -2-クロロチオフエン-3-カルボアルデヒド。

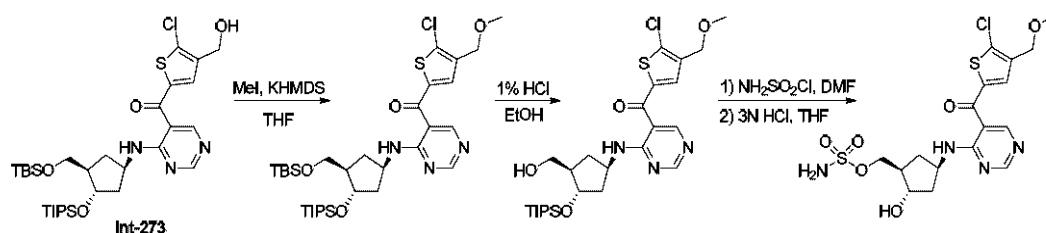
50 mL 丸底フラスコに、窒素下で、[4-({ (1R, 3R, 4S) -3-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] [5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル] メタノン (0.57 g, 0.87 mmol) 及びDCM (10 mL) を装入した。その混合物に、デスーマーチンペルヨージナン (0.55 g, 1.31 mmol) を一度に添加し、その混合物を0℃で冷却しながら30分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、続いて、DC

Mで抽出した。有機部分を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の残渣(収量0.88g)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) 10

【0754】

実施例145: {(1R, 2S, 4R) – 4 – [(5 – { [5 – クロロ – 4 – (メトキシメチル) – 2 – チエニル] カルボニル} ピリミジン – 4 – イル) アミノ] – 2 – ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト。I – 218

【化211】



ステップ1: [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({ tert – ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン – 5 – イル] [5 – クロロ – 4 – (メトキシメチル) – 2 – チエニル] メタノン。

Int – 273 (369mg、0.56mmol) 含有THF (25.0mL) 溶液に、MeI (0.19mL、2.96mmol) を添加し、続いて、10℃で1.0Mのカリウムビス(トリメチルシリル)アミド含有THF (0.59mL、0.59mmol) を滴下添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチし、次いで、 Et_2O (30mL) 及びすべての固体を溶解させるのに十分な水で希釈した。層を分離し、水層を Et_2O (20mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は10%~50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物127mg (34%) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.71 (ddd, $J = 12.9, 9.1, 6.0$ Hz, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

【0755】

ステップ2: [5 – クロロ – 4 – (メトキシメチル) – 2 – チエニル] [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン – 5 – イル] メタノン。

[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][5-クロロ-4-(メトキシメチル)-2-チエニル]メタノン(127mg、0.19mmol)含有EtOH(3.5mL)溶液に、室温で1% HCl含有EtOH溶液(4.50mL、0.54mmol)を添加し、その混合物を冷蔵庫内に19時間にわたって置いた。反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。2層を分離した後に、水層をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は20%~50%のEtOAc含有DCM)によって精製して、標題化合物87mg(83%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.80 (h, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.49 (dt, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.31 (dt, J = 13.1, 7.9 Hz, 1H), 1.07 (s, 21H)。

10

【0756】

20

ステップ3: {(1R, 2S, 4R)-4-[(5-{[5-クロロ-4-(メトキシメチル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート。

[5-クロロ-4-(メトキシメチル)-2-チエニル][4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン(87.1mg、0.16mmol)含有DMF(1.87mL、24.2mmol)溶液に、0℃でトリエチルアミン(0.15mL、1.10mmol)を、続いて、クロロスルホンアミド(90.8mg、0.79mmol)を添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物に、0℃で3.0MのHCl(2.00mL、6.00mmol)を添加し、次いで、反応物を3時間にわたって室温に加温した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、生じた混合物をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を10%LiCl水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は10%MeOH含有DCM)によって精製して、標題化合物67mg(90%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 479.1 (M+H)。

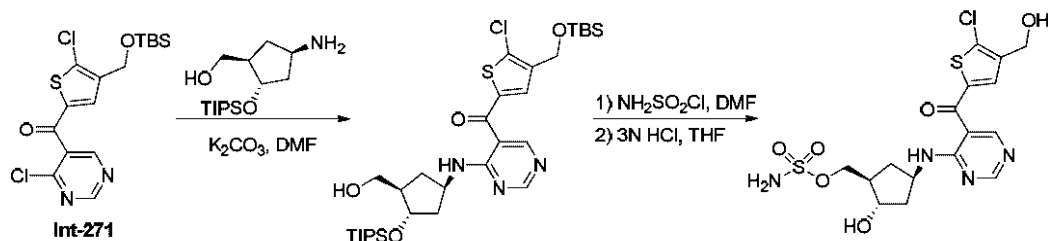
30

40

【0757】

実施例146: {(1R, 2S, 4R)-4-[(5-{[5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート。I-211

【化 2 1 2】



ステップ1：[4-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-5-クロロ-2-チエニル][4-（{（1R, 3R, 4S）-3-（ヒドロキシメチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

Int-259（84.3mg、0.29mmol）、Int-271（105mg、0.26mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.14mL、0.78mmol）、及びi-PrOH（2.1mL）を窒素下でマイクロ波反応バイアルに入れ、70℃で1時間にわたって撹拌した。反応物を室温で冷却し、反応物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、その混合物を飽和NH₄Cl（×2）、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～100%のEtOAc含有DCM）によって精製して、標

¹H NMR（400 MHz, クロホルム-d）δ 8.79（s, 1H）, 8.67（s, 1H）, 8.59（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 7.50（s, 1H）, 4.81（q, J = 7.8 Hz, 1H）, 4.65（s, 2H）, 4.35 - 4.29（m, 1H）, 3.70（t, J = 4.8 Hz, 2H）, 2.55 - 2.43（m, 1H）, 2.25 - 2.14（m, 2H）, 1.90 - 1.79（m, 1H）, 1.67（t, J = 5.0 Hz, 1H）, 1.37 - 1.28（m, 1H）, 1.07（s, 21H）, 0.92（s, 9H）, 0.11（s, 6H）。

【0758】

ステップ2：{（1R, 2S, 4R）-4-[(5-（{[5-クロロ-4-（ヒドロキシメチル）-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル）アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート。

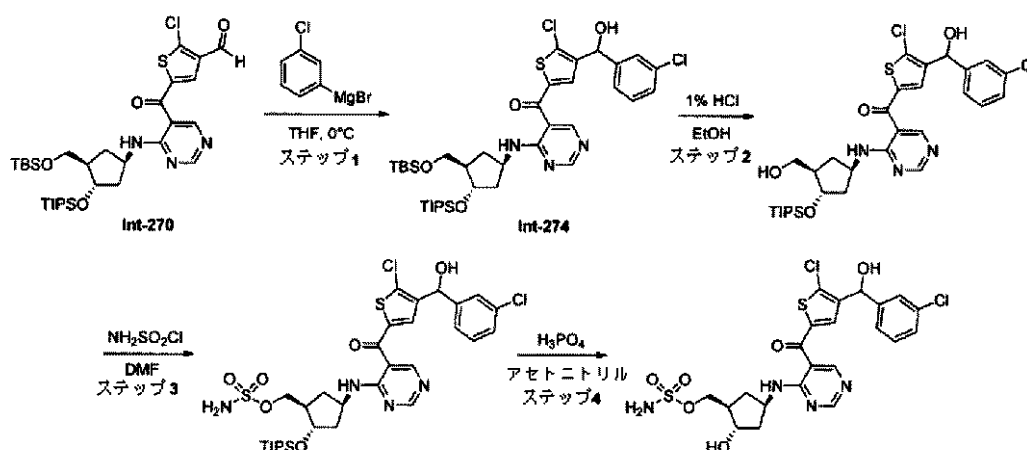
[4-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-5-クロロ-2-チエニル][4-（{（1R, 3R, 4S）-3-（ヒドロキシメチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン（143mg、0.22mmol）含有DMF（4.0mL）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（41.0mg、0.36mmol）を添加し、その混合物を20分間にわたって撹拌した。少量の追加のクロロスルホンアミドを添加し、反応物を20分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、水を添加した。反応物をEtOAc（×3）で抽出した。合わせた有機層を10%LiCl水（×2）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は10%～70%のEtOAc含有DCM）によって精製して、黄色の油を得た。この油を、THF（1.41mL、17.4mmol）で希釈し、室温で4.0MのHCl（0.94mL、3.76mmol）を添加し、その混合物を終夜撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、その混合物をEtOAc（×3）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕した。沈澱物を真空濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物を黄色の固体（収量45mg）として得た。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 8.77（s,

1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.84 – 4.75 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.25 – 4.12 (m, 3 H), 2.57 – 2.45 (m, 1 H), 2.33 – 2.21 (m, 1 H), 2.16 (ddd, $J = 12.5, 7.2, 4.0$ Hz, 1 H), 1.91 (dt, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1 H), 1.43 (dt, $J = 13.0, 9.2$ Hz, 1 H)。

【0759】

実施例147: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({5-クロロ-4 – [(S) – (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト及び [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({5-クロロ-4 – [(R) – (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト I-9

【化213】



ステップ1: [[4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} メチル) – 4 – [(トリスプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 – [(S) – (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} メタノン及び [[4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} メチル) – 4 – [(トリスプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 – [(R) – (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} メタノン Int-274。

Int-270 (373 mg、0.57 mmol) 含有 THF (5.34 mL) 溶液に、0°C で 0.5 M の 3-クロロフェニルマグネシウムブロミド含有 THF (2.29 mL、1.14 mmol) を添加し、次いで、その混合物を 0°C で 1 時間にわたって攪拌した。反応物に、さらなる 0.5 M の 3-クロロフェニルマグネシウムブロミド含有 THF (1.5 mL) を添加し、その混合物を 1 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (×3) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 220 mg (50%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 766.3$ (M+H)。

【0760】

ステップ2: {5-クロロ-4 – [(S) – (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 4 – [(トリスプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン及び {5-クロロ-4 – [(R) – (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル)

－4－〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル} アミノ) ピリミジン－5－イル] メタノン。

Int-274 (122 mg、0.16 mmol) 含有 EtOH (1 mL) 溶液に、0℃で1% HCl 含有 EtOH 溶液 (4.62 mL、0.56 mmol) を添加し、反応物を1時間にわたって0℃で攪拌し、次いで、冷蔵庫内に終夜保持した。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、その混合物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 100 mg (96%) を得た。LCMS (FA): m/z = 652.1 (M+H)。

【0761】

ステップ3: { (1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(S) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファマート及び { (1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(R) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファマート。

ステップ2からの生成物 (114 mg、0.18 mmol) 含有 DMF (0.8 mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (40.5 mg、0.35 mmol) を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 120 mg (94%) を得た。LCMS (FA): m/z = 731.2 (M+H)。

【0762】

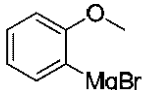
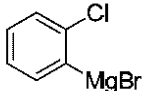
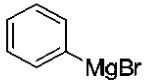
ステップ4: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(S) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(R) - (3-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

ステップ3の生成物 (125 mg、0.17 mmol) 含有 CH₃CN (1 mL) 溶液に、0℃で H₃PO₄ (1 mL) を添加し、反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を 1M Na₂CO₃ の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 33 mg を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 574.9 (M+H)。

【0763】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ1の適切なグリニャール試薬から開始して調製した。

【表 50】

ステップ 1 の グリ ニ ャ ー ル 試 薬	化 合 物 番 号
	I - 8 5
	I - 8 6
	I - 5 6

10

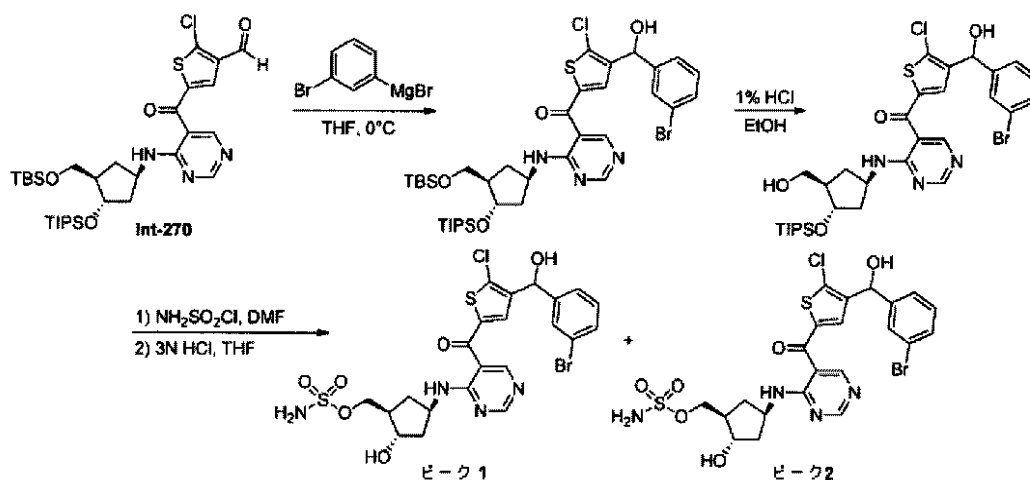
【0764】

実施例 148: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-16a 及び [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。 I-16b

20

30

【化 214】



40

ステップ 1: {4 - [(S) - (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ) メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル] アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン及び {4 - [(R) - (3-ブロ

50

モフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} [4- ({ (1 R, 3 R, 4 S) - 3- ({ [t e r t -ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

I n t - 2 7 0 (2 3 6 m g , 0 . 3 6 m m o l) 含有 T H F (1 2 . 0 m L) 溶液に、0℃で0.5M 3-ブロモフェニルマグネシウムブロミド含有T H F (0 . 8 7 m L , 0 . 4 3 m m o l) を添加した。反応物を0℃で5分間にわたって攪拌し、次いで、3時間にわたって室温に加温した。反応混合物を飽和N H ₄ C l の添加によってクエンチし、E t O A c (× 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ 下で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をI S C O カラムクロマトグラフィー (溶離液は50 % の E t O A c 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 9 4 m g (3 2 %) を得た。L C M S (F A) : m / z = 8 1 0 . 2 (M + H) 。

10

【0765】

ステップ2: { 4 - [(S) - (3 - ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } [4 - ({ (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] メタノン及び { 4 - [(R) - (3 - ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } [4 - ({ (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] メタノン。

20

ステップ1の生成物 (9 4 m g , 0 . 1 2 m m o l) 含有 E t O H (2 . 0 0 m L) 溶液に、室温で1% H C l 含有 E t O H 溶液 (1 2 m L) を添加した。反応物を冷蔵庫内に終夜置いた。反応混合物を飽和 N a H C O ₃ の添加によってクエンチし、その混合物を E t O A c (× 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製標題化合物 7 6 m g (9 4 %) を得た。L C M S (F A) : m / z = 6 5 0 . 2 (M + H) 。

【0766】

ステップ3: [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

30

及び [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

ステップ2の生成物含有DMF (1 5 . 0 m L) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0 . 1 4 m L , 1 . 0 1 m m o l) を、続いて、クロロスルホンアミド (0 . 2 4 g , 2 . 1 m m o l) を添加した。反応物を2時間にわたって攪拌した。その混合物に、水 4 m l 及び 1 2 M H C l 4 m l を添加し、生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O ₃ の添加によってクエンチし、E t O A c (× 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取H P L C によって精製して、第1溶離化合物 1 1 2 m g (1 8 %) 及び第2溶離化合物 1 5 2 m g (2 4 %) を得た。それらの特性決定を以下に記載する

40

[(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(S) - (3 - ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは

[(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(R) - (3 - ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

【0767】

ピーク1: ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) δ 8 . 6 9 (s ,

50

1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 3H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 618.9 (M+H)

[(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(S) – (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマトまたは

10

[(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(R) – (3-ブロモフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト

【0768】

ピーク2: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 3H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 618.9 (M+H)。

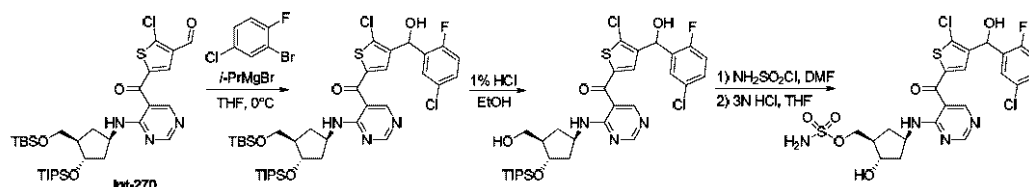
20

【0769】

実施例149: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({5-クロロ-4 – [(S) – (5-クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト及び [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({5-クロロ-4 – [(R) – (5-クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト。I-48

30

【化215】



ステップ1: [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 – [(S) – (5-クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} メタノン及び [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 – [(R) – (5-クロロ-2-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル] – 2-チエニル} メタノン。

40

3-ブロモ-1-クロロ-4-フルオロベンゼン (69.0 uL, 0.57 mmol) 含有THF (5.00 mL) 溶液に、0°Cで、2Mイソプロピルマグネシウムクロリド含有Et₂O (0.31 mL, 0.62 mmol) を滴下添加し、その混合物を0°Cで1時

50

間にわたって攪拌し、次いで、室温に終夜加温した。この混合物を、 -40°C でInt-270 (185 mg, 0.28 mmol) 含有THF (8.0 mL) 溶液に滴下添加し、反応物を30分間にわたって同じ温度で攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl の添加によってクエンチし、EtOAc ($\times 2$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は20%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物0.14 g (63%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 782.2$ (M+H)

【0770】

ステップ2: {5-クロロ-4-[(S)-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン及び{5-クロロ-4-[(R)-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

10

ステップ1の生成物 (0.15 g, 0.20 mmol) 含有EtOH (2.0 mL) 溶液に、1% HCl 含有EtOH溶液15 mLを添加し、反応物を 4°C で終夜放置した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチし、EtOAc ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製標題化合物0.12 g (91%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 668.6$ (M+H)

20

【0771】

ステップ3: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(S)-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(R)-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート。

ステップ2の生成物 (120 mg, 0.18 mmol) 含有DMF (0.85 mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (25.7 mg, 0.22 mmol) を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。その混合物に、6M HCl (1.5 mL) を添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチし、EtOAc ($\times 2$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物23 mg (21%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 3H), 2.60 – 2.44 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.52 – 1.33 (m, 1H)。LCMS (FA): $m/z = 591.1$ (M+H)。

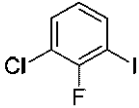
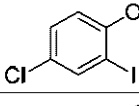
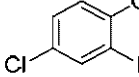
30

40

【0772】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

【表 5 1】

ステップ 1 のハロゲン 化試薬	化合物番号
	I-40
	I-63
	I-149

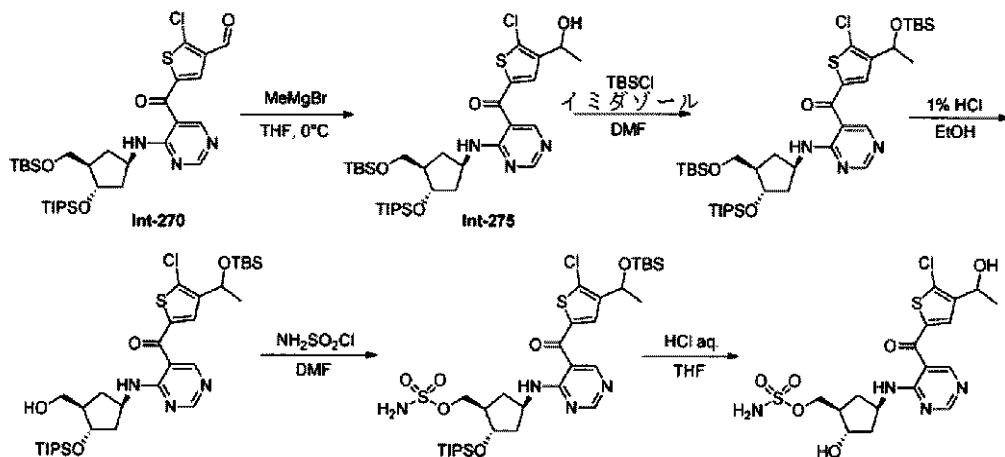
10

【0773】

実施例 150: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト及び [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト I-226

20

【化 2 1 6】



30

ステップ 1: [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 - [(S) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} メタノン及び [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2-チエニル} メタノン Int-275。

40

Int-270 (881 mg、1.35 mmol) を THF (15.0 mL) 中に溶解させた。その混合物を 0℃ に冷却し、3.0 M の臭化メチルマグネシウムを滴下添加した。次いで、その混合物を 0℃ で 30 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (×3) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO (溶離液は 50% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化

50

合物を黄色の泡（収量 525 mg）として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.80（s, 1H）, 8.66（s, 1H）, 8.50（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 7.56（s, 1H）, 5.12 – 5.03（m, 1H）, 4.88 – 4.74（m, 1H）, 4.34 – 4.26（m, 1H）, 3.65 – 3.52（m, 2H）, 2.49 – 2.37（m, 1H）, 2.24 – 2.09（m, 2H）, 2.01（d, J = 3.5 Hz, 1H）, 1.76 – 1.65（m, 1H）, 1.50（d, J = 6.5 Hz, 3H）, 1.32 – 1.19（m, 1H）, 1.07（s, 21H）, 0.89（d, J = 0.6 Hz, 9H）, 0.04（s, 6H）。

10

【0774】

ステップ2：{4-[(S)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン及び{4-[(R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

ステップ1の生成物（525 mg、0.79 mmol）含有DMF（5.0 mL）溶液に、1H-イミダゾール（160 mg、2.36 mmol）、N,N-ジメチルアミノピリジン（9.59 mg、78.5 μ mol）、及びTBSCl（148 mg、0.98 mmol）を添加し、反応物を終夜室温で攪拌した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を10% LiCl水溶液（ $\times 3$ ）、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~10%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を黄色の油（収量 556 mg）として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.78（s, 1H）, 8.67（s, 1H）, 8.55（d, J = 7.3 Hz, 1H）, 7.53（s, 1H）, 4.98（q, J = 6.3 Hz, 1H）, 4.80（q, J = 8.1 Hz, 1H）, 4.30（s, 1H）, 3.66 – 3.51（m, 2H）, 2.50 – 2.38（m, 1H）, 2.24 – 2.08（m, 2H）, 1.79 – 1.65（m, 1H）, 1.39（d, J = 6.3 Hz, 3H）, 1.34 – 1.20（m, 1H）, 1.07（s, 21H）, 0.88（d, J = 2.5 Hz, 18H）, 0.10 – -0.03（m, 12H）。

20

30

【0775】

ステップ3：{4-[(S)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン及び{4-[(R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

40

ステップ2の生成物（556 mg、0.71 mmol）含有EtOH（15.0 mL）溶液に、室温で1% HCl含有EtOH（20.0 mL、2.42 mmol）を添加し、その混合物を4℃で24時間にわたって放置した。反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶

50

離液は20%～50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物を薄黄色の泡(収量244mg)として得た。LCMS (FA): $m/z = 668.3$ (M+1)

【0776】

ステップ4: {(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(4-{(1S)-1-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)エチル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファマト及び{(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(4-{(1R)-1-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)エチル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファマト。

10

DMF (5.0mL)中の、ステップ3からの生成物(244mg、0.37mmol)の溶液を0℃でアルゴン雰囲気下で冷却した。クロロスルホンアミド(63.2mg、0.55mmol)を添加し、反応物を20分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃及び水の添加によってクエンチした。反応物をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層を水中の10%LiCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液はヘキサン中の10%～30%のEtOAc)によって精製して、標題化合物210mg(77%)を薄黄色の泡として得た。LCMS (FA): $m/z = 747.3$ (M+1)。

20

【0777】

ステップ5: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(5-クロロ-4-{(1S)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト及び[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(5-クロロ-4-{(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト。

ステップ5の生成物含有THF(5.00mL、61.6mmol)溶液に、室温で4.0MのHCl(4.00mL、16.0mmol)を添加し、その混合物を終夜攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕した。沈澱物を、真空濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物134mg(99%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.99 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 4H)。LCMS (FA): $m/z = 477.1$ (M+1)。

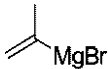
30

【0778】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ1において使用する列挙されている出発物質から開始して調製した:

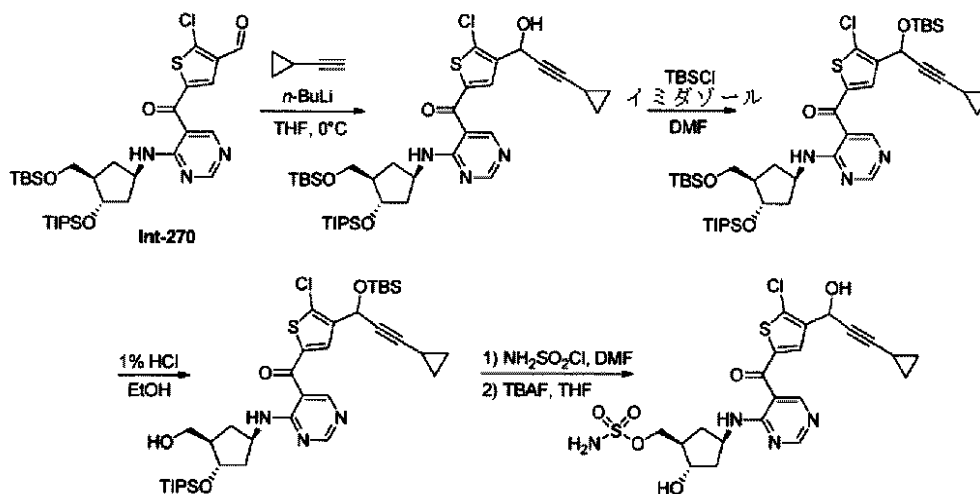
40

【表 5 2】

ステップ 1 の グリ ニ ャ ール 試 薬	化合物番号
	I - 1 4 1

実施例 151: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1S) - 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト及び [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(1R) - 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト。I - 150

【化 2 17】



ステップ1: [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} メチル) - 4 - [(トリスプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 - [(1S) - 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] - 2-チエニル} メタノン及び [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} メチル) - 4 - [(トリスプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {5-クロロ-4 - [(1R) - 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] - 2-チエニル} メタノン。

シクロプロピルアセチレン (0.20 mL、2.41 mmol) 含有 THF (5.00 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下で -78°C で冷却した。その溶液に、2.5 M の n-BuLi 含有ヘキサン (1.00 mL、2.50 mmol) を滴下添加し、その溶液を 30 分間にわたって攪拌した。この混合物を、-78°C、アルゴン雰囲気下で Int-270 (511 mg、0.78 mmol) 含有 THF (9.0 mL) 溶液に添加し、反応物を 5 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 10 mL でクエンチし、室温に加温した。反応物を Et₂O (×2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 20% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物を黄色の泡 (収量 373 mg) として得た。LCMS (FA): m/z = 718.4

(M+1)。

【0779】

ステップ2: {4-[(1S)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シクロプロピルプロパン-2-イン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({ (1R, 3R, 4S)-3-({ [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン及び{4-[(1R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シクロプロピルプロパン-2-イン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({ (1R, 3R, 4S)-3-({ [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

10

ステップ1の生成物(377mg、0.53mmol)含有DMF(3.34mL)溶液に、1H-イミダゾール(107mg、1.57mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン(6.41mg、52.5 μ mol)、及びTBSCl(98.8mg、0.66mmol)を添加した。反応物を終夜、室温で攪拌し、次いで、飽和NH₄Clでクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を10%LiCl水溶液($\times$ 3)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は10%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物を黄色の油(収量311mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (d, J = 2.7 Hz, 18H), 0.81 - 0.65 (m, 4H), 0.14 (d, J = 16.8 Hz, 6H), 0.04 (s, 6H)。

20

【0780】

30

ステップ3: {4-[(1S)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シクロプロピルプロパン-2-イン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({ (1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン及び{4-[(1R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-シクロプロピルプロパン-2-イン-1-イル]-5-クロロ-2-チエニル}[4-({ (1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

ステップ2の生成物(311mg、0.37mmol)含有EtOH(8.0mL)溶液に、室温で1%HCl含有EtOH(10.5mL、1.27mmol)を添加し、その混合物を4℃で24時間にわたって放置した。反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は25%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物を薄黄色の泡(収量179mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.11 (s,

40

50

2.1 H), 0.91 (s, 9H), 0.84 – 0.75 (m, 2H), 0.68 – 0.56 (m, 2H), 0.16 (d, J = 18.5 Hz, 6H)。

【0781】

ステップ4: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({5-クロロ-4 – [(1S) – 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({5-クロロ-4 – [(1R) – 3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

10

ステップ3の生成物 (179 mg、0.25 mmol) 含有DMF (3.0 mL) 溶液を0℃に冷却し、それに、トリエチルアミン (0.25 mL、1.79 mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (0.16 g、1.39 mmol) を添加した。反応物を0℃で30分間にわたって攪拌し、次いで、その混合物を室温に加温した。3時間後に、反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、その混合物をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、10% LiCl水溶液 (×3)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。残渣をTHF (2.0 mL) で希釈し、次いで、室温でTBAF水和物 (93.7 mg、0.34 mmol) 含有THF (0.75 mL) 溶液に添加し、その混合物を4時間にわたって攪拌した。反応物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は5% MeOH含有DCM) によって精製して、標題化合物を薄オレンジ色の非晶質固体 (収量57 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 0.82 – 0.76 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H)。LCMS: (FA) M+1 527.1

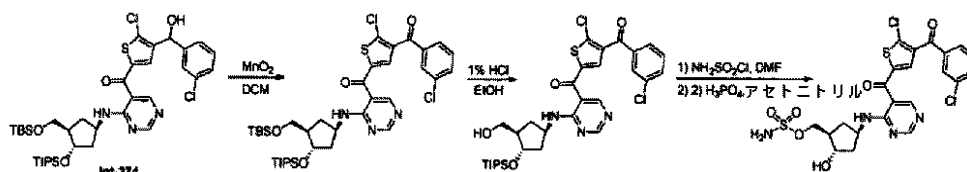
20

30

【0782】

実施例152: {(1R, 2S, 4R) – 4 – [(5 – { [5-クロロ-4 – (3-クロロベンゾイル) – 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] – 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート I-207

【化218】



40

ステップ1: 4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] [5-クロロ-4 – (3-クロロベンゾイル) – 2-チエニル] メタノン。

Int-274 (251 mg、0.33 mmol) 含有DCM (5 mL) 溶液に、室温でMnO₂ (280 mg、3.3 mmol) を添加し、その混合物を16時間にわたって

50

攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、DCMで、続いて、EtOAcで洗浄して、標題化合物 235mg (94%) を得た。LCMS (FA): m/z = 762.7 (M+1)。

【0783】

ステップ2: [5-クロロ-4-(3-クロロベンゾイル)-2-チエニル] [4-({ (1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

[4-({ (1R, 3R, 4S)-3-({ [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] [5-クロロ-4-(3-クロロベンゾイル)-2-チエニル]メタノン (230mg, 0.30mmol) 含有 EtOH (2mL) 溶液に、0℃で1% HCl 含有 EtOH (8.74mL, 1.05mmol) を添加し、その混合物を1時間にわたって0℃で攪拌し、次いで、冷蔵庫内で終夜保持した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (5mL) の添加によってクエンチし、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、EtOAc (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~45%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 160mg (82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.07 (s, 21H)。

【0784】

ステップ3: { (1R, 2S, 4R)-4-[(5-{ [5-クロロ-4-(3-クロロベンゾイル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ]-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} メチルスルファマート。

[5-クロロ-4-(3-クロロベンゾイル)-2-チエニル] [4-({ (1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン (150mg, 0.23mmol) 含有 DMF (3mL) 溶液に、0℃でクロロスルホンアミド (53.4mg, 0.46mmol) を添加し、反応物を10分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (7mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この残渣を精製せずに、次のステップにおいて使用した。LCMS (FA): m/z = 727.1 (M+1)。

【0785】

ステップ4: { (1R, 2S, 4R)-4-[(5-{ [5-クロロ-4-(3-クロロベンゾイル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート。

50mL 丸底フラスコに、{ (1R, 2S, 4R)-4-[(5-{ [5-クロロ-4-(3-クロロベンゾイル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ]-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} メチルスルファマート (170mg, 0.23mmol) 及び CH₃CN (1mL) を装入した。0℃でリン酸 (1mL) を添加し、室温で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を1M Na₂CO₃ (5mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (51mg, 38%) を得た。¹H NMR (4

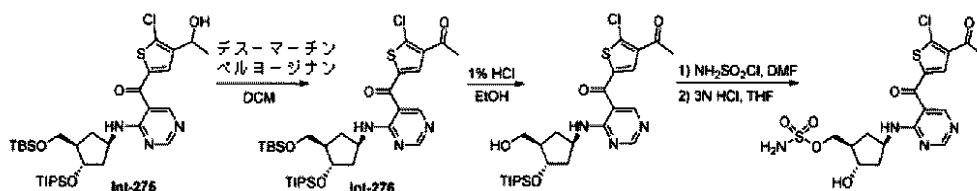
00 MHz, メタノール- d_4) δ 8.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 1H)

【0786】

実施例153: [(1R, 2S, 4R) – 4 – ({ 5 – [(4 – アセチル – 5 – クロロ – 2 – チエニル) カルボニル] ピリミジン – 4 – イル } アミノ) – 2 – ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト I – 242

10

【化219】



ステップ1: 1 – (5 – { [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン – 5 – イル] カルボニル } – 2 – クロロ – 3 – チエニル) エタノン Int – 276。

20

100 mL 丸底フラスコに、窒素下で Int – 275 (0.11 g、0.16 mmol) 及び DCM (2.0 mL) を装入した。その溶液に、デスマーチンペルヨージナン (0.11 g、0.25 mmol) を一度に添加し、反応物を5分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れ、DCM ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣にISCOクロマトグラフィー (溶離液は15%のEtOAc含有ヘキサン) を行い、標題化合物を黄色の非晶質固体 (収量101 mg) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.88 – 4.74 (m, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.33 – 1.20 (m, 1H), 1.07 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

30

【0787】

ステップ2: 1 – (2 – クロロ – 5 – { [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン – 5 – イル] カルボニル } – 3 – チエニル) エタノン。

40

1 – (5 – { [4 – ({ (1R, 3R, 4S) – 3 – ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン – 5 – イル] カルボニル } – 2 – クロロ – 3 – チエニル) エタノン (101 mg、0.15 mmol) 含有エタノール (3.0 mL) 溶液に、室温で1% HCl 含有 EtOH (3.59 mL、0.43 mmol) を添加し、その混合物を4℃で終夜放置した。反応物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、水及びEtOAcで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は40% ~ 70% のEtOAc含有DCM) によって精製して、標題化合物を暗黄色の残渣 (収量70 mg) として得た。LCM

50

S (FA) : $m/z = 552.2$ (M+1)

【0788】

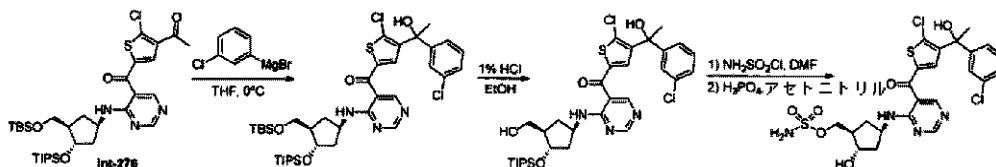
ステップ3: [(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ 5 - [(4 - アセチル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

アルゴン雰囲気下で0℃で冷却した1 - (2 - クロロ - 5 - { [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] カルボニル } - 3 - チエニル) エタノン (70mg, 0.13mmol) DMF (3.0mL) 溶液に、クロロスルホンアミド (21.9mg, 0.19mmol) を添加した。反応物を20分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、水を添加した。その混合物をEtOAc (× 3) で抽出した。合わせた有機層を水中の10% LiCl (× 3) 、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は50%のEtOAc含有DCM) によって精製して、スルファマート生成物を黄色の泡として得た。化合物をTHF (2.0mL) で希釈し、室温で4.0MのHCl水 (1.50mL, 6.00mmol) を添加し、反応物を終夜攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAc (× 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は5% MeOH含有DCM) によって精製して、標題化合物を薄黄色の泡 (収量54mg) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H) ; LCMS : (FA) M+1 475.1

【0789】

実施例154: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(1R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。I - 102

【化220】



ステップ1: [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] { 5 - クロロ - 4 - [(1S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } メタノン及び [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] { 5 - クロロ - 4 - [(1R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - チエニル } メタノン。

凝縮器を備えた丸底フラスコに、Int - 276 (150mg, 0.22mmol) を

装入し、アルゴンでパージした。その反応容器に、THF (2.10 mL) を添加し、その溶液を 0℃ に冷却した。その溶液に、0.5 M の 3-クロロフェニルマグネシウムブロミド含有 THF (2.93 mL、1.46 mmol) を 10 分かけて滴下添加し、その混合物を 0℃ で 1 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~50% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題生成物 113 mg (64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 3H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.06 (s, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

【0790】

ステップ 2: {5-クロロ-4-[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン及び {5-クロロ-4-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

ステップ 1 の生成物混合物 (113 mg、0.15 mmol) 含有 EtOH (0.9 mL) 溶液に、0℃ で 1% HCl 含有 EtOH (4.20 mL、0.51 mmol) を添加し、反応物を 1 時間にわたって 0℃ で攪拌し、次いで、冷蔵庫内で終夜保持した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (6 mL) 溶液の添加によってクエンチし、真空中で濃縮し、水を添加し、EtOAc (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を精製せずに、次のステップにおいて使用した。LCMS (FA): m/z = 664.2 (M+1)。

【0791】

ステップ 3: {(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファマート及び {(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファマート。

0℃ でステップ 2 の生成物混合物 (91 mg、0.14 mmol) 含有 DMF (1 mL) 溶液に、クロロスルホンアミド (31.6 mg、0.27 mmol) を添加し、反応物を 10 分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (5 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を精製せずに、次のステップにおいて使用した。LCMS (FA): m/z = 743.4 (M+1)。

【0792】

ステップ 4: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン

10

20

30

40

50

ー４－イル} アミノ} ー２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

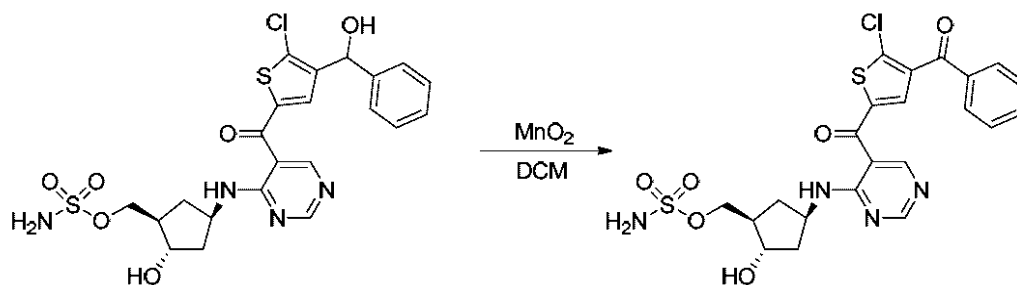
５０ｍＬ丸底フラスコに、ステップ３の生成物混合物（１００ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＣＨ_３ＣＮ（１ｍＬ）を装入した。その溶液に、０℃でリン酸（１ｍＬ）を添加し、反応物を１時間にわたって攪拌した。反応混合物を１Ｍ Ｎａ_２ＣＯ_３（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ_２ＳＯ_４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（７ｍｇ、９％）を得た。¹H NMR（４００ MHz, メタノール-d₄） δ ８．７８（s, 1H), ８．６１（s, 1H), ７．７７（s, 1H), ７．４６（s, 1H), ７．４０－７．１８（m, 3H), ４．８３－４．７３（m, 1H), ４．３０－４．０６（m, 3H), ２．５８－２．４３（m, 1H), ２．２７（s, 1H), ２．２０－２．１１（m, 1H), １．９５（s, 3H), １．９６－１．８５（m, 1H), １．５６－１．４６（m, 1H）。

10

【０７９３】

実施例１５５： [(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ 5 - [(4 - ベンゾイル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I - 215

【化２２１】



20

ステップ１： [(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ 5 - [(4 - ベンゾイル - 5 - クロロ - 2 - チエニル) カルボニル] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

I - 56（１２．０ｍｇ、２２．３μｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液に、室温でＭｎＯ_２（１９．４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＴＬＣによってモニターした。反応物を、セライトのパッドで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物（収量２ｍｇ）を得た。¹H NMR（４００ MHz, MeOD） δ ８．８１（s, 1H), ８．５９（s, 1H), ７．９１－７．８４（m, 2H), ７．７４－７．６５（m, 2H), ７．６０－７．５２（m, 2H), ４．８７－４．７６（m, 1H), ４．２４－４．１２（m, 3H), ２．５６－２．４５（m, 1H), ２．３３－２．１０（m, 2H), １．９８－１．８６（m, 1H), １．５２－１．３９（m, 1H）。LCMS: (FA) M+1 537.4

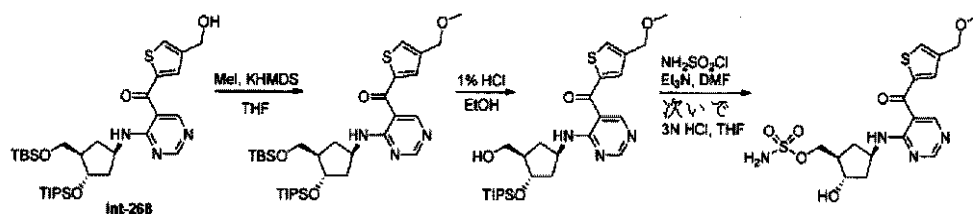
30

40

【０７９４】

実施例１５６： { (1R, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - { [4 - (メトキシメチル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマート I - 217

【化 2 2 2】



ステップ1：[4-（{（1R，3R，4S）-3-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][4-（メトキシメチル）-2-チエニル]メタノン。

10

Int-268（0.50g、0.81mmol）含有THF（33mL）溶液を0℃に冷却した。その溶液に、MeI（0.25mL、4.03mmol）を添加し、続いて、1.0Mのカリウムビス（トリメチルシリル）アミド含有THF（0.81mL、0.81mmol）を滴下添加した。反応混合物を0℃で1時間にわたって攪拌した。反応物を、水の添加によってクエンチし、その混合物をエーテル（3×）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を（収量0.23g）として得た。LCMS（FA）： m/z = 635.1（M+H）

20

【0795】

ステップ2：[4-（{（1R，3R，4S）-3-（ヒドロキシメチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][4-（メトキシメチル）-2-チエニル]メタノン。

[4-（{（1R，3R，4S）-3-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ}メチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][4-（メトキシメチル）-2-チエニル]メタノン（0.22g、0.35mmol）含有EtOH（8.7mL）溶液に、室温で1%HCl含有EtOH（8.8mL、1.0mmol）を添加した。その溶液を密閉し、冷蔵庫内に19時間にわたって入れた。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチした。残渣に水を添加し、EtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を（収量0.16g）として得た。LCMS（FA）： m/z = 520.3（M+H）

30

【0796】

ステップ3：{（1R，2S，4R）-2-ヒドロキシ-4-[(5-{[4-（メトキシメチル）-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマト。

[4-（{（1R，3R，4S）-3-（ヒドロキシメチル）-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル][4-（メトキシメチル）-2-チエニル]メタノン（0.16g、0.31mmol）含有DMF（4.2mL）溶液に、トリエチルアミン（0.13mL、0.92mmol）及びクロロスルホンアミド（88.9mg、0.77mmol）を添加し、反応物を45分間にわたって室温で攪拌した。反応混合物に、EtOH（1mL）及びTHF（1mL）を添加し、続いて、3.0MのHCl水（2.57mL、7.70mmol）を添加した。その混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。反応物を、pH10まで3N NaOHを添加することによってクエンチし、その混合物を水とEtOAcに分液した。有機層を分離し、水層をw/EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、DCM/MeOH勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行い、標題化合物（収量87mg）を得た。¹H NMR（400 MHz

40

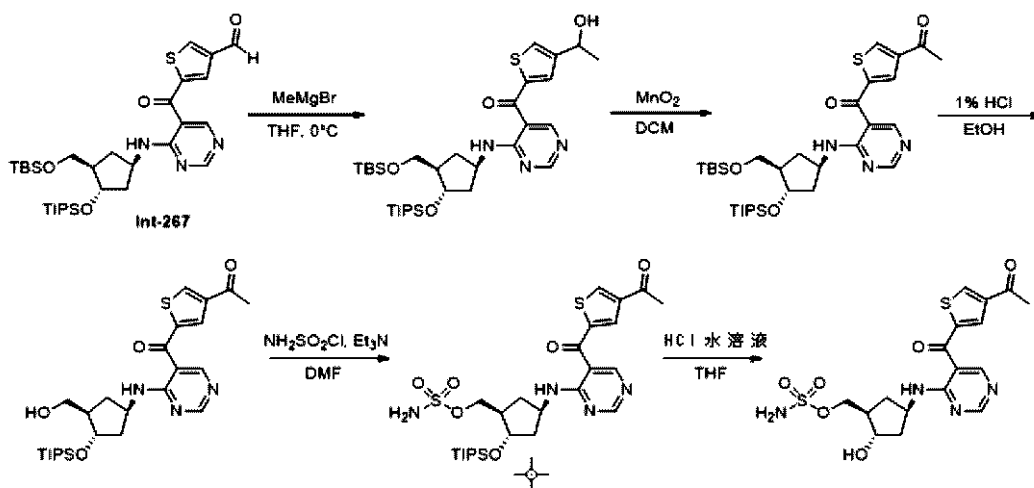
50

z, メタノール- d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 – 4.14 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (dt, $J = 13.8$, 7.7 Hz, 1H), 2.29 (tq, $J = 11.4$, 5.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, $J = 12.5$, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.45 (dt, $J = 13.0$, 9.1 Hz, 1H)。LCMS (FA): $m/z = 443.5$ (M+H)

【0797】

実施例157: [(1R, 2S, 4R) – 4 – ({ 5 – [(4 – アセチル – 2 – チエニル) カルボニル] ピリミジン – 4 – イル } アミノ) – 2 – ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I – 229

【化223】



ステップ1: [4 – ({ (1 R, 3 R, 4 S) – 3 – ({ [t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン – 5 – イル] { 4 – [(1 S) – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – チエニル } メタノン及び [4 – ({ (1 R, 3 R, 4 S) – 3 – ({ [t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン – 5 – イル] { 4 – [(1 R) – 1 – ヒドロキシエチル] – 2 – チエニル } メタノン。

Int – 267 (167 mg、0.27 mmol) 含有 THF (8.0 mL) 溶液を – 40 °C に冷却し、シリンジを介して 3.0 M の臭化メチルマグネシウム含有 Et₂O (0.18 mL、0.54 mmol) を滴下添加した。反応物を 10 分間にわたって – 40 °C で攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl の添加によってクエンチし、EtOAc (× 3) で抽出した。合わせた有機層を水で、続いて、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 60 % の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 91 mg (53 %) を得た。LCMS (FA): $m/z = 634.4$ (M+H)。

【0798】

ステップ2: 1 – (5 – { [4 – ({ (1 R, 3 R, 4 S) – 3 – ({ [t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン – 5 – イル] カルボニル } – 3 – チエニル) エタノン。

[4 – ({ (1 R, 3 R, 4 S) – 3 – ({ [t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) – 4 – [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ

10

20

30

40

50

）ピリミジン-5-イル] {4-[(1S及び1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル} メタノン (91mg、0.14mmol) 含有DCM (20.0mL) 溶液に、 MnO_2 (187mg、2.15mmol) を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗製生成物 87mg (96%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 632.4$ (M+H)。

【0799】

ステップ3: 1-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-3-チエニル)エタノン。

1-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-3-チエニル)エタノン (87mg、0.14mmol) 含有EtOH (2.0mL) 溶液に、1% HCl 含有EtOH 溶液 (10mL) を添加し、反応物を終夜冷蔵庫に入れた。反応物を飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物 68mg (95%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 519.2$ (M+H)。

【0800】

ステップ4: [(1R, 2S, 4R)-4-({5-[(4-アセチル-2-チエニル)カルボニル]ピリミジン-4-イル}アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート。

1-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-3-チエニル)エタノン (22mg、0.04mmol) 含有DMF (0.19mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (5.79mg、0.05mmol) を添加し、反応物を1時間にわたって撹拌した。その混合物に、6M HCl (3mL) を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。生じた混合物を、飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチし、EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物 18mg (87%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H)。LCMS (FA): $m/z = 441.0$ (M+H)。

【0801】

実施例158: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-クロロピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び[(1R, 2S, 4R)-4-({[5-({4-[(R)-(6-クロロピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート I-29

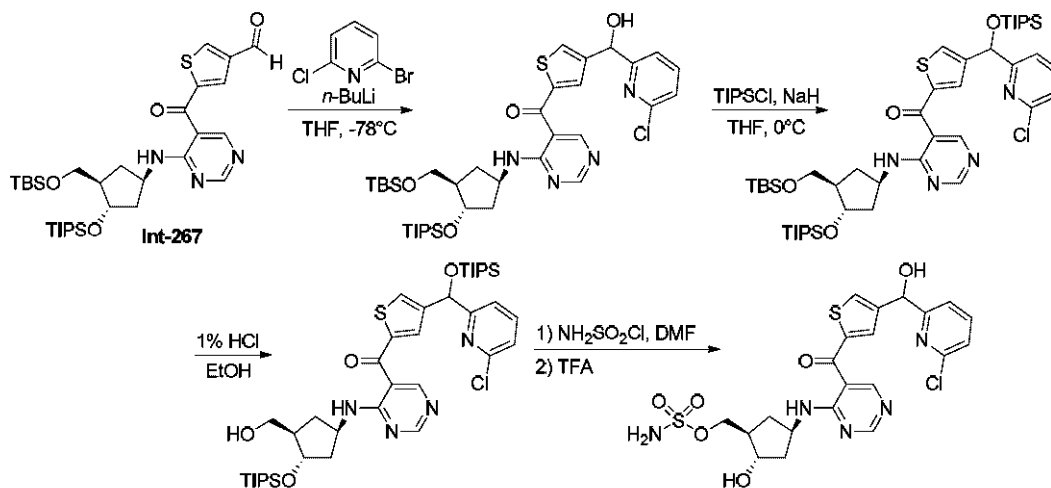
10

20

30

40

【化 2 2 4】



10

ステップ1：[4-（{（1R，3R，4S）-3-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル}アミノ）ピリミジン-5-イル] {4-〔（S）-（6-クロロピリジン-2-イル）（ヒドロキシ）メチル〕-2-チエニル}メタノン及び[4-（{（1R，3R，4S）-3-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル}アミノ）ピリミジン-5-イル] {4-〔（R）-（6-クロロピリジン-2-イル）（ヒドロキシ）メチル〕-2-チエニル}メタノン。

20

2-ブromo-6-クロロピリジン（339mg、1.76mmol）含有THF（40.0mL）溶液を-78℃に冷却した。この溶液に、-78℃でシリンジを介して2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン（0.81mL、2.03mmol）を滴下添加し、3分間にわたって攪拌した。その溶液を、液体窒素及びヘキサン浴中で-100℃に冷却した。その混合物に、Int-267（838mg、1.36mmol）含有THF（3mL）溶液を添加し、反応物を-78℃に加熱し、30分間にわたって攪拌した。反応混合物を水40mLに注ぎ入れ、その混合物をDCM（50mL×2）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～50%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物308mg（31%）を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.75（s，1H），8.66 - 8.56（m，2H），7.71 - 7.61（m，2H），7.55（d，J = 1.2 Hz，1H），7.30 - 7.21（m，2H），5.85（s，1H），4.85 - 4.72（m，1H），4.66（s，1H），4.33 - 4.25（m，1H），3.60（dd，J = 10.1，5.4 Hz，1H），3.54（dd，J = 10.1，5.8 Hz，1H），2.42（dt，J = 14.2，7.9 Hz，1H），2.23 - 2.08（m，2H），1.69（tdd，J = 12.9，5.9，2.0 Hz，1H），1.26 - 1.19（m，1H），1.06（s，21H），0.87（d，J = 0.8 Hz，9H），0.02及び0.02（それぞれs，それぞれ3H）。

30

40

【0802】

ステップ2：[4-（{（1R，3R，4S）-3-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル}アミノ）ピリミジン-5-イル]（4-〔（S）-（6-クロロピリジン-2-イル）〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕メチル〕-2-チエニル）メタノン及び[4-（{（1R，3R，4S）-3-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル}アミノ）ピリミジン-5-イル]（4-〔（R）-（6-クロロピリジン-2-イル）〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕メチル〕-2-チエニル）メタノン。

50

メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] (4 - {(R) - (6-クロロピリジン-2-イル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} - 2-チエニル) メタノン。

ステップ1の生成物混合物(302mg、0.41mmol)含THF(20.0mL、246mmol)溶液に、60%水素化ナトリウム含有鉱油(39.6mg、1.65mmol)を添加した。反応物を60℃で30分間にわたって攪拌した。その混合物に、TIPSCl(239mg、1.24mmol)を添加し、その混合物を60℃で2時間にわたって攪拌した。その溶液を飽和NH₄Cl溶液30mLに注ぎ入れ、次いで、EtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~25%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物301mg(82%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.71(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.61(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.63(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.11(m, 1H), 5.96(s, 1H), 4.76(h, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.20(m, 1H), 3.60 - 3.46(m, 2H), 2.47 - 2.32(m, 1H), 2.14(m, 2H), 1.71 - 1.62(m, 1H), 1.41(s, 1H), 1.03(m, 4H), 0.85(d, J = 4.3 Hz, 9H), 0.00(s, 6H)。

【0803】

ステップ3: (4 - {(S) - (6-クロロピリジン-2-イル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} - 2-チエニル) [4 - {(1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン及び(4 - {(R) - (6-クロロピリジン-2-イル) [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル} - 2-チエニル) [4 - {(1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

ステップ2からの生成物混合物(302mg、0.34mmol)を含む1% HCl 含有EtOH中の溶液20mL溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。その混合物を飽和NaHCO₃溶液40mLに注ぎ入れ、次いで、DCM(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物162mg(62%)を得た。

【0804】

ステップ4: [(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - {(4 - [(S) - (6-クロロピリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト及び[(1R, 2S, 4R) - 4 - {[5 - {(4 - [(R) - (6-クロロピリジン-2-イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト。

ステップ3の生成物混合物(220mg、0.28mmol)のDMF(6.0mL)溶液に、室温で攪拌しながら30分間にわたってクロロスルホンアミド(98.4mg、0.85mmol)を添加した。反応混合物を水25mL及び飽和NaHCO₃25mLの溶液に注ぎ入れた。生じた混合物をEtOAc(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をTFA(16.0mL、208mmol)及び水(4.0mL、222mmol)の溶液中に溶解させ、その混合物を80℃で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をMeOH15mL中に溶解させた。N, N-ジイソプロピルエチルアミン1mLを添加して、その溶液を中和した。生じた混合

10

20

30

40

50

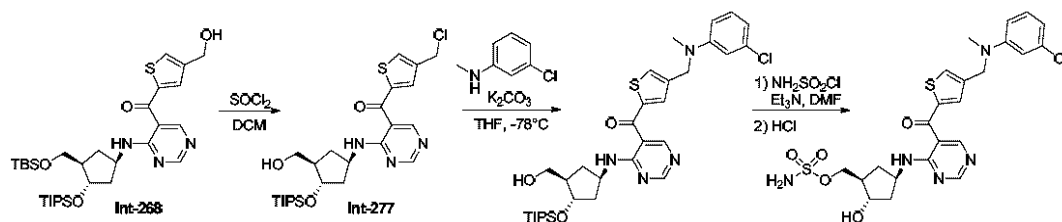
物を水40m lに注ぎ入れ、次いで、EtOAc(40m L×2)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~25%MeOH含有EtOAc)によって精製して、標題化合物79.5mg(52%)を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.73(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.89-7.80(m, 2H), 7.71(d, J=1.3 Hz, 1H), 7.62(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35(d, J=7.9 Hz, 1H), 5.86(s, 1H), 4.86-4.75(m, 1H), 4.25-4.14(m, 3H), 2.52(m, 1H), 2.28(m, 1H), 2.22-2.12(m, 1H), 1.98-1.88(m, 1H), 1.43(m, 1H)。

10

【0805】

実施例159: [(1R, 2S, 4R)-4-(5-[(4-[(3-クロロフェニル)(メチル)アミノ]メチル]-2-チエニル)カルボニル]ピリミジン-4-イル}アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト I-138

【化225】



20

ステップ1: [4-(クロロメチル)-2-チエニル][4-(5-[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン Int-277。

Int-268(3.00g、4.84mmol)含有DCM(136mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.35mL、4.84mmol)を添加し、反応物を0℃で1時間にわたって攪拌し、次いで、冷蔵庫内に終夜置いた。その混合物を真空中で濃縮した後に、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は10%MeOH含有DCM)によって精製して、標題化合物1.60g(63%)を得た。LCMS(FA): m/z=526.1(M+H)。

30

【0806】

ステップ2: (4-[(3-クロロフェニル)(メチル)アミノ]メチル)-2-チエニル[4-(5-[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

マイクロ波反応管に、[4-(クロロメチル)-2-チエニル][4-(5-[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン(0.18g、0.34mmol)、N-メチル-N-(3-クロロフェニル)エタニミン(194mg、1.37mmol)、K₂CO₃(474mg、3.43mmol)、及びDMF(6.00mL)を装入した。生じた混合物を100℃で5時間にわたって攪拌した。室温に冷却した後に、その混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAcで希釈した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は50%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物0.10g(46%)を得た。LCMS(FA): m/z=629.6(M+H)。

40

【0807】

ステップ3: [(1R, 2S, 4R)-4-(5-[(4-[(3-クロロフェニル)(メチル)アミノ]メチル]-2-チエニル)カルボニル]ピリミジン-4-イル}アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト。

50

(4- { [(3-クロロフェニル) (メチル) アミノ] メチル} -2-チエニル) [4- ({ (1R, 3R, 4S) -3- (ヒドロキシメチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン (0.10g、0.16mmol) 含有DMF (1.9mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (26.6μL、0.19mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (36.7mg、0.32mmol) を添加し、その混合物を15分間にわたって攪拌した。その混合物に、6M HCl (2mL) を添加し、生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、その混合物をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物60mg (68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.29 - 4.11 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 552.1 (M+H)。

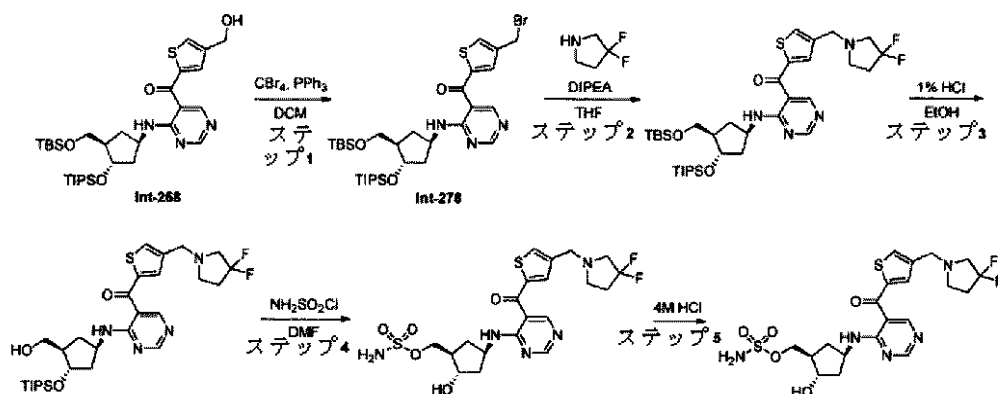
10

20

【0808】

実施例160: [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト I-228

【化226】



30

ステップ1: [4- (ブロモメチル) -2-チエニル] [4- ({ (1R, 3R, 4S) -3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン Int-278。

40

Int-268 (5.14g、8.29mmol) 及びCBr₄ (3.02g、9.12mmol) を、DCM (50.0mL) 中に溶解させ、次いで、この溶液に、0℃でPPh₃ (2.61g、9.95mmol) を添加した。反応物を1時間にわたって室温で攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~50%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、標題化合物 (収量4.92g) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.

50

4.8 (s, 2H), 4.30 (dt, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.44 (dt, $J = 13.5, 8.1$ Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.71 (ddd, $J = 12.9, 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 1.4$ Hz, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

【0809】

ステップ2: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] {4-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-2-チエニル}メタノン。

10

[4-(プロモメチル)-2-チエニル] [4-({(1R, 3R, 4S)-3-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン (170 mg、0.25 mmol) 含有 THF (10.0 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.00 mL、5.74 mmol) 及び 3, 3-ジフルオロピロリジンヒドロクロリド (357 mg、2.49 mmol) を添加した。反応物を 50℃で40時間にわたって攪拌した。その物質を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 30%~100% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物をオレンジ色の油 (収量 72 mg) として得た。LCMS (FA): $m/z = 710$ (M+1)

20

【0810】

ステップ3: {4-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

[4-({(1R, 3R, 4S)-3-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] {4-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-2-チエニル}メタノン (71.6 mg、0.10 mmol) 含有エタノール (2.0 mL) 溶液に、室温で 1% HCl 含有 EtOH (2.50 mL、0.30 mmol) を添加し、その混合物を 4℃で24時間にわたって放置した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、水及び EtOAc で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 50%~100% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物を薄黄色の油 (収量 41 mg) として得た。LCMS (FA): $m/z = 596.3$ (M+1)

30

【0811】

ステップ4: {(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}メチルスルファマート。

40

{4-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン (41 mg、69.0 μ mol)、DMF (2.0 mL)、及びクロロスルホンアミド (11.9 mg、0.10 mmol) を 50 mL 丸底フラスコ内で合わせ、室温で20分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチした。反応物を分液漏斗に移し、EtOAc 及び 10% LiCl 水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を 10% LiCl 溶液 (×2)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化

50

合物（収量 42 mg）を得た。LCMS（FA）： m/z = 674.2（M+1）

【0812】

ステップ5：〔（1R, 2S, 4R）-4-〔〔5-（〔4-〔（3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル）メチル〕-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2-ヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマト。

{（1R, 2S, 4R）-4-〔〔5-（〔4-〔（3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル）メチル〕-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル〕メチルスルファマト（41.8 mg、0.06 mmol）含有THF（1.50 mL）溶液に、室温で4.0 MのHCl含有水（1.00 mL、4.00 mmol）を添加し、その混合物を終夜攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、その混合物をEtOAc（×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%~10% MeOH/DCM）によって精製して、標題化合物を白色の泡（収量 27 mg）として得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD） δ 8.78（s, 1H）, 8.60（s, 1H）, 7.81（s, 1H）, 7.69（s, 1H）, 4.86 – 4.76（m, 1H）, 4.24 – 4.12（m, 3H）, 3.71（s, 2H）, 2.93（t, J = 13.1 Hz, 2H）, 2.79（t, J = 7.0 Hz, 2H）, 2.58 – 2.47（m, 1H）, 2.36 – 2.11（m, 4H）, 1.96 – 1.87（m, 1H）, 1.49 – 1.39（m, 1H）。LCMS（FA）： m/z = 518.1（M+1）。

【0813】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ2の適切なアミン、塩基、及び溶媒から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。ステップ5において使用する脱シリル化剤も列挙されている。

【表53-1】

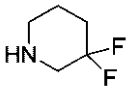
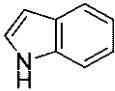
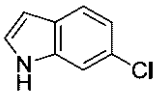
ステップ2のア	ステップ	化合物番

10

20

30

【表 5 3 - 2】

ミン、塩基、及び 溶媒	5 の脱シ リル化剤	号
 N, N - ジイソ プロピルエチル アミン THF	T B A F	I - 2 2 4
 K O H、DMF	T B A F	I - 1 1 4
 K ₂ C O ₃ 、DM F	H C I 水 溶液	I - 8 3
 C s ₂ C O ₃ 、T H F	H C I 水 溶液	I - 2 3 1

10

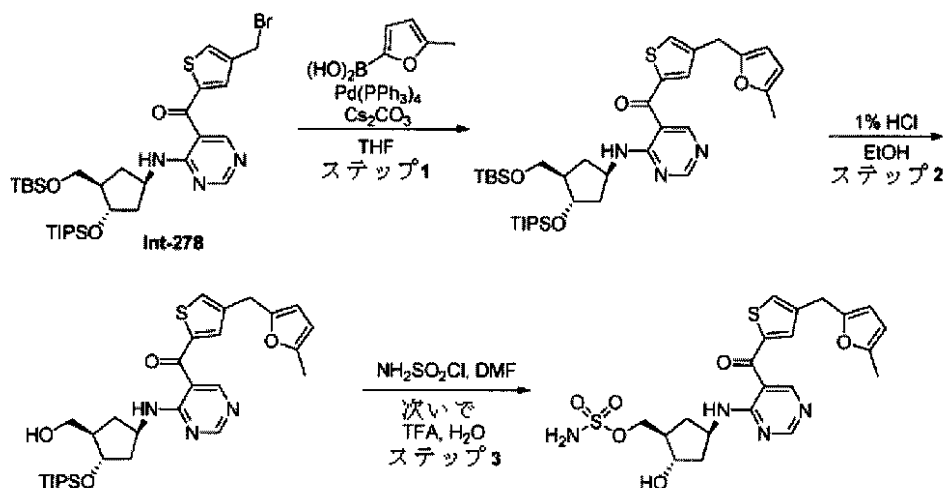
20

30

【0 8 1 4】

実施例 1 6 1 : [(1 R , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(5 -
 メチル - 2 - フリル) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル]
 アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマート I - 2 3 7

【化 2 2 7】



40

ステップ 1 : [4 - ({ (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル

50

シリル] オキシ} メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {4 - [(5-メチル-2-フリル) メチル] - 2-チエニル} メタノン。

Int-278 (213 mg、0.31 mmol) 及び5-メチルフラン-2-ボロン酸 (59.0 mg、0.47 mmol) を丸底フラスコ内でTHF (10.0 mL) 中に溶解させ、次いで、その溶液に、Cs₂CO₃ (305 mg、0.94 mmol) 及び水 (2.00 mL、111 mmol) を添加した。その混合物にPd(PPh₃)₄ (36.1 mg、0.03 mmol) を添加し、反応物を40℃で10時間にわたって攪拌した。反応物に水20 mLを添加し、次いで、EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物62.2 mg (29%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.76 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 2.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.84 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

【0815】

ステップ2: [4 - ({(1R, 3R, 4S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {4 - [(5-メチル-2-フリル) メチル] - 2-チエニル} メタノン。

[4 - ({(1R, 3R, 4S) - 3 - ({tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ} メチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {4 - [(5-メチル-2-フリル) メチル] - 2-チエニル} メタノン (62.1 mg、0.09 mmol) を含む1% HCl 含有EtOH溶液 (10 mL) の溶液を室温で1時間にわたって攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃ 25 mLに注ぎ入れた。その混合物をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~55%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物40.5 mg (78%) を得た。LCMS (FA): m/z = 571.3 (M+H)。

【0816】

ステップ3: [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4 - {[5 - ({4 - [(5-メチル-2-フリル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート。

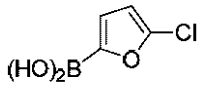
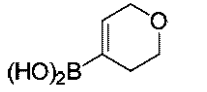
[4 - ({(1R, 3R, 4S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] {4 - [(5-メチル-2-フリル) メチル] - 2-チエニル} メタノン (40.5 mg、0.07 mmol) 含有DMF (3.0 mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (37.8 mg、0.33 mmol) を添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃ (50 mL) に注ぎ入れ、次いで、EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をTFA (14.0 mL) 及び水 (6.0 mL) の溶液中に溶解させ、その混合物を40℃で30分間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣に、MeOH (5 mL)、水 (25 mL)、及び飽和NaHCO₃ (25 mL) を添加した。その混合物をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~15% MeOH含有EtOAc) によって精製して、標題化合物3.2 mg

(9%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.82 (p, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)。LCMS (AA): $m/z = 493.2$ (M+H)。

【0817】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ1の適切なグリニャール試薬から出発して調製した。

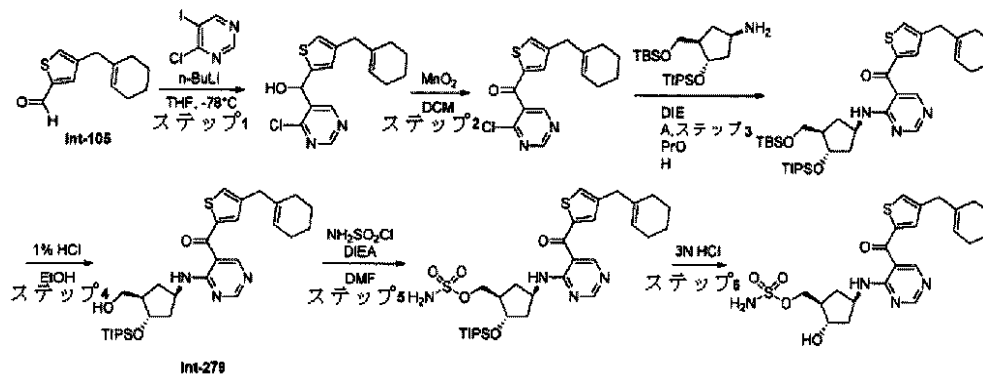
【表54】

ステップ1の ボロン酸	化合物番 号
	I-66
	I-196

【0818】

実施例162: {(1R, 2S, 4R)-4-[(5-{ [4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト I-140

【化228】



ステップ1: rac-(4-クロロピリミジン-5-イル) [4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] メタノール。

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で、アルデヒド Int-105 を使用して調製した。LCMS (FA): $m/z = 323.1$ (M+H)。

【0819】

ステップ2: (4-クロロピリミジン-5-イル) [4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] メタノン。

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。LCMS (FA): $m/z = 320.1$ (M+H)。

【0820】

ステップ3: [4-({ (1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} メチル)-4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル

ル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] メタノン。

(4-クロロピリミジン-5-イル) [4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] メタノン (0.15 g、0.47 mmol) 及び Int-260 (0.21 g、0.52 mmol) を、還流凝縮器を装着させた 250 mL 丸底フラスコ内で秤量した。この混合物に、i-PrOH (3.8 mL) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.94 mmol) を添加した。生じた混合物を 50 °C で 16 時間にわたって攪拌した。室温に冷却した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (収量 287 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.49 – 5.43 (m, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.49 (m, 4H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.10 – 1.02 (m, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

【0821】

ステップ4: [4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン Int-279。

[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] メタノン (0.27 g、0.39 mmol) 含有 EtOH (9.8 mL) 溶液に、室温で 1% HCl 含有 EtOH 溶液 (9.80 mL、1.18 mmol) を添加し、その溶液を密閉し、冷蔵庫内に終夜置いた。19 時間後に、反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチした。残渣に水を添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離する ISCO クロマトグラフィーを行い、標題化合物 (収量 208 mg) を得た。

【0822】

ステップ5: {(1R, 2S, 4R)-4-[(5-{[4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} メチルスルファマト。

[4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル)-2-チエニル] [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン (0.12 g、0.21 mmol) 含有 DMF (3.3 mL) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、0.51 mmol) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (91.2 mg、0.80 mmol) を添加し、その混合物を 4 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、その混合物を EtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を、MgSO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物 140 mg を得た。

【0823】

10

20

30

40

50

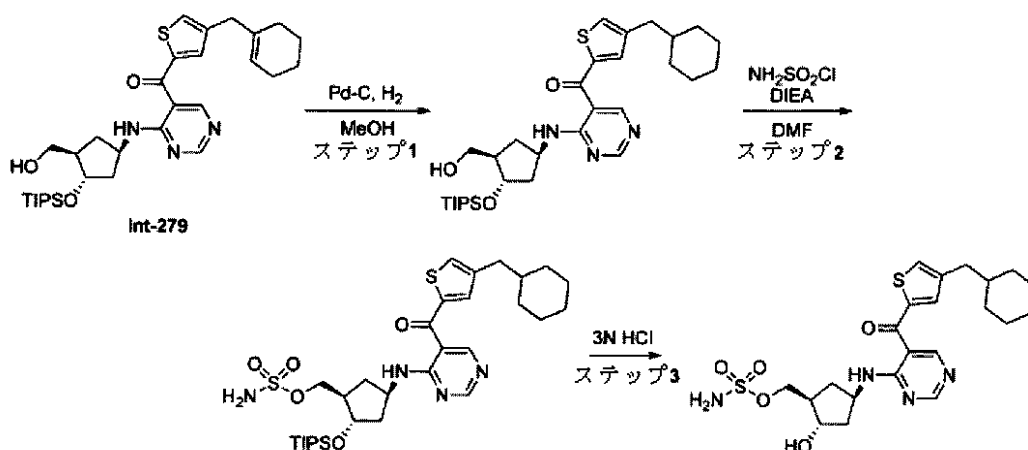
ステップ6：{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート。

粗製 { (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキサ-1-エン-1-イルメチル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファマート (0.14 g、0.22 mmol) 含有THF (6.8 mL) 溶液に、3.0 MのHCl (1.2 mL、3.6 mmol) を添加した。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで、反応物を7時間にわたって45℃に、次いで、1時間にわたって50℃に加熱した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物36 mgを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 4H), 1.28 (dt, J = 12.6, 9.3 Hz, 1H)。LCMS (FA): m/z = 493.4 (M+H)。

【0824】

実施例163：{ (1 R, 2 S, 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキシルメチル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート I-199

【化229】



ステップ1：[4 - (シクロヘキシルメチル) - 2-チエニル] [4 - ({ (1 R, 3 R, 4 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

Int-279 (80.0 mg、0.14 mmol) 含有MeOH (4 mL) 溶液に、20% Pd(OH)₂/炭素、水50% (30.0 mg、0.02 mmol) を添加し、反応物を4日間にわたって水素(バルーン)雰囲気下で攪拌した。反応物を、セライトのパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物60 mgを得た。LCMS (FA): m/z = 572.6 (M+H)。

【0825】

ステップ1: {(1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファマート。

標題化合物を、実施例162、ステップ5と類似の様式で調製した。LCMS (FA): $m/z = 651.7$ (M+H)。

【0826】

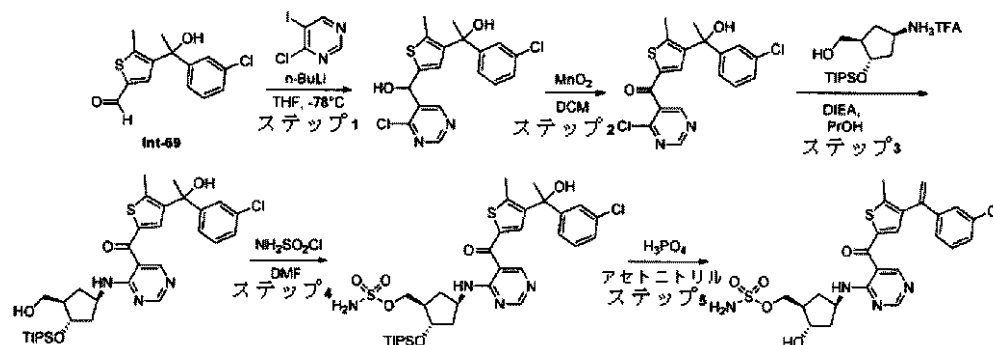
ステップ3: {(1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート。

標題化合物を、実施例162、ステップ6と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.47 (m, 6H), 1.35 - 1.06 (m, 5H), 0.99 - 0.82 (m, 2H)。LCMS (FA): $m/z = 495.4$ (M+H)。

【0827】

実施例164: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [1 - (3 - クロロフェニル) ビニル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-100

【化230】



ステップ1: (1S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {5 - [(S) - (4 - クロロピリミジン - 5 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - メチル - 3 - チエニル} エタノール、(1S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {5 - [(R) - (4 - クロロピリミジン - 5 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - メチル - 3 - チエニル} エタノール、(1R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {5 - [(S) - (4 - クロロピリミジン - 5 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - メチル - 3 - チエニル} エタノール、及び (1R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {5 - [(R) - (4 - クロロピリミジン - 5 - イル) (ヒドロキシ) メチル] - 2 - メチル - 3 - チエニル} エタノール。

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で、アルデヒド Int-69 を使用して調製した。LCMS (FA): $m/z = 395.0$ (M+H)。

【0828】

ステップ2: rac - {4 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - メチル - 2 - チエニル} (4 - クロロピリミジン - 5 - イル) メタノン。

標題化合物混合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.7

10

20

30

40

50

9 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。LCMS (FA): m/z = 392.9 (M+H)。

【0829】

ステップ3: {4-[(1S) -1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチル-2-チエニル} [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン及び {4-[(1R) -1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチル-2-チエニル} [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

10

Int-262 (259mg、0.67mmol) を丸底フラスコ内で秤量した。その反応容器に、TFA (3.74mL、48.6mmol) を添加し、その混合物を5分間にわたって攪拌した。その混合物をトルエンで希釈し、真空中で濃縮した。残渣をトルエンと共に3回共沸させ、次いで、残渣をi-PrOH (5.8mL) 中に溶解させた。その溶液に、{4-[1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチル-2-チエニル} (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (175mg、0.45mmol) 含有i-PrOH (3mL) 溶液を添加し、反応物を70℃で2時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、EtOAc (×4) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~70%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物194mg (68%) を得た。LCMS (FA): m/z = 644.6 (M+H)。

20

【0830】

ステップ4: { (1R, 2S, 4R) -4-{ [5-({4-[(1S) -1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファマート及び { (1R, 2S, 4R) -4-{ [5-({4-[(1R) -1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メチルスルファマート。

30

ステップ1の生成物 (185mg、0.29mmol) 含有DMF (1.32mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (60mg、0.5mmol) を添加し、その混合物を1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物200mg (99%) を混合物として得た。LCMS (FA): m/z = 723.6 (M+H)。

【0831】

ステップ5: [(1R, 2S, 4R) -4-{ [5-({4-[1-(3-クロロフェニル) ビニル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

40

ステップ2の生成物 (200mg、0.3mmol) 含有CH₃CN (2mL) 溶液に、H₃PO₄ (2mL、30mmol) を添加し、反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を1M Na₂CO₃の添加によってクエンチし、その混合物をEtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物90mg (60%) を白色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 5.9, 2

50

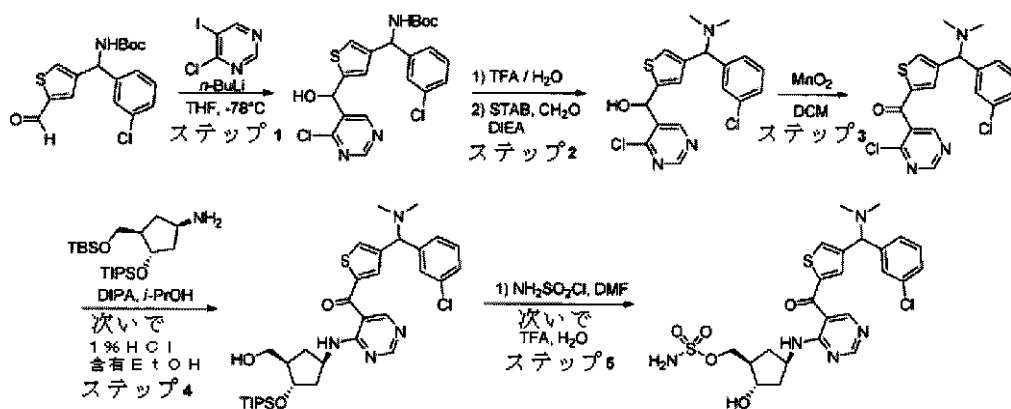
. 2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 3H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 549.1 (M+H)。

【0832】

実施例165: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(R) – (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト及び

[(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(S) – (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト I-153

【化231】



ステップ1: tert-ブチル [(S) – (3-クロロフェニル) {5 – [(S) – (4-クロロピリミジン-5-イル) (ヒドロキシ) メチル] – 3-チエニル} メチル] カルバマート、tert-ブチル [(S) – (3-クロロフェニル) {5 – [(R) – (4-クロロピリミジン-5-イル) (ヒドロキシ) メチル] – 3-チエニル} メチル] カルバマート、tert-ブチル [(R) – (3-クロロフェニル) {5 – [(S) – (4-クロロピリミジン-5-イル) (ヒドロキシ) メチル] – 3-チエニル} メチル] カルバマート、及びtert-ブチル [(R) – (3-クロロフェニル) {5 – [(R) – (4-クロロピリミジン-5-イル) (ヒドロキシ) メチル] – 3-チエニル} メチル] カルバマート。

4-クロロ-5-ヨードピリミジン (293 mg、1.22 mmol) 含有 THF (10.0 mL) 溶液を-78℃で冷却した。その溶液に、2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (1.14 mL、2.85 mmol) を滴下添加し、その混合物を10分間にわたって攪拌した。その混合物に、-78℃でtert-ブチル [(3-クロロフェニル) (5-ホルミル-3-チエニル) メチル] カルバマート (143 mg、0.41 mmol) 含有 THF (3.0 mL) 溶液を滴下添加し、生じた混合物を-78℃で30分間にわたって攪拌した。反応物を、-78℃で酢酸 (0.23 mL、4.06 mmol) 含有 THF (1.0 mL) 溶液を添加することによってクエンチし、その混合物を室温に加温した。その混合物に、水 30 mL を添加し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~60%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 136 mg (72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.94 (

s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.96 – 5.38 (m, 2H), 5.28 – 5.14 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H)。

【0833】

ステップ2: (S) – (4-クロロピリミジン-5-イル) {4-[(S) – (ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] – 2-チエニル} メタノール、(S) – (4-クロロピリミジン-5-イル) {4-[(R) – (ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] – 2-チエニル} メタノール、(R) – (4-クロロピリミジン-5-イル) {4-[(S) – (ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] – 2-チエニル} メタノール、及び (R) – (4-クロロピリミジン-5-イル) {4-[(R) – (ジメチルアミノ) (フェニル) メチル] – 2-チエニル} メタノール。

10

ステップ1において調製した生成物混合物 (723mg、1.55mmol) を TFA (24.0mL、311mmol) 及び水 (6.00mL、333mmol) の溶液中に溶解させた。その混合物を30分間にわたって50℃で加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を MeOH 30mL で希釈し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1mL を添加して、その溶液を中和した。その溶液に、室温でホルムアルデヒド (1.73mL、23.3mmol) を、続いて、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.96g、14.0mmol) を添加し、生じた混合物を終夜攪拌した。反応混合物を水 50mL に注ぎ入れ、次いで、DCM (50mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラム (溶離液は20%~100%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物混合物 163mg (27%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.11 – 5.65 (br s, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.14 (s, 6H)。

20

【0834】

ステップ3: rac – {4-[(3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] – 2-チエニル} (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

30

ステップ2の生成物 (163mg、0.41mmol) 含有 DCM (18.0mL) 溶液に、MnO₂ (539mg、6.20mmol) を添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。その混合物に、MnO₂ (180mg、2.07mmol) を添加し、反応物を40℃で2時間にわたって攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケーキを DCM で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 152mg (94%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 2.16 (s, 6H)。

【0835】

40

ステップ4: {4-[(S) – (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] – 2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S) – 3-(ヒドロキシメチル) – 4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン及び {4-[(R) – (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] – 2-チエニル} [4-({(1R, 3R, 4S) – 3-(ヒドロキシメチル) – 4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

ステップ3の生成物 (203.5mg、0.52mmol)、Int-260 (416.8mg、1.04mmol)、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.36mL、2.08mmol) 含有 i-PrOH (20.0mL) 溶液に。反応物を60℃で1

50

時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、次いで、残渣に、1% HCl 含有 EtOH 溶液 (40 mL) を添加した。反応物を室温で 30 分間にわたって攪拌した。その溶液を 1 N NaOH 溶液 (40 mL) に注ぎ入れ、その混合物を DCM (×2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~100% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 289 mg (87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H)。

【0836】

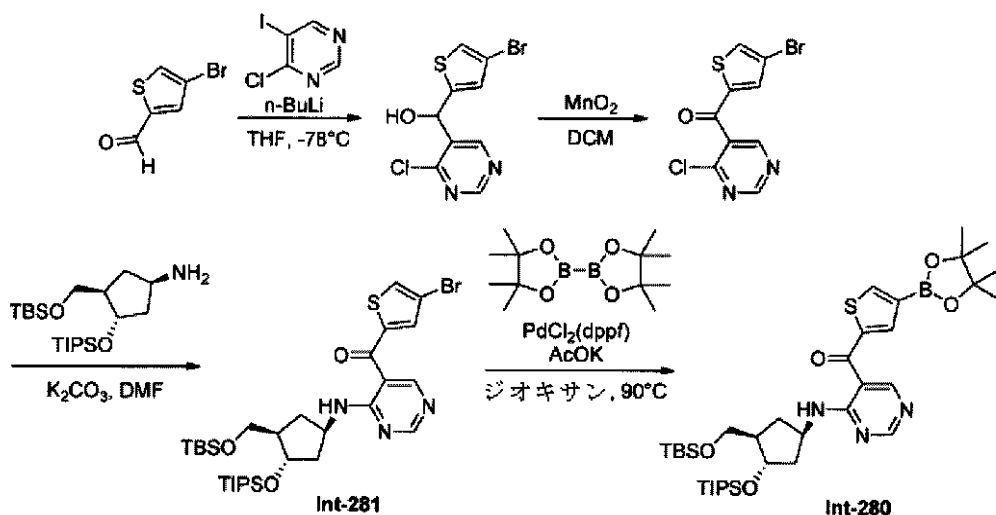
ステップ 5: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - (3-クロロフェニル) (ジメチルアミノ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

ステップ 4 の生成物 (275 mg、0.43 mmol) 含有 DMF (6.0 mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (147.9 mg、1.28 mmol) を添加し、反応物を 30 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ入れ、その混合物を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を TFA (16.0 mL、208 mmol) 及び水 (4.0 mL) の溶液中に溶解させた。その混合物を 50℃ で 30 分間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣に、MeOH (5 mL) を添加し、その混合物に 1 N NaOH 溶液を添加して、それを pH 12 まで塩基化した。濃縮の後に、残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~15% の MeOH 含有 EtOAc) によって精製して、標題化合物 168 mg (70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 566.1 (M+H)。

【0837】

実施例 166: [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - ({tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 4 - [(トリスプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 2-チエニル] メタノン。Int-280

【化 2 3 2】



10

ステップ1：rac-(4-ブロモ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.37 – 2.51 (br s, 1H)。

20

【0838】

ステップ2：(4-ブロモ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H)。

30

【0839】

ステップ3：(4-ブロモ-2-チエニル) [4-({(1R, 3R, 4S)-3-([tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] メタノン Int-281。

Int-260 (4.66 g, 11.6 mmol) 含有DMF (50 mL) 溶液に、(4-ブロモ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (3.20 g, 10.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~15%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物6.58 g (93%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.24 – 1.18 (m, 1H), 1.04 – 0.97 (m, 21H), 0.83 (s, 9H)

40

50

), 0.00 (s, 6H)。

【0840】

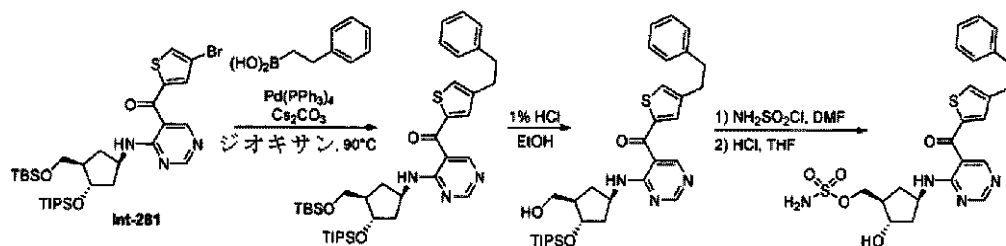
ステップ4: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-チエニル] メタノン。

(4-ブromo-2-チエニル) [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] メタノン (1.00g、1.50mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (494mg、1.94mmol)、及び酢酸カリウム (440mg、4.49mmol) をマイクロ波バイアル内で秤量し、そのバイアルに、1, 4-ジオキサン (26.0mL) を添加した。その混合物に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (61.5mg、0.07mmol) を添加し、その反応容器をアルゴンでパージした。反応物を5時間にわたって100℃で加熱した。その混合物に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (110mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (650mg)、及び酢酸カリウム (530mg) を添加し、生じた混合物を7時間にわたって100℃で加熱した。室温に冷却した後に、その混合物を水40mLで希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は30%のEtOAc含有DCM) によって精製して、標題化合物400mg (37%) を得た。LCMS (FA): m/z = 716.5 (M+H)。

【0841】

実施例167: {(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[(5-{[4-(2-フェニルエチル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマト I-108

【化233】



ステップ1: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] [4-(2-フェニルエチル)-2-チエニル] メタノン。

フェネチルボロン酸 (118mg、0.79mmol) 及び Int-281 (0.35g、0.52mmol) を、攪拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。その混合物に1, 4-ジオキサン (12.0mL)、水 (0.80mL、4.4mmol)、及び Cs_2CO_3 (597mg、1.83mmol) を添加し、その反応容器をアルゴンでパージした。その混合物に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90.7mg、0.08mmol) を添加し、反応物をマイクロ波内で30分間にわたって140℃で加熱した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は15%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物60mg (16%) を得た。LCMS (FA): m/z = 695.4 (M+H)。

【0842】

ステップ2: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル] [4-(2-フェニルエチル)-2-チエニル] メタノン。

リイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4-(2-フェニルエチル)-2-チエニル] メタノン。

[4-({ (1R, 3R, 4S) - 3-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4-(2-フェニルエチル)-2-チエニル] メタノン (60.0 mg, 0.09 mmol) 含有 EtOH (2.0 mL) 溶液に、1% HCl 含有 EtOH 溶液 (12.0 mL, 1.45 mmol) を添加し、反応物を冷蔵庫内に 14 時間にわたって置いた。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物 50 mg (100%) を得た。LCMS (FA) : m/z = 581.3 (M+H)

【0843】

ステップ3: { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4-[(5-{ [4-(2-フェニルエチル)-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート。

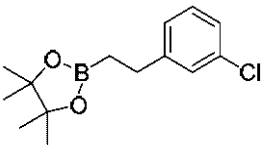
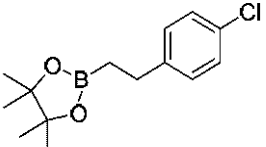
[4-({ (1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4-(2-フェニルエチル)-2-チエニル] メタノン (50 mg, 0.09 mmol) 含有 DMF (1.0 mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (14.4 µL, 0.10 mmol) 及びクロロスルホンアミド (19.9 mg, 0.17 mmol) を添加し、その混合物を 15 分間にわたって攪拌した。その混合物に、6M HCl (5 mL) を添加し、生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 23 mg (53%) を得た。¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 — 8.42 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 42.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 18.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 — 7.24 (m, 3H), 7.23 — 7.14 (m, 2H), 4.85 — 4.73 (m, 1H), 4.29 — 4.10 (m, 3H), 3.37 — 3.27 (m, 2H), 3.06 — 2.88 (m, 2H), 2.58 — 2.44 (m, 1H), 2.35 — 2.23 (m, 1H), 2.21 — 2.10 (m, 1H), 1.96 — 1.83 (m, 1H), 1.49 — 1.34 (m, 1H)。LCMS (FA) : m/z = 503.2 (M+H)。

【0844】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

【表55】

ステップ1の試薬	化合物番号
	I-146
	I-178

10

20

30

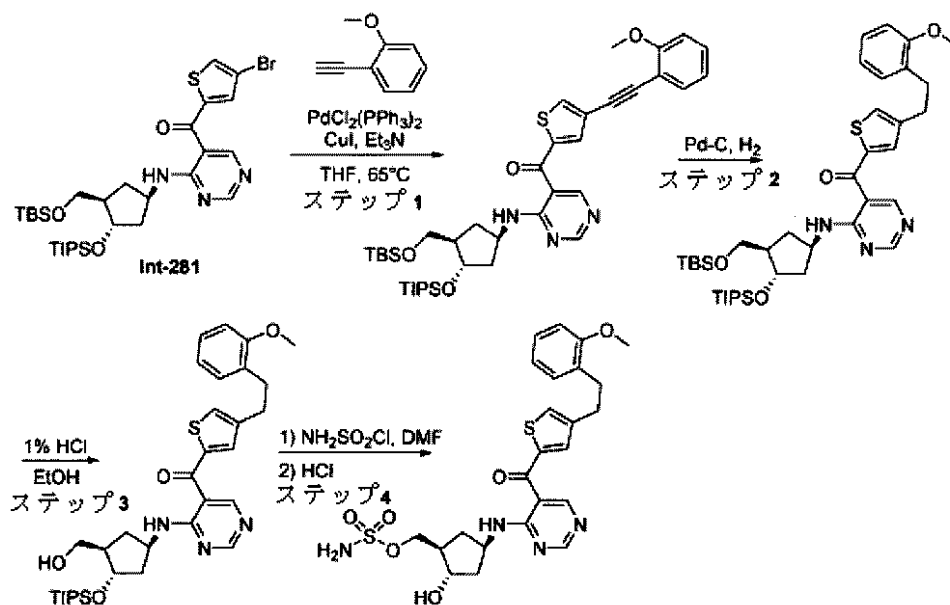
40

50

【0845】

実施例168：〔(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4-〔5-〔4-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕シクロペンチル〕メチルスルファマト I-183

【化234】



ステップ1：〔4-〔(1R, 3R, 4S) - 3-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ〕メチル〕-4-〔(トリイソプロピルシリル)オキシ〕シクロペンチル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕〔4-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕-2-チエニル〕メタノン。

丸底フラスコに、Int-281 (0.93 g、1.4 mmol)、1-エチニル-2-メトキシベンゼン (202 mg、1.53 mmol)、CuI (26.5 mg、0.139 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (97.6 mg、0.14 mmol)、トリエチルアミン (5.00 mL、35.9 mmol)、及びTHF (5 mL) を添加した。反応物を65℃で終夜攪拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は20%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物0.20 g (20%) を得た。LCMS (FA) : m/z = 721.3 (M+H)。

【0846】

ステップ2：〔4-〔(1R, 3R, 4S) - 3-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ〕メチル〕-4-〔(トリイソプロピルシリル)オキシ〕シクロペンチル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕〔4-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕-2-チエニル〕メタノン。

〔4-〔(1R, 3R, 4S) - 3-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ〕メチル〕-4-〔(トリイソプロピルシリル)オキシ〕シクロペンチル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕〔4-〔2-(2-メトキシフェニル)エチル〕-2-チエニル〕メタノン (0.20 g、0.28 mmol) 含有EtOAc (20 mL) の溶液に、10%パラジウム炭素 (100 mg) を添加した。その混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜攪拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗製標題化合物0.18 g (90%) を得た。LCMS (FA) : m/z = 725.3 (M+H)。

【0847】

ステップ3：〔4-〔(1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル)-4-〔(トリイソプロピルシリル)オキシ〕シクロペンチル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕〔4

10

20

30

40

50

－[2－(2－メトキシフェニル)エチル]－2－チエニル}メタノン。

[4－({ (1R, 3R, 4S)－3－({ [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－4－[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン－5－イル] {4－[2－(2－メトキシフェニル)エチル]－2－チエニル}メタノン (0.18g, 0.25mmol) 含有 EtOH (5.8mL) 溶液に、1% HCl 含有 EtOH 溶液 (29.6mL, 3.57mmol) を添加し、反応物を冷蔵庫内で14時間にわたって放置した。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物 0.15g (99%) を得た。LCMS (FA) : m/z = 611.2 (M+H)。

10

【0848】

ステップ4: [(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－{ [5－({4－[2－(2－メトキシフェニル)エチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート。

[4－({ (1R, 3R, 4S)－3－(ヒドロキシメチル)－4－[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン－5－イル] {4－[2－(2－メトキシフェニル)エチル]－2－チエニル}メタノン (0.15g, 0.24mmol) 含有 DMF (3.0mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (41.1μL, 0.30mmol) 及びクロロスルホンアミド (56.8mg, 0.49mmol) を添加し、その混合物を15分間にわたって攪拌した。その混合物に、6M HCl (5mL) を添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 64mg (49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.86－4.73 (m, 1H), 4.30－4.13 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.60－2.45 (m, 1H), 2.38－2.23 (m, 1H), 2.22－2.11 (m, 1H), 1.98－1.81 (m, 1H), 1.52－1.34 (m, 1H)。LCMS (FA) : m/z = 533.2 (M+H)。

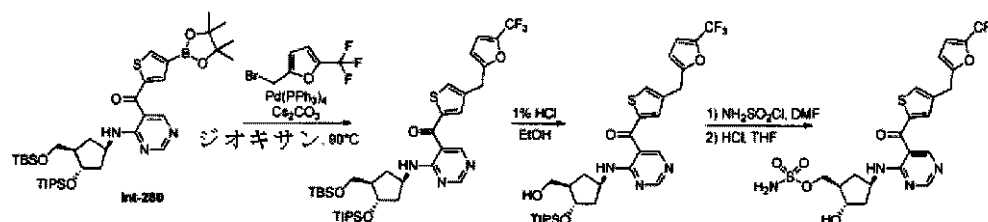
20

30

【0849】

実施例169: [(1R, 2S, 4R)－2－ヒドロキシ－4－({5－[(4－{ [5－(トリフルオロメチル)－2－フリル]メチル}－2－チエニル)カルボニル]ピリミジン－4－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート I-119

【化235】



40

ステップ1: [4－({ (1R, 3R, 4S)－3－({ [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)－4－[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン－5－イル] (4－{ [5－(トリフルオロメチル)－2－フリル]メチル}－2－チエニル)メタノン。

50

2- (ブロモメチル) - 5- (トリフルオロメチル) フラン (54.1 mg、0.24 mmol) 及び Int-280 (141 mg、0.20 mmol) を、攪拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。1, 4-ジオキサン (4.5 mL)、水 (0.30 mL、17 mmol)、及び Cs_2CO_3 (224 mg、0.69 mmol) を添加し、その反応容器をアルゴンでパージした。その混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34.1 mg、0.03 mmol) を添加し、次いで、反応混合物をマイクロ波内で30分間にわたって125℃で加熱した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は30%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物80 mg (55%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 739.4$ (M+H)。

10

【0850】

ステップ2: [4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- (ヒドロキシメチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] (4- { [5- (トリフルオロメチル) - 2-フリル] メチル } - 2-チエニル) メタノン。

[4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] (4- { [5- (トリフルオロメチル) - 2-フリル] メチル } - 2-チエニル) メタノン (80 mg、0.11 mmol) 含有EtOH (2.0 mL) 溶液に、1% HCl 含有EtOH溶液 (15.0 mL、1.81 mmol) を添加し、反応物を冷蔵庫内に14時間にわたって置いた。反応物を飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物64 mg (95%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 624.3$ (M+H)。

20

【0851】

ステップ3: [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- ({ 5- [(4- { [5- (トリフルオロメチル) - 2-フリル] メチル } - 2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル } アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート。

[4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- (ヒドロキシメチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] (4- { [5- (トリフルオロメチル) - 2-フリル] メチル } - 2-チエニル) メタノン (64 mg、0.10 mmol) 含有DMF (1.24 mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (17.2 μL 、0.12 mmol) 及びクロロスルホンアミド (23.7 mg、0.21 mmol) を添加し、その混合物を15分間にわたって攪拌した。その混合物に、6M HCl (5 mL) を添加し、生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取HPLCによって精製して、標題化合物16 mg (28%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 3.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 3.4, 0.7$ Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 1H)。LCMS (FA): $m/z = 547.1$ (M+H)。

30

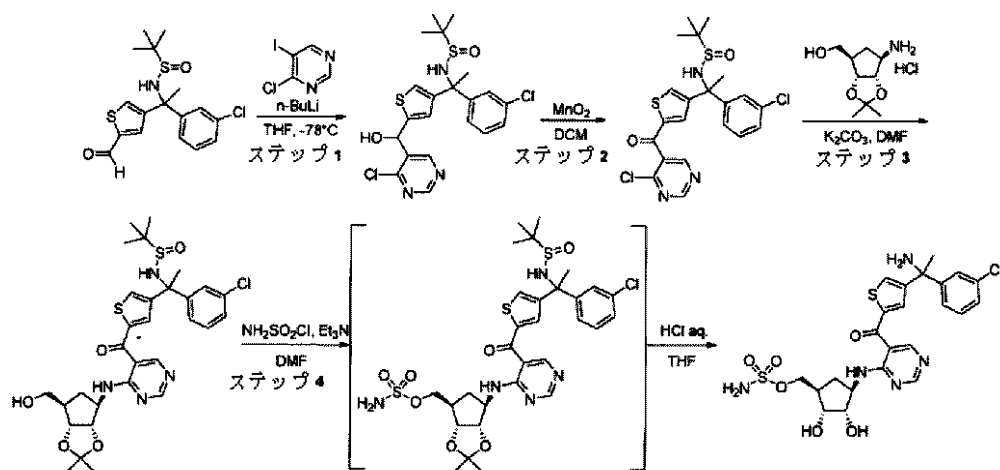
40

【0852】

実施例170: [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4- { [5- ({ 4- [(1S) - 1-アミノ-1- (3-クロロフェニル) エチル] - 2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及

50

び〔(1R, 2R, 3S, 4R)−4−{〔5−(〔4−〔(1R)−1−アミノ−1−(3−クロロフェニル)エチル〕−2−チエニル〕カルボニル〕ピリミジン−4−イル〕アミノ〕−2, 3−ジヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマト I−8
【化236】



10

ステップ1：N−〔(1S)−1−(3−クロロフェニル)−1−{5−〔(S)−(4−クロロピリミジン−5−イル)(ヒドロキシ)メチル〕−3−チエニル〕エチル〕−2−メチルプロパン−2−スルフィニアミド、N−〔(1S)−1−(3−クロロフェニル)−1−{5−〔(R)−(4−クロロピリミジン−5−イル)(ヒドロキシ)メチル〕−3−チエニル〕エチル〕−2−メチルプロパン−2−スルフィニアミド、N−〔(1R)−1−(3−クロロフェニル)−1−{5−〔(S)−(4−クロロピリミジン−5−イル)(ヒドロキシ)メチル〕−3−チエニル〕エチル〕−2−メチルプロパン−2−スルフィニアミド、及びN−〔(1R)−1−(3−クロロフェニル)−1−{5−〔(R)−(4−クロロピリミジン−5−イル)(ヒドロキシ)メチル〕−3−チエニル〕エチル〕−2−メチルプロパン−2−スルフィニアミド。

20

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で調製した。LCMS (FA) : $m/z = 482.5$ (M−H)

30

【0853】

ステップ2：rac−N−〔1−(3−クロロフェニル)−1−{5−〔(4−クロロピリミジン−5−イル)カルボニル〕−3−チエニル〕エチル〕−2−メチルプロパン−2−スルフィニアミド。

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。LCMS (FA) : $m/z = 482.3$ (M+H)

【0854】

ステップ3：N−〔(1S)−1−(3−クロロフェニル)−1−{5−〔(4−{〔(3aS, 4R, 6R, 6aR)−6−(ヒドロキシメチル)−2, 2−ジメチルテトラヒドロ−3aH−シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール−4−イル〕アミノ〕ピリミジン−5−イル)カルボニル〕−3−チエニル〕エチル〕−2−メチルプロパン−2−スルフィニアミド及びN−〔(1R)−1−(3−クロロフェニル)−1−{5−〔(4−{〔(3aS, 4R, 6R, 6aR)−6−(ヒドロキシメチル)−2, 2−ジメチルテトラヒドロ−3aH−シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール−4−イル〕アミノ〕ピリミジン−5−イル)カルボニル〕−3−チエニル〕エチル〕−2−メチルプロパン−2−スルフィニアミド。

40

ステップ2の生成物(0.30g、0.62mmol)及び〔(3aR, 4R, 6R, 6aS)−6−アミノ−2, 2−ジメチルテトラヒドロ−3aH−シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール−4−イル〕メタノールヒドロクロリド(167mg、0.75mmol)(この出発物質の合成については、Clairborne, C. F. et al.

50

PCT出願公開WO2008/019124を参照されたい)含有DMF(9.4mL)溶液に、炭酸カリウム(258mg、1.87mmol)を添加し、その混合物を室温で20時間にわたって攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチした。固体が沈殿し、それを濾過によって収集し、水で洗浄した。残留固体を高真空下で乾燥させ、標題化合物315mgを得た。LCMS (FA): $m/z = 633.7$ (M+H)

【0855】

ステップ4: [(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-{[4-{(1S)-1-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル]-2-チエニル}カルボニル]ピリミジン-4-イル}アミノ]-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び

[(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-{[4-{(1R)-1-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル]-2-チエニル}カルボニル]ピリミジン-4-イル}アミノ]-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート。

ステップ3の生成物混合物(0.30g、0.47mmol)含有DMF(4.0mL)及びTHF(4.0mL)溶液を-78℃に冷却し、それに、トリエチルアミン(1.65mL、11.9mmol)を、続いて、クロロスルホンアミド(1.26g、10.9mmol)を添加し、反応物を-78℃で80分間にわたって攪拌した。反応物をEtOH(15mL)の添加によってクエンチし、その混合物を室温に加温した。その混合物に、3.0MのHCl水(7.85mL、23.6mmol)を添加し、反応物を室温で5時間にわたって攪拌した。反応物を、pH10まで3M NaOHを添加することによってクエンチした。生じた混合物をEtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、DCM/MeOH勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を白色の固体(収量220mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 4.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.78 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H)。LCMS (FA): $m/z = 568.2$ (M+H)。

【0856】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

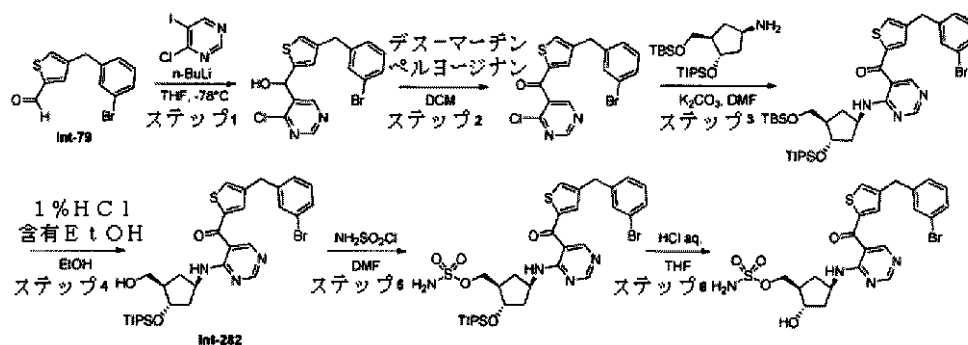
【表56】

出発物質	化合物番号
Int-158	I-27b
Int-160	I-27a
Int-92	I-202

【0857】

実施例171: {(1R, 2S, 4R)-4-[(5-{[4-(3-ブロモベンジル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート I-59

【化 2 3 7】



10

ステップ1：[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル]（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノール。

標題化合物を、実施例134、ステップ1と類似の様式で、Int-79で開始して調製した。LCMS（FA）： m/z = 396.9（M+1）。

【0858】

ステップ2：[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル]（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノン。

標題化合物を、実施例134、ステップ2と類似の様式で調製した。LCMS（FA）： m/z = 394.9（M+1）。

20

【0859】

ステップ3：[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル] [4-（{（1R，3R，4S）-3-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ）メチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル}アミノ）ピリミジン-5-イル]メタノン。

[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル]（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノン（245mg、0.62mmol）含有DMF（10mL）溶液に、Int-260（375mg、0.93mmol）を、続いて、 K_2CO_3 （215mg、1.56mmol）を添加し、反応物を13時間にわたって室温で攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に、水（50mL）を添加し、その混合物をEtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は15%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物445mg（94%）を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.78（s，1H），8.69 - 8.56（m，2H），7.42 - 7.30（m，4H），7.18（t， J = 7.7 Hz，1H），7.12（d， J = 7.7 Hz，1H），4.86 - 4.72（m，1H），4.33 - 4.25（m，1H），3.96（s，2H），3.61（dd， J = 10.1，5.4 Hz，1H），3.55（dd， J = 10.0，5.8 Hz，1H），2.49 - 2.36（m，1H），2.24 - 2.08（m，2H），1.77 - 1.66（m，1H），1.34 - 1.17（m，1H），1.06（s，21H），0.88（s，9H），0.03（s，6H）。

30

40

【0860】

ステップ4：[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル] [4-（{（1R，3R，4S）-3-（ヒドロキシメチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル}アミノ）ピリミジン-5-イル]メタノン Int-282。

[4-（3-ブロモベンジル）-2-チエニル] [4-（{（1R，3R，4S）-3-（{tert-ブチル（ジメチル）シリル}オキシ）メチル）-4-〔（トリイソプロピルシリル）オキシ〕シクロペンチル}アミノ）ピリミジン-5-イル]メタノン（1

50

50 mg、0.20 mmol) 含有 EtOH (8.0 mL) 溶液に、1% HCl 含有 EtOH 溶液 (2.0 mL、0.24 mmol) を添加し、その混合物を 8 時間にわたって室温で攪拌し、反応物を飽和 NaHCO₃ (50 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 20%~40% の EtOAc 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 113 mg (89%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.31 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 2.49 (dt, J = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.74 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.06 (s, 21H)。LCMS (FA): m/z = 646.1 (M+H)。

【0861】

ステップ 5: { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メチルスルファマート。

[4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] メタノン (110 mg、0.17 mmol) 含有 DMF (2.0 mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (39.4 mg、0.34 mmol) を添加し、その混合物を 15 分間にわたって攪拌した。反応物を 0℃ に冷却し、飽和 NaHCO₃ (50 mL) の添加によってクエンチした。その混合物を EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 1%~5% MeOH 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 101 mg (78%) を薄黄色の粘着性の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 - 8.59 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.34 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 1.46 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.05 (s, 21H)。LCMS (FA): m/z = 725.1 (M+H)

【0862】

ステップ 6 { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート。

{ (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - ブロモベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メチルスルファマート (95.0 mg、0.13 mmol) 含有 THF (2.0 mL) 溶液に、室温で 4.0 M の HCl (2.00 mL、8.00 mmol) を添加し、その混合物を 4 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ (

10

20

30

40

50

60 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は5% MeOH含有DCM) によって精製して、標題化合物66 mg (87%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 4H), 2.31 (dt, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.20 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 569.1 (M+H)。

10

【0863】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ2: 酸化剤は、A: MnO₂、B: デスーマーチンペルヨージナンであった。

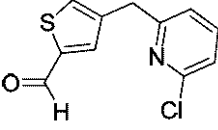
ステップ3: 塩基及び溶媒は、A: K₂CO₃/DMF、B: N, N-ジイソプロピルエチルアミン/i-PrOHであった。

20

ステップ5: 反応を、A: トリエチルアミンを用いずに、B: トリエチルアミンを用いて実行した。

ステップ6: 脱シリル化剤/溶媒は、A: HCl/THF、B: TBAF/THF、C: TFA/水、D: H₃PO₄/CH₃CNであった

【表 57-1】

出発物質	反応条件	化合物番号
Int-90	ステップ 2 : A ステップ 3 : A ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I-19
	ステップ 2 : A ステップ 3 : A ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I-71
Int-104	ステップ 2 : A ステップ 3 : A ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I-53
Int-109	ステップ 2 : A ステップ 3 : A ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I-46
Int-78	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I-43
Int-114	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 5 : B ステップ 6 : D	I-62

10

20

【表 57-2】

l n t - 2 3 4	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 5 : A ステップ 6 : D	l - 3 3 5
l n t - 5 9	ステップ 2 : B ステップ 3 : A ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 8 2
l n t - 9 8	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 8 8
l n t - 9 9	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 9 7
l n t - 1 0 0	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 1 6 5
l n t - 1 0 1	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 1 5 7
l n t - 1 0 5	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 1 4 0
l n t - 1 0 6	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 1 1 8
l n t - 1 0 7	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	l - 1 0 7
l n t - 1 0 8	ステップ 2 : A ステップ 3 : B	l - 1 1 2

10

20

30

40

【表 5 7 - 3】

	ステップ 5 : B ステップ 6 : A	
I n t - 1 1 3	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I - 1 7 9
I n t - 1 1 7	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I - 1 3 5
I n t - 6 7	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I - 9 6
I n t - 9 7	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	I - 7 7
I n t - 8 1	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : B	I - 1 0 6
I n t - 8 2	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : B	I - 1 1 7
I n t - 6 9	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : B	I - 5
I n t - 8 4	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : C	I - 5 1
I n t - 8 8	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : C	I - 1 7

10

20

30

40

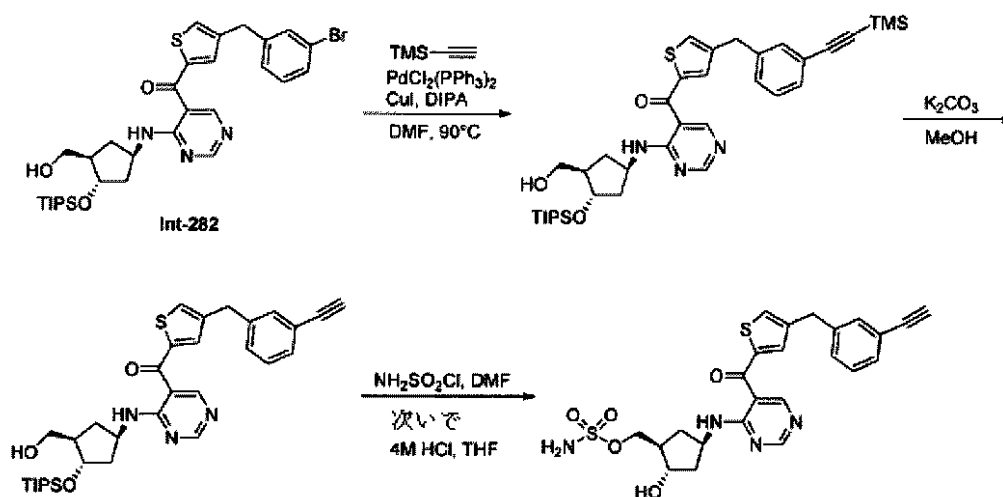
【表 57-4】

Int-91	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : C	1-4
	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : C	1-36
Int-161	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : C	1-47
Int-60	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : A	1-72
Int-61	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : A ステップ 6 : A	1-33
Int-64	ステップ 2 : A ステップ 3 : B ステップ 5 : B ステップ 6 : A	1-57

【0864】

実施例 172 : { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - エチニルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマト。I-70

【化 238】



ステップ 1 : [4 - ({ (1R, 3R, 4S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン - 5 - イル] (4 - { 3 - [(トリメチルシリル) エチニル] ベンジル } - 2 - チエニル) メタノン。

マイクロ波反応管に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.3 mg、0.015 mmol)、 CuI (2.81 mg、0.015 mmol)、及び PPh_3 (15.5 mg、0.06 mmol) を装入した。その混合物に、 Int-282 (190 mg、0.29 mmol) 含有 DMF (1.0 mL) 溶液を、続いて、 N,N -ジイソプロピルアミン (1.00 mL、7.14 mmol) を添加し、その反応容器を、アルゴン下、キャップで密閉した。その混合物に、シリンジを介して (トリメチルシリル) アセチレン (62.5 μL 、0.44 mmol) を添加し、反応物を 90°C で 1 時間にわたって加熱した。反応物は EtOAc (60 mL) を含む分液漏斗に移した。その溶液を 0.5 N HCl で、続いて、ブラインで洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 20% の EtOAc 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 162 mg (79%) を薄黄色の非晶質固体として得た。LCMS (FA): m/z = 662.4 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0865】

ステップ 2: [4-(3-エチニルベンジル)-2-チエニル] [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] メタノン。

[4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] (4-{3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンジル}-2-チエニル) メタノン (155 mg、0.23 mmol) 含有 MeOH (2.0 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (64.7 mg、0.47 mmol) を添加し、その混合物を 2 時間にわたって室温で攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を水 (50 mL) で希釈した。その混合物を DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 30% の EtOAc 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 91 mg (80%) を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.78 (s, 1H), 8.71 – 8.59 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.07 (s, 21H)。LCMS (FA): m/z = 590.3 ($\text{M}+\text{H}$)

【0866】

ステップ 3: { (1R, 2S, 4R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 - エチニルベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマト。

[4-(3-エチニルベンジル)-2-チエニル] [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] メタノン (90.0 mg、0.15 mmol) 含有 DMF (2.0 mL) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (35.2 mg、0.31 mmol) を添加し、その混合物を 15 分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50 mL) の添加によってクエンチし、 EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を高真空下で短時間、乾燥させた。残渣を THF (2.0 mL) で希釈し、その溶液に、室温で 4.0 M の HCl 水 (2.00 mL、8.00 mmol) を添加し、反応物を 2 時間にわたって 40°C で攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50 mL) の添加によってクエンチし、 EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過

10

20

30

40

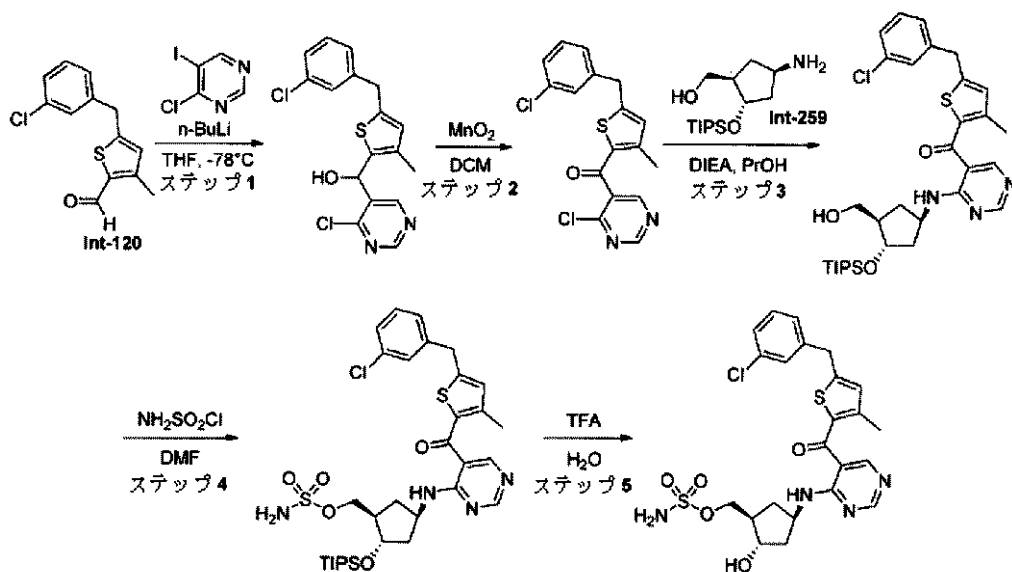
50

し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は5% MeOH含有DCM）によって精製して、標題化合物68mg（87%）をオフホワイト色の非晶質固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.67（s, 1H）, 8.64（s, 1H）, 8.26（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.81（s, 1H）, 7.69（s, 1H）, 7.41（d, J = 11.9 Hz, 3H）, 7.32（s, 3H）, 4.88（d, J = 4.5 Hz, 1H）, 4.77 – 4.63（m, 1H）, 4.16（s, 1H）, 4.08（dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H）, 4.03 – 3.89（m, 3H）, 3.29（s, 1H）, 2.37 – 2.25（m, 1H）, 2.17 – 2.05（m, 1H）, 2.00 – 1.89（m, 1H）, 1.82 – 1.71（m, 1H）, 1.32 – 1.20（m, 1H）。LCMS（FA）： m/z = 513.2（M+H）。

【0867】

実施例173：{（1R, 2S, 4R）-4-〔（5-〔〔5-（3-クロロベンジル）-3-メチル-2-チエニル〕カルボニル〕ピリミジン-4-イル）アミノ〕-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマト I-233

【化239】



ステップ1：rac-〔5-（3-クロロベンジル）-3-メチル-2-チエニル〕（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノール。

4-クロロ-5-ヨードピリミジン（1.06g、4.39mmol）含有THF（60.0mL）溶液に、-78℃、アルゴン雰囲気下で2.50Mのn-BuLi含有ヘキサン（3.92mL、9.81mmol）を添加し、その混合物を15分間にわたって攪拌した。その混合物に、-78℃でInt-120（1.00g、3.99mmol）をTHF（10.0mL、123mmol）中の溶液として添加し、反応物を-78℃で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を、AcOH（0.60g、9.97mmol）含有THF（15mL）溶液の添加によってクエンチし、その溶液を室温に加温した。水を添加し、その混合物をEtOAc（×3）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～50%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物1.14g（78%）を得た。LCMS（FA）： m/z = 366.9（M+H）。

【0868】

ステップ2：〔5-（3-クロロベンジル）-3-メチル-2-チエニル〕（4-クロロピリミジン-5-イル）メタノン。

[5-(3-クロロベンジル)-3-メチル-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール (243 mg、0.67 mmol) 含有DCM (30 mL) 溶液に、 MnO_2 (578 mg、6.65 mmol) を添加し、その混合物を19時間にわたって室温で攪拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体を、DCMで複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0~50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物182 mg (75%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
 δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

10

【0869】

ステップ3: [5-(3-クロロベンジル)-3-メチル-2-チエニル] [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

{ (1R, 2S, 4R) -4-アミノ-2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メタノール (Int-259、46 mg、0.16 mmol) 含有i-PrOH (8.0 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.95 mmol) を、続いて、[5-(3-クロロベンジル)-3-メチル-2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (71.5 mg、0.20 mmol) を添加し、反応物を50℃で1時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~60%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物36.1 mg (37%) を得た。LCMS (FA): m/z = 614.3 (M+H)。

20

【0870】

ステップ4: { (1R, 2S, 4R) -4-[(5-{ [5-(3-クロロベンジル)-3-メチル-2-チエニル] カルボニル } ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メチルスルファマート。

[5-(3-クロロベンジル)-3-メチル-2-チエニル] [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン (51.1 mg、0.08 mmol) 含有THF (8.0 mL) 溶液に、0℃でN, N-ジイソプロピルエチルアミン (58 μL 、0.33 mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (19.2 mg、0.17 mmol) を添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は10%~60%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物38.7 mg (67%) を得た。LCMS (FA): m/z = 693.3 (M+H)。

30

【0871】

ステップ5: { (1R, 2S, 4R) -4-[(5-{ [5-(3-クロロベンジル)-3-メチル-2-チエニル] カルボニル } ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマート。

40

{ (1R, 2S, 4R) -4-[(5-{ [5-(3-クロロベンジル)-3-メチル-2-チエニル] カルボニル } ピリミジン-4-イル) アミノ] -2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } メチルスルファマート (48.1 mg、0.07 mmol) をTFA (7.20 mL、93.4 mmol) 及び水 (0.80 mL、44 mmol) の溶液中に溶解させた。反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をMeOH (5 mL) 及びトリエチルアミン (0.5 mL) で希釈した。その混合物を真空中で濃縮した後に、残渣をEtOAc (20 mL) で希釈し、その混合物を水 (×2) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10% MeOH 含有DCM) によって精製して、標題化合物28.3 mg (76%) を得た。 ^1H NM

50

R (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.75 – 5.58 (br s, 2H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.73 – 2.24 (m, 6H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 537.1 (M+H)。

10

【0872】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ3：塩基／溶媒は、A：N, N-ジイソプロピルエチルアミン／i-PrOH、B：K₂CO₃／DMF、C：トリエチルアミン／DMFであった。

ステップ4：反応を、A：トリエチルアミンを用いずに、B：トリエチルアミンを用いて実行した。

ステップ5：脱シリル化剤／溶媒は、A：HCl／THF、B：TBAF／THF、C：TFA／水、D：H₃PO₄／CH₃CN、E：TAS-F／DMFであった。

【表58-1】

20

出発物質	反応条件	化合物番号
Int-95	ステップ3：A	I-44
	ステップ4：B	
	ステップ5：A	
Int-96	ステップ3：A	I-35

【表 58-2】

	ステップ 4 : B ステップ 5 : A	
I n t - 9 5	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 7
I n t - 7 4	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 1 3
I n t - 1 3 7	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 2
I n t - 1 3 8	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 5
I n t - 1 3 9	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 1 8
I n t - 1 5 7	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 6
I n t - 1 4 0	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 1 5 1
I n t - 1 1 8	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 1 1
I n t - 7 0	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 5 4
I n t - 7 5	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 1
I n t - 1 2 9	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 1 7 4
I n t - 1 2 6	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 1 9 5

10

20

30

40

【表 58-3】

l n t - 1 3 1	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : C	l - 2
l n t - 1 3 3	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : D	l - 1 0 3
l n t - 1 1 1	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : D	l - 1 1 0
l n t - 1 1 2	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : D	l - 4 1
l n t - 1 4 5	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : D	l - 1 5 4
l n t - 1 3 4	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : D	l - 9 0
l n t - 5 7	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 1 2 7
l n t - 5 8	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 9 3
l n t - 6 6	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	l - 1 3 9
l n t - 2 6 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 2 3 0
l n t - 1 3 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : A	l - 1 5
l n t - 1 5 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : A	l - 1 2
l n t - 8 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A	l - 5 2

10

20

30

40

【表 58-4】

	ステップ 5 : A	
l n t - 8 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 1 1 1
l n t - 1 2 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 4 5
l n t - 8 0	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 6 0
l n t - 8 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 8 9
l n t - 1 0 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 1 2 3
l n t - 1 2 1	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 3 8
l n t - 1 2 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 2 2 7
l n t - 1 2 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 1 7 2
l n t - 1 4 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 2 0 9
l n t - 1 5 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 2 3 8
l n t - 1 5 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 1 6 6
l n t - 2 3 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 3 4 9
l n t - 1 4 7	ステップ 3 : B	l - 3 2

10

20

30

40

【表 5 8 - 5】

	ステップ 4 : B ステップ 5 : B	
I n t - 1 4 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : B	I - 1 2 1
I n t - 1 2 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 6 7
I n t - 1 5 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 1 1 6
I n t - 1 5 0	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 0 a
I n t - 1 5 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 0 b
I n t - 9 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : E	I - 2 3 5
I n t - 9 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : E	I - 1 5 2
I n t - 1 1 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : E	I - 5 0
I n t - 5 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 2 0
I n t - 1 6 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 4
I n t - 5 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 0
I n t - 5 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 4 2

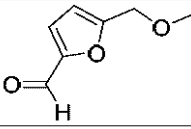
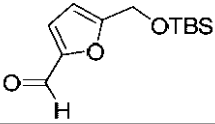
10

20

30

40

【表 5 8 - 6】

l n t - 5 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	l - 5 8
l n t - 6 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 7 9
	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 2 1 2
	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : A	l - 2 0 6
l n t - 2 2 0	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : B	l n t - 2 8 3
l n t - 1 6 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 :	l - 2 5 4
l n t - 2 0 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 3 3 3
l n t - 2 0 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 3 3 2
l n t - 1 6 4	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	l - 2 5 6
l n t - 1 9 0	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	l - 2 8 5
l n t - 2 2 2	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : B	l - 2 8 0
l n t - 1 6 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	l - 2 9 6
l n t - 1 6 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A	l - 3 0 9

10

20

30

40

【表 58-7】

	ステップ 5 : A	
I n t - 1 6 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 7 5
I n t - 1 9 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 6 9
I n t - 2 3 0	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 8 1
I n t - 2 3 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 9 1
I n t - 2 2 1	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : B	I - 2 7 0
I n t - 2 3 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 3 3 5
I n t - 1 7 0	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 0 1
I n t - 1 7 1	ステップ 3 : C ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 6 1
I n t - 1 9 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 8 7
I n t - 1 7 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 0 5
I n t - 1 8 6	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : B	I - 2 6 6
I n t - 1 9 5	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 9 3
I n t - 2 3 6	ステップ 3 : B	I - 2 9 8

10

20

30

40

【表 5 8 - 8】

	ステップ 4 : B ステップ 5 : E	
I n t - 1 7 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 4 1
I n t - 2 3 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 3 9
I n t - 1 7 2	ステップ 3 : C ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 5 7
I n t - 2 3 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 1 7
I n t - 1 7 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 3 1 4
I n t - 1 8 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 8 6
I n t - 2 4 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 1 6
I n t - 1 7 5	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 2 0
I n t - 1 9 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 3 1
I n t - 1 8 3	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 9 4
I n t - 2 2 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 2 7 7
I n t - 1 9 7	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 1 0

10

20

30

40

【表 58-9】

I n t - 1 8 0	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 0 3
I n t - 1 7 6	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 2 8 2
I n t - 2 0 1	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 2 3
I n t - 1 8 8	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : B	I - 2 7 6
I n t - 1 9 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 8 9
I n t - 2 2 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 3 2 9
I n t - 1 7 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 3 7
I n t - 1 9 1	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 2 6 8
I n t - 1 7 8	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 5 8
I n t - 1 8 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 9 7
I n t - 1 9 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 2 8 8
I n t - 1 8 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 6 0
I n t - 1 7 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : A	I - 3 1 5

10

20

30

40

【表 58-10】

	ステップ 5 : A	
I n t - 2 2 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 3 4 7
I n t - 2 2 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 3 4 6
I n t - 2 4 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 4 4
I n t - 2 1 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : B ステップ 5 : E	I - 3 0 4
I n t - 2 5 1	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 1 7 5
I n t - 2 5 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 1 8 9
I n t - 2 5 4	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 1 4 3
I n t - 2 5 5	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 1 4 5
I n t - 2 5 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 1 3 7
I n t - 2 5 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 1 8 1
I n t - 2 5 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : D	I - 2 0 3
I n t - 1 9 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : C	I - 3 4 2
I n t - 2 2 3	ステップ 3 : B	I - 3 2 4

10

20

30

40

【表 5 8 - 1 1】

	ステップ 4 : A ステップ 5 : B	
I n t - 2 2 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 1 3
I n t - 2 3 9	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 1 8
I n t - 2 4 0	ステップ 3 : A ステップ 4 : A ステップ 5 : B	I - 3 2 1
I n t - 2 5 0	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 5 5
I n t - 2 4 6	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 5 1
I n t - 2 4 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 5 3
I n t - 1 8 4	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 9 0 a * *
I n t - 1 8 4	ステップ 3 : A ステップ 4 : B ステップ 5 : A	I - 2 9 0 b * *
I n t - 2 3 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 0 0 a
I n t - 2 3 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A ステップ 5 : A	I - 3 0 0 b

* * ジアステレオマーを、ステップ 3 においてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって、実施例 1 3 3、ステップ 6 と類似の様式で分割した。

【 0 8 7 3】

実施例 1 7 4 : [(1 R , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマト

及び

[(1 R , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル] - 2 - チェニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] メチルスルファマト I - 2 8 3

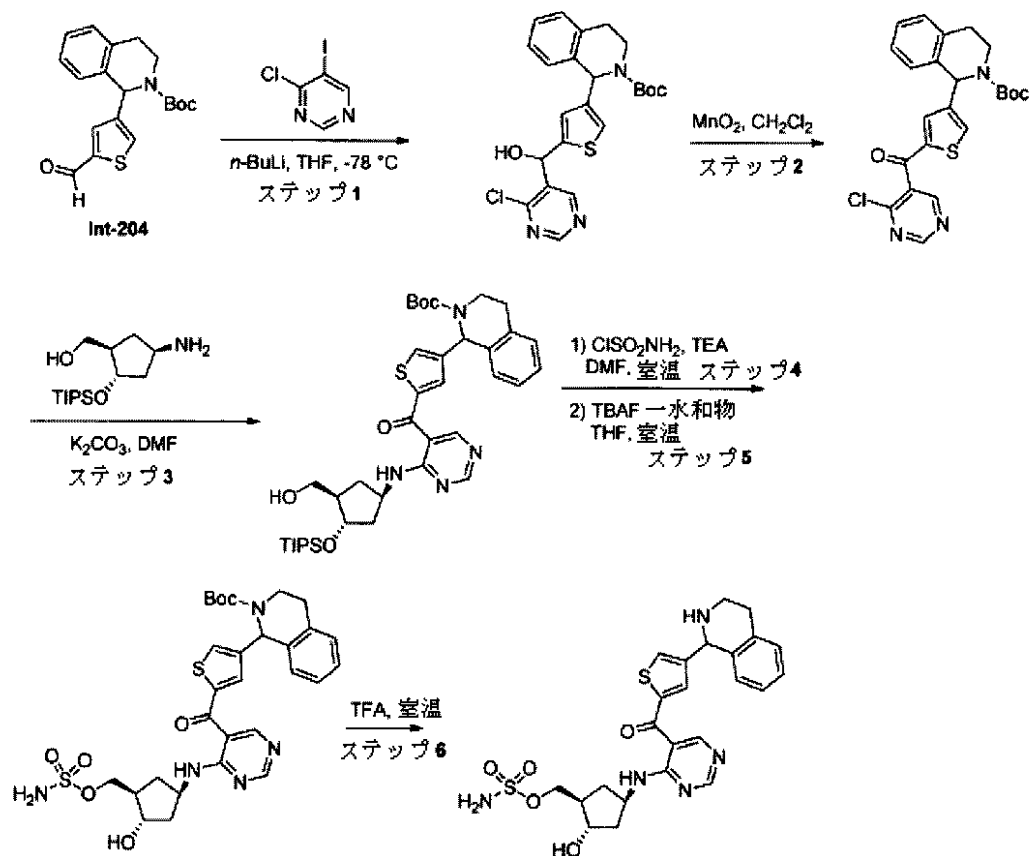
10

20

30

40

【化 2 4 0】



10

20

ステップ 1: tert-ブチル 1- {5- [(4-クロロピリミジン-5-イル) (ヒドロキシ) メチル] -3-チエニル} -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート。

標題化合物を、実施例 131、ステップ 7 と類似の様式で、Int-204 から開始して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

【0874】

ステップ 2: tert-ブチル 1- {5- [(4-クロロピリミジン-5-イル) カルボニル] -3-チエニル} -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート。

標題化合物を、実施例 131、ステップ 8 と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【0875】

ステップ 3: tert-ブチル (1S) -1- [5- [4- [[(1R, 3R, 4S) -3- (ヒドロキシメチル) -4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル] アミノ] ピリミジン-5-カルボニル] -3-チエニル] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノ

30

40

50

ノリン-2-カルボキシラート及びtert-ブチル(1R)-1-[5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート。

標題化合物を、実施例131、ステップ9と類似の様式で調製した。LCMS (FA) : $m/z = 708.1$ (M+H)

【0876】

ステップ4: tert-ブチル(1S)-1-[5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(スルファモイルオキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート及びtert-ブチル(1R)-1-[5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(スルファモイルオキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

標題化合物を実施例134、ステップ4と類似の様式で調製した。LCMS (FA) : $m/z = 787.1$ (M+H)

【0877】

ステップ5: tert-ブチル(1S)-1-[5-[4-[[(1R, 3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート及びtert-ブチル(1R)-1-[5-[4-[[(1R, 3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

ステップ4からの生成物混合物(391.57mg、0.49812mmol)含有THF(7.73mL)溶液に、室温でTBAF水和物(278.4mg、0.9962mmol)含有THF(7.73mL、95.3mmol)溶液を添加し、その混合物を3時間にわたって攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~90%のEtOAc含有ヘキサンで溶離)によって精製して、標題化合物混合物245mgを薄黄色の非晶質固体として得た。LCMS (FA) : $m/z = 630.9$ (M+H)

【0878】

ステップ6: [(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-(4-[(1R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート

及び

[(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{[5-(4-[(1S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート

ステップ5の生成物混合物(245.0mg、0.3890mmol)を含有するフラスコに、TFA(3.08mL、39.9mmol)を添加し、その混合物を室温で15分間にわたって攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣に、少量の飽和NaHCO₃を添加した。生じた混合物を真空中で濃縮し、残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%DCMを含む混合溶液((2%NH₄OH:5%MeOH:43%CH₃CN)の50%DCM)で3分間、次いで、100%混合溶液(2%NH₄OH:5%MeOH:43%CH₃CN)の50%DCM)へと勾配させて溶離)によって精製して、標題化合物混合物196mgを薄黄色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (

d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 3H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 2.90 (m, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.49 – 1.36 (m, 1H)、LCMS: (FA) $M+1$ 530.4

【0879】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ3：塩基／溶媒は、A：N, N-ジイソプロピルエチルアミン／i-PrOH、B： K_2CO_3 ／DMF、C：トリエチルアミン／DMFであった。

ステップ4：反応を、A：トリエチルアミンを用いずに、B：トリエチルアミンを用いて実行した。

最終脱保護条件は、A：上記ステップ5及び6と類似するもの、B：ステップ5と類似するもの、C：ステップ5と類似する、脱保護剤及び溶媒としてTFA／水を使用するもの、D：ステップ5と類似する、脱保護剤及び溶媒として H_3PO_4 ／ CH_3CN を使用するもの、E：ステップ5と類似する、脱保護剤及び溶媒としてHCl／MeOHを使用するものであった。条件B、C、D、またはEを使用する場合、ステップ6は行わなかった。

10

20

【表 5 9 - 1】

出発物質	ステップ 3、4、及び最終脱保護 (Deprot.) のための反応 条件	化合物番号
Int-205	ステップ 3 : C ステップ 4 : A Deprot : E	Int-284
Int-235	ステップ 3 : B ステップ 4 : A Deprot : E	I-349
Int-212	ステップ 3 : B ステップ 4 : A Deprot : A	I-274
Int-213	ステップ 3 : B ステップ 4 : B Deprot : A	I-279
Int-216	ステップ 3 : B ステップ 4 : A Deprot : E	I-322
Int-206	ステップ 3 : C ステップ 4 : A Deprot : E	I-263a*
Int-206	ステップ 3 : C ステップ 4 : A Deprot : E	I-263b*
Int-241	ステップ 3 : B ステップ 4 : A Deprot : E	I-307
Int-211	ステップ 3 : B ステップ 4 : B Deprot : A	I-319
Int-207	ステップ 3 : B ステップ 4 : B	I-299

10

20

30

【表 5 9 - 2】

	D e p r o t : A	
I n t - 2 1 7	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : A	I - 2 6 2
I n t - 2 0 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : A	I - 2 5 5 a * *
I n t - 2 0 8	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : A	I - 2 5 5 b * *
I n t - 2 1 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : B	I - 2 8 4 a * *
I n t - 2 1 9	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : B	I - 2 8 4 b * *
I n t - 2 4 3	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : A	I - 2 5 3
I n t - 2 4 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : E	I - 3 1 1 a * *
I n t - 2 4 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : E	I - 3 1 1 b * *
I n t - 2 0 9	ステップ 3 : C ステップ 4 : A D e p r o t : E	I n t - 2 8 5
I n t - 2 1 0	ステップ 3 : A ステップ 4 : B D e p r o t : A	I - 2 5 1
I n t - 2 1 2	ステップ 3 : B ステップ 4 : A D e p r o t : B	I - 3 3 4
I n t - 2 0 8	ステップ 3 : C ステップ 4 : A D e p r o t : B	I - 3 3 6
I n t - 2 1 4	ステップ 3 : B	I - 2 6 5

【表 5 9 - 3】

	ステップ 4 : A D e p r o t : B	

* * ジアステレオマーを、ステップ 3 においてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって、実施例 1 3 3、ステップ 6 と類似の様式で分割した。

10

20

30

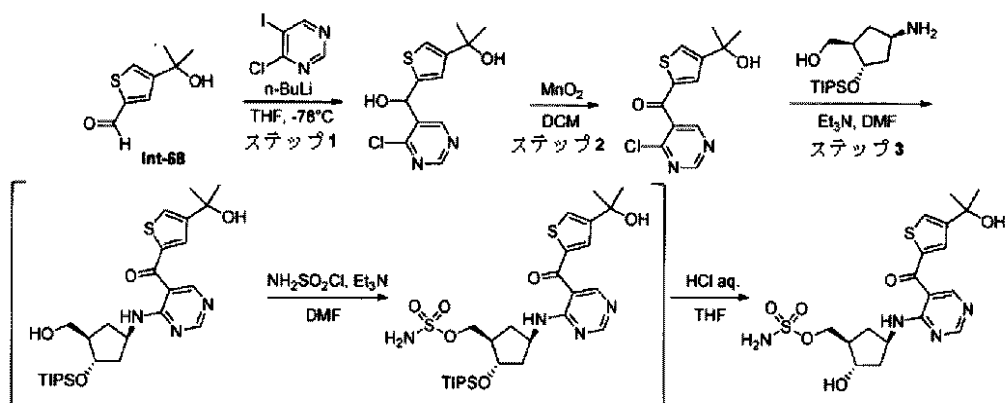
40

50

【0880】

実施例175: { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマト I-240

【化241】



10

ステップ1: rac-2- { 5- [(4-クロロピリミジン-5-イル) (ヒドロキシ) メチル] - 3-チエニル } プロパン-2-オール。

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で、Int-68から開始して調製した。LCMS (FA): $m/z = 285.3$ (M+H)。

20

【0881】

ステップ2: (4-クロロピリミジン-5-イル) [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-チエニル] メタノン。

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。LCMS (FA): $m/z = 283.3$ (M+H)。

【0882】

ステップ3: { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル } メチルスルファマト。

30

丸底フラスコに、Int-259 (115 mg、0.40 mmol)、(4-クロロピリミジン-5-イル) [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-チエニル] メタノン (94 mg、0.33 mmol)、DMF (5.0 mL)、及びトリエチルアミン (92.7 μ L、0.67 mmol) を添加した。反応物を室温で5時間にわたって攪拌した。その混合物に、クロロスルホンアミド (57.6 mg、0.50 mmol) を添加し、反応物を2時間にわたって室温で攪拌した。次いで、その混合物に3M HCl (2 mL) を添加し、生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物89 mg (59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 3H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)。LCMS (FA): $m/z = 457.3$ (M+H)。

40

【0883】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

50

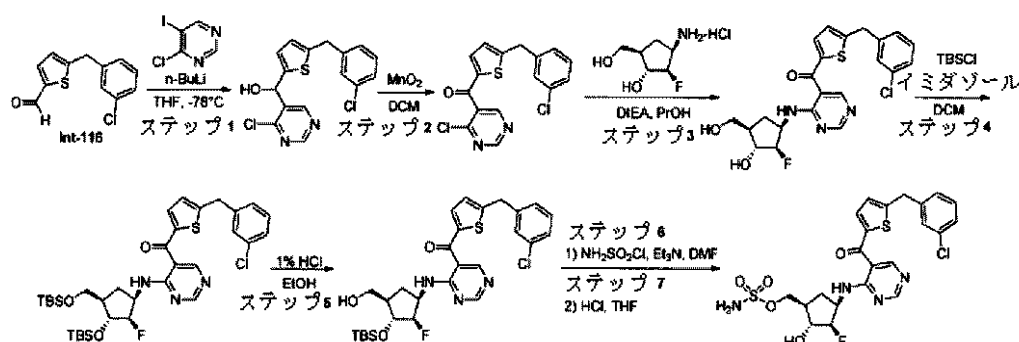
【表 60】

出発物質	化合物番号
Int-132	I-136
Int-126	I-142

【0884】

実施例 176: { (1R, 2R, 3R, 4R) - 4 - [(5 - { [5 - (3-クロロベンジル) - 2-チエニル] カルボニル } ピリミジン-4-イル) アミノ] - 3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマト I-205

【化 242】



ステップ 1: rac - [5 - (3-クロロベンジル) - 2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

標題化合物を、実施例 131、ステップ 7 と類似の様式で、アルデヒド Int-116 で開始して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H)。

【0885】

ステップ 2: [5 - (3-クロロベンジル) - 2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

標題化合物を、例示的な実施例 131、ステップ 8 と類似の様式で調製した。LCMS (FA): m/z = 349.2 (M+H)。

【0886】

ステップ 3: [5 - (3-クロロベンジル) - 2-チエニル] (4 - { [(1R, 2R, 3R, 4R) - 2-フルオロ-3-ヒドロキシ-4- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } ピリミジン-5-イル) メタノン

(1R, 2R, 3R, 5R) - 3-アミノ-2-フルオロ-5- (ヒドロキシメチル) シクロペンタノールヒドロクロリド (146 mg, 0.79 mmol) (合成については、Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549~554、Borthwick, A. D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179~186 を参照されたい) 含有 i-PrOH (7.9 mL) 溶液に、[5 - (3-クロロベンジル) - 2-チエニル] (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (183 mg, 0.52 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (203 mg, 1.57 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 19 時間にわたって攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗製物質を ISCO カラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー（溶離液は0%～5%MeOH含有DCM）によって精製して、標題化合物195mg（81%）を薄黄色の油として得た。LCMS（FA）： m/z = 462.1（M+H）。

【0887】

ステップ4：（4- { [（1R, 2R, 3R, 4R）-3- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} -4-（ { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} メチル）-2-フルオロシクロペンチル] アミノ} ピリミジン-5-イル） [5-（3-クロロベンジル）-2-チエニル] メタノン

[5-（3-クロロベンジル）-2-チエニル]（4- { [（1R, 2R, 3R, 4R）-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-（ヒドロキシメチル）シクロペンチル] アミノ } ピリミジン-5-イル）メタノン（195mg、0.42mmol）含有DMF（5.0mL）溶液に、TBSCl（191mg、1.27mmol）及び1H-イミダゾール（114mg、1.67mmol）を添加した。反応混合物を室温で3時間にわたって攪拌し、次いで、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を10%LiCl水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～30%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物190mg（65%）を透明な油として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.69（s, 1H）, 8.59（s, 1H）, 8.39 - 8.34（m, 1H）, 7.57（d, J = 3.9 Hz, 1H）, 7.35 - 7.32（m, 1H）, 7.32 - 7.20（m, 3H）, 7.02（d, J = 3.9 Hz, 1H）, 4.82 - 4.79（m, 1H）, 4.68 - 4.63（m, 1H）, 4.19（s, 2H）, 4.10 - 4.01（m, 1H）, 3.53 - 3.48（m, 2H）, 2.17 - 2.08（m, 1H）, 1.40 - 1.29（m, 1H）, 0.79（s, 9H）, 0.76（s, 9H）, -0.00（s, 6H）, -0.06（d, J = 2.8 Hz, 6H）。LCMS（FA）： m/z = 690.5（M+H）。

【0888】

ステップ5：（4- { [（1R, 2R, 3R, 4R）-3- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} -2-フルオロ-4-（ヒドロキシメチル）シクロペンチル] アミノ} ピリミジン-5-イル） [5-（3-クロロベンジル）-2-チエニル] メタノン。

（4- { [（1R, 2R, 3R, 4R）-3- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} -4-（ { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} メチル）-2-フルオロシクロペンチル] アミノ} ピリミジン-5-イル） [5-（3-クロロベンジル）-2-チエニル] メタノン（0.19g、0.28mmol）含有EtOH（13.0mL）の0℃冷却溶液に、1%HCl含有EtOH（11.4mL、1.38mmol）を添加した。反応混合物を冷蔵庫内に24時間にわたって置き、次いで、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は0%～5%MeOH含有DCM）によって精製して、標題化合物78mg（49%）を透明な油として得た。LCMS（FA）： m/z = 576.2（M+H）。

【0889】

ステップ4： {（1R, 2R, 3R, 4R）-4- [（5- { [5-（3-クロロベンジル）-2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル）アミノ] -3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマト。

（4- { [（1R, 2R, 3R, 4R）-3- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} -2-フルオロ-4-（ヒドロキシメチル）シクロペンチル] アミノ} ピリ

ミジン-5-イル) [5-(3-クロロベンジル)-2-チエニル] メタノン (78 mg、0.14 mmol) 含有 DMF (2.1 mL) 溶液に、クロロスルホンアミド (47 mg、0.41 mmol) 及びトリエチルアミン (94.5 μ L、0.68 mmol) を添加した。反応混合物を室温で10分間にわたって攪拌し、続いて、HCl の3.0 M 溶液 (1.71 mL、5.14 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたって攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~5% MeOH 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 20 mg (27%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.12 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 541.2 (M+H)。

【0890】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ6: 反応を、A: トリエチルアミンを用いて、B: トリエチルアミンを用いずに実行した。

ステップ7: 脱シリル化剤/溶媒は、A: H₃PO₄/CH₃CN、B: TBAF/THF、C: HCl/THF であった。

【表61】

出発物質	反応条件	化合物番号
Int-114	ステップ6: A ステップ7: A	I-99
Int-61	ステップ6: B ステップ7: B	I-75
Int-63	ステップ6: B ステップ7: B	I-64
Int-176	ステップ6: B ステップ7: C	I-264
Int-164	ステップ6: B ステップ7: C	I-271a
Int-172	ステップ6: B ステップ7: C	I-264a**
Int-172	ステップ6: B ステップ7: C	I-264b**

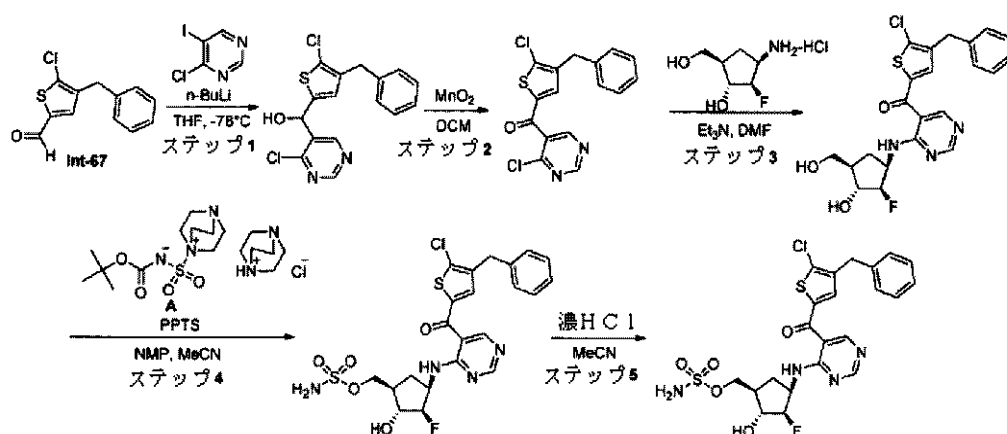
** ジアステレオマーを、ステップ3においてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって、実施例133、ステップ6と類似の様式で分割した。

【0891】

実施例177: [(1R, 2R, 3R, 4R)-4-({5-[(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ)-3-フルオロ-2

ーヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト I-162

【化243】



ステップ1: rac-(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で、アルデヒド Int-67 で開始して調製した。LCMS (FA): $m/z = 352.9$ (M+H)

【0892】

ステップ2: (4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。LCMS (FA): $m/z = 350.8$ (M+H)

【0893】

ステップ3: (4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) (4-{[(1R, 2R, 3R, 4R)-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ}ピリミジン-5-イル) メタノン。

(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (0.11g, 0.31mmol) 及び (1R, 2R, 3R, 5R)-3-アミノ-2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノールヒドロクロリド (70.2mg, 0.38mmol) (合成については、Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549~554、Borthwick, A. D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179~186を参照されたい) を反応容器内で秤量した。この混合物に、i-PrOH (3.8mL) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17mL, 0.95mmol) を添加し、生じた混合物を50℃で16時間にわたって攪拌した。反応物を室温に冷却し、反応物を真空中で濃縮した。粗製生成物をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~10% MeOH/DCM) で精製して、標題化合物 (収量147mg) を得た。LCMS (FA): $m/z = 541.0$ (M+H)

【0894】

ステップ4: tert-ブチル ({[(1R, 2R, 3R, 4R)-4-(5-{(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル)カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル]メトキシ}スルホニル)カルバマート。

(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) (4-{[(1R, 2R, 3R, 4R)-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ}ピリミジン-5-イル) メタノン (0.13g, 0.28mmol) 含有NMP (1.4mL) 及びCH₃CN (0.69mL, 13mmol) の溶液に、PPTS (70.7mg, 0.28mmol) を添加した。その混合物に、(4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタ-1-イルスルホニル) (tert-ブトキシカルボニル) アザニ

10

20

30

40

50

ド-1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンヒドロクロリド (0. 37 g, 0. 84 mmol) を、続いて、追加のアリコットの (4-アザ-1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクター-1-イルスルホニル) (tert-ブトキシカルボニル) アザニド-1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンヒドロクロリド (合計 525 mg, 1. 19 mmol) を、反応が完了するまで添加した。反応物を水の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0%~10% MeOH/DCM) で精製して、標題化合物 (収量 180 mg) を得た。LCMS (FA): m/z = 641. 0 (M+H)

【0895】

ステップ5 [(1R, 2R, 3R, 4R)-4-({5-[(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ)-3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト。

tert-ブチル ({ [(1R, 2R, 3R, 4R)-4-({5-[(4-ベンジル-5-クロロ-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ)-3-フルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル] メトキシ} スルホニル) カルバマート (0. 18 g, 0. 28 mmol) 含有 CH₃CN (2. 8 mL) 溶液を 0℃ に冷却した。この混合物に、12. 0 M (1. 87 mL, 22. 2 mmol) を添加した。次いで、その混合物を室温で 30 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチした。その混合物を少量の水で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その粗製混合物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (収量 65 mg) (43%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 78 (s, 1H), 8. 71 (s, 1H), 8. 42 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 76 (s, 1H), 7. 50 (s, 2H), 7. 34 - 7. 24 (m, 4H), 7. 24 - 7. 17 (m, 1H), 5. 76 - 5. 39 (m, 1H), 4. 93 - 4. 61 (m, 2H), 4. 10 (dd, J = 9. 8, 5. 9 Hz, 1H), 4. 05 - 3. 96 (m, 3H), 3. 91 (dd, J = 22. 3, 4. 2 Hz, 1H), 2. 34 - 2. 24 (m, 1H), 2. 20 - 2. 12 (m, 1H), 1. 55 - 1. 42 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 541. 0 (M+H)

【0896】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。ステップ5において、記載の脱シリル化剤及び溶媒を使用した。

【表62】

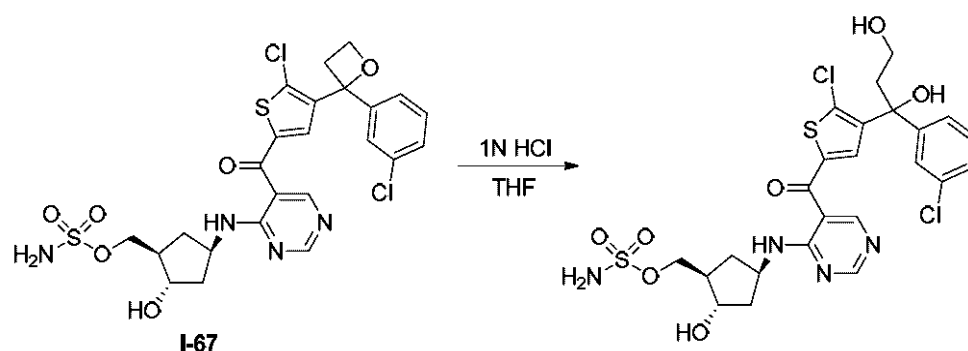
出発物質	ステップ5の条件	化合物番号
Int-79	H ₃ PO ₄ / CH ₃ CN	I-101
Int-65	HCl / CH ₃ CN	I-65

【0897】

実施例178: [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({5-クロロ-4-[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジヒドロキシプロピル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト及び [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({5-クロロ-4-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジヒドロキシプロピル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスル

ファーマート。I-49

【化244】



10

ステップ1：[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジヒドロキシプロピル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({5-クロロ-4-[(1R)-1-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジヒドロキシプロピル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート。

I-67 (40.0 mg、66.7 μ mol) 含有THF (3.0 mL) 溶液に、1.0 MのHCl (3.00 mL、3.00 mmol) を添加し、その混合物を10分間にわたって40℃で攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物22 mg (53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 3H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 1H)。LCMS (AA): m/z = 619.2 (M+H)

20

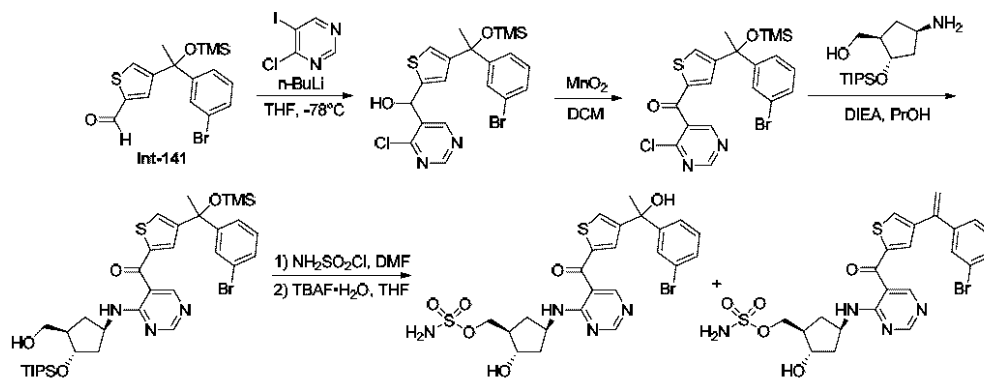
30

【0898】

実施例179：[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシエチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート I-3、及び[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[1-(3-ブロモフェニル)ビニル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート I-164

40

【化 2 4 5】



10

ステップ1：(4- {1- (3-ブロモフェニル) -1- [(トリメチルシリル) オキシ] エチル} -2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で、Int-141から開始して調製した。304mg (71%) LCMS (AA) : m/z = 499.2 (M+1)。

【0899】

ステップ2：rac-(4- {1- (3-ブロモフェニル) -1- [(トリメチルシリル) オキシ] エチル} -2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

20

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。246mg (81%) ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.10 (s, 1H), 8.72 - 8.69 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.7, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.01 (s, 9H)。

【0900】

ステップ3：(4- {(1S)-1- (3-ブロモフェニル) -1- [(トリメチルシリル) オキシ] エチル} -2-チエニル) [4- {(1R, 3R, 4S)-3- (ヒドロキシメチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ] ピリミジン-5-イル] メタノン及び(4- {(1R)-1- (3-ブロモフェニル) -1- [(トリメチルシリル) オキシ] エチル} -2-チエニル) [4- {(1R, 3R, 4S)-3- (ヒドロキシメチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ] ピリミジン-5-イル] メタノン。

30

Int-262 (287mg, 0.74mmol) を TFA 10ml 中に室温で溶解させ、次いで、1時間にわたって室温で攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣を i-PrOH (20.0mL) で溶解させた。その溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.86mL, 4.94mmol) を、続いて、Int-141 (245mg, 0.49mmol) を添加し、反応物を4時間にわたって70℃で攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~50%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物289mg (78%) を得た。LCMS (AA) : m/z = 746.5 (M+H)

40

【0901】

ステップ4：[(1R, 2S, 4R)-4- { [5- ({4- [(1S)-1- (3-ブロモフェニル) -1-ヒドロキシエチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び

(1R, 2S, 4R)-4- { [5- ({4- [(1R)-1- (3-ブロモフェニル)

50

－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}
 }－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
 及び

[(1R, 2S, 4R)－4－{ [5－({4－[1－(3－ブロモフェニル)ビニル]
 －2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロ
 ペンチル]メチルスルファマート。

ステップ3の生成物混合物(289mg、0.39mmol)含有DMF(6.0mL)
)溶液に、クロロスルホンアミド(134mg、1.16mmol)を添加し、反応物を
 室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を水25ml及び飽和NaHCO₃25
 mlの溶液に注ぎ入れた。その混合物をEtOAc(40mL×2)で抽出した。合わせ
 た有機層を真空中で濃縮した。残渣をTHF(10.0mL)中に溶解させ、次いで、こ
 の溶液に、TBAF水和物(541mg、1.94mmol)を添加した。反応物を室温
 で終夜攪拌した。その混合物を飽和NaHCO₃溶液30mlに注ぎ入れ、次いで、Et
 OAc(30ml×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、分取HPLCによっ
 て精製して、標題化合物を以下のとおりに得た。

【0902】

[(1R, 2S, 4R)－4－{ [5－({4－[(1S)－1－(3－ブロモフェニル)
)－1－ヒドロキシエチル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミ
 ノ}－2－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び[(1R, 2S, 4R)
)－4－{ [5－({4－[(1R)－1－(3－ブロモフェニル)－1－ヒドロキシエ
 チル]－2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシ
 シクロペンチル]メチルスルファマート I-3。

97.3mg(42%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ
 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82 (d, J
 = 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.9 Hz, 1H),
 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m,
 2H), 7.30 – 7.19 (m, 1H), 4.80 (p, J
 = 8.1 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 3H), 2.50
 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.16 (m,
 1H), 1.92 (s, 3H), 1.91 – 1.86 (m, 1H),
 1.42 (m, 1H)。LCMS (AA): m/z = 599.0 (M+1)
)。

【0903】

[(1R, 2S, 4R)－4－{ [5－({4－[1－(3－ブロモフェニル)ビニル]
 －2－チエニル}カルボニル)ピリミジン－4－イル]アミノ}－2－ヒドロキシシクロ
 ペンチル]メチルスルファマート I-164

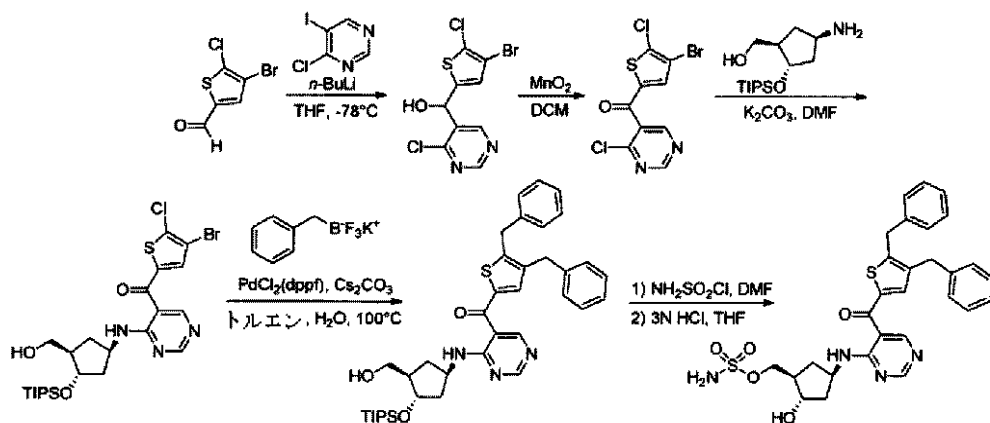
24.3mg(11%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.
 78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.76 (s, 1H),
 7.71 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.40
 – 7.27 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.48 (s, 1
 H), 4.82 (dd, J = 16.2, 8.0 Hz, 1H), 4.2
 0 (qd, J = 9.9, 5.9 Hz, 3H), 2.59 – 2.47
 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.18 (ddd
 , J = 12.8, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 1.92 (dd,
 J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 1.46 (dt, J = 13.
 0, 9.1 Hz, 1H)。LCMS (AA): m/z = 581.0 (M
 +1)。

【0904】

実施例180: [(1R, 2S, 4R)－4－({5－[(4, 5－ジベンジル－2－チ
 エニル)カルボニル]ピリミジン－4－イル}アミノ)－2－ヒドロキシシクロペンチル

] メチルスルファマト I-144

【化246】



10

ステップ1: rac-(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール。

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で、4-ブロモ-5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒドから開始して調製した。LCMS (FA): $m/z = 340.9$ (M+1)

【0905】

20

ステップ2: (4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

【0906】

ステップ3: (4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル) [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] メタノン。

(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (1.00 g, 2.96 mmol) 及び { (1R, 2S, 4R)-4-アミノ-2-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル } メタノール (1.28 g, 4.44 mmol) 含有DMF (29 mL) 溶液に、室温で K_2CO_3 (1.23 g, 8.88 mmol) を添加し、生じた混合物を2時間にわたって攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水 (×2) で洗浄した。水溶液を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 5%~40% の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物を薄黄色のゴム (収量 1.31 g) として得た。LCMS (FA): $m/z = 592.2$ (M+1)

30

【0907】

40

ステップ4: (4, 5-ジベンジル-2-チエニル) [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] メタノン。

(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル) [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] メタノン (103 mg, 0.18 mmol) 含有トルエン (2.0 mL) 及び水 (0.20 mL, 11.1 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (285 mg, 0.87 mmol) を添加し、アルゴンを5分間にわたって吹き込んだ。ベンジルトリフルオロホウ酸カリウム塩 (173 mg, 0.87 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (7.19 mg

50

、8.74 μmol) を添加し、バイアルをアルゴンでフラッシュし、密閉した。反応物を5時間にわたって100℃で加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、セライトのパッドで濾過した。濾液を水($\times 2$)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は30%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物を黄色の油(収量34mg)として得た。LCMS (FA): $m/z = 656.4$ ($M+1$)。

【0908】

ステップ5: [(1R, 2S, 4R)-4-({5-[(4, 5-ジベンジル-2-チエニル) カルボニル] ピリミジン-4-イル} アミノ) -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

(4, 5-ジベンジル-2-チエニル) [4-({ (1R, 3R, 4S) -3-(ヒドロキシメチル) -4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン (33mg、0.050mmol) 含有DMF (1.0mL) 溶液を0℃に冷却し、それに、トリエチルアミン (0.10mL、0.72mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (32.5mg、0.28mmol) を添加し、反応物を0℃で30分間にわたって攪拌した。反応物に、0℃で3.0M HCl水を加し、その混合物を室温に加温した。終夜攪拌した後に、反応物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、その混合物をEtOAc ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機抽出物を10% LiCl水溶液 ($\times 3$)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は7% MeOH含有DCM)によって精製して、標題化合物をオフホワイト色の固体(収量24mg)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 10H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 1H)。LCMS (FA): $m/z = 579.4$ ($M+1$)。

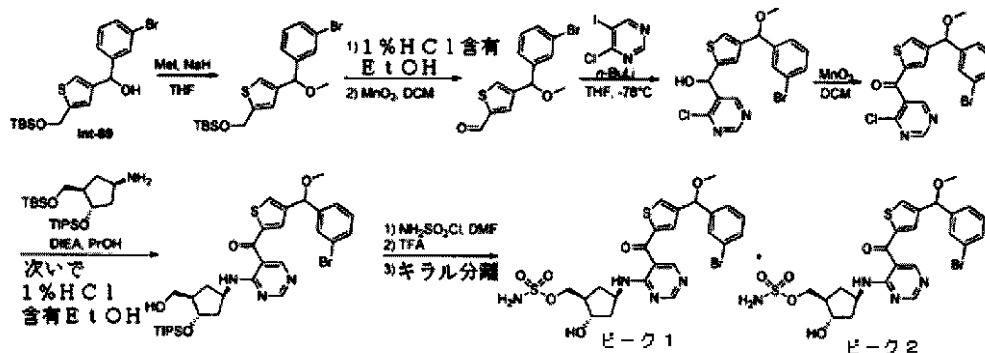
【0909】

実施例181: [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(S) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(R) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート (ピーク1) I-73a

及び

[(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(S) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(R) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート (ピーク2) I-73b

【化 2 4 7】



10

ステップ1: rac-({4-[(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]-2-チエニル}メトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン。

Int-89 (0.841 g、2.03 mmol) 含有 THF (20.0 mL) 溶液に、60% NaH 含有 鉱油 (293 mg、6.10 mmol) を、続いて、MeI (0.38 mL、6.10 mmol) を添加し、反応物を1時間にわたって50℃で加熱した。その溶液を飽和 NH₄Cl 溶液 30 mL に注ぎ入れ、その混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~35%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 7 21 mg (83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 0.85 – 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

20

【0910】

ステップ2: rac-4-[(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]チオフェン-2-カルボアルデヒド。

30

({4-[(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]-2-チエニル}メトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (352 mg、0.82 mmol) を含む 1% HCl 含有 EtOH (20 mL) 溶液を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 30 mL に注ぎ入れ、次いで、DCM (30 mL × 2) で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残渣を DCM (30 mL) 中に溶解させた。その溶液に、MnO₂ (1.07 g、12.4 mmol) を添加し、その混合物を40℃で3時間にわたって攪拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケーキを DCM で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~35%の EtOAc 含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 182 mg (71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.40 (s, 3H)。

40

【0911】

ステップ3: {4-[(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]-2-チエニル} (4-クロロピリミジン-5-イル)メタノール。

標題化合物を、実施例 131 ステップ7と類似の様式で調製した。185 mg (74%) LCMS (AA): m/z = 426.9 (M+H)。

【0912】

50

ステップ4: rac- {4- [(3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン。

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。168mg (91%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.34 (s, 3H)。

【0913】

ステップ5: {4- [(S) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} [4- ({ (1R, 3R, 4S) -3- (ヒドロキシメチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン及び {4- [(R) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} [4- ({ (1R, 3R, 4S) -3- (ヒドロキシメチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

rac- {4- [(3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (168mg, 0.40mmol)、アミンInt-260 (175mg, 0.44mmol)、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14mL, 0.79mmol) を、i-PrOH (20.0mL) 中に溶解させた。反応物を60℃で1時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を1% HCl 含有 EtOH 溶液 25mL 中に溶解させた。その混合物を室温で15分間にわたって攪拌した。その溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液 30mL に注ぎ入れ、次いで、DCM (30mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~70%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物 201mg (75%) を得た。LCMS (AA): m/z = 676.1 (M+H)

【0914】

ステップ6: [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(S) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(R) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(S) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2S, 4R) -4- { [5- ({4- [(R) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

{4- [(S及びR) - (3-ブロモフェニル) (メトキシ) メチル] -2-チエニル} [4- ({ (1R, 3R, 4S) -3- (ヒドロキシメチル) -4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン (63.2mg, 0.09mmol) 含有 DMF (3.0mL) 溶液に、クロロスルホンアミド (32.5g, 0.28mmol) を添加し、反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を水 25mL 及び飽和 NaHCO₃ 25mL の溶液に注ぎ入れた。その混合物を EtOAc (40mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を TFA (14.0mL) 及び水 (6.0mL) の溶液中に溶解させた。その混合物を 40℃で30分間にわたって攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、MeOH 5mL、水 25mL、及び飽和 NaHCO₃ 溶液 25mL を添加した。生じた混合物を EtOAc (40mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は0%~15% MeOH 含有 EtOAc) によって精製して

、ジアステレオアイソフォーム混合物を得た。生成物をキラルSFC（CHIRALPAK IA4、 6×100 mm、 $35/65$ の0.3%DEA含有EtOH/CO₂、3 mL/分、10 MPa）によって分離した。

【0915】

ピーク1：[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

7.4 mg (13%) ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.79 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。LCMS (AA): m/z = 599.1 (M+H)

【0916】

ピーク2：[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

5.1 mg (9%) ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.43 (m, 1H)。LCMS (AA): m/z = 599.1 (M+H)。

【0917】

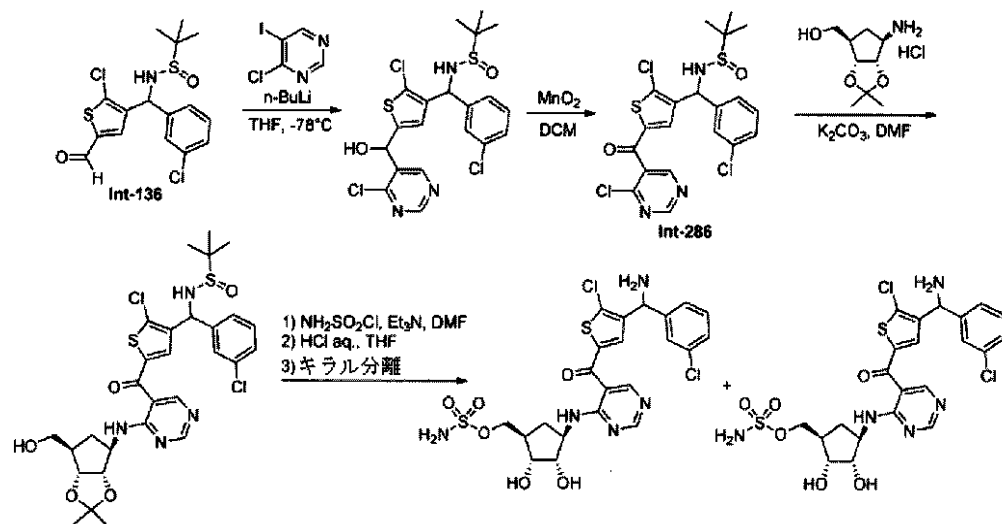
実施例182：[(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(S)-アミノ(3-クロロフェニル)メチル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(R)-アミノ(3-クロロフェニル)メチル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート (ピーク1)

I-14a

及び

[(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(S)-アミノ(3-クロロフェニル)メチル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(1R, 2R, 3S, 4R)-4-{[5-({4-[(R)-アミノ(3-クロロフェニル)メチル]-5-クロロ-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2

， 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト (ピーク 2) I-14b
【化 248】



ステップ 1: N-[(S)-{2-クロロ-5-[(S)-(4-クロロピリミジン-5-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-チエニル}(3-クロロフェニル)メチル]-2-
メチルプロパン-2-スルフィナムド、N-[(R)-{2-クロロ-5-[(R)-
(4-クロロピリミジン-5-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-チエニル}(3-
クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド、N-[(S)-
{2-クロロ-5-[(R)-(4-クロロピリミジン-5-イル)(ヒドロキシ)メ
チル]-3-チエニル}(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパン-2-ス
ルフィナムド、及び N-[(R)-{2-クロロ-5-[(S)-(4-クロロピリミ
ジン-5-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-チエニル}(3-クロロフェニル)メチ
ル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド。

標題化合物を、実施例 131、ステップ 7 と類似の様式で、Int-136 から開始し
て調製した。LCMS (FA): $m/z = 506.0$ (M+H)。

【0918】

ステップ 2: rac-N-[{2-クロロ-5-[(4-クロロピリミジン-5-イル)
カルボニル]-3-チエニル}(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパン-
2-スルフィナムド Int-286。

標題化合物を、実施例 131、ステップ 8 と類似の様式で調製した。LCMS (FA)
) : $m/z = 504.0$ (M+H)。

【0919】

ステップ 3: N-[(S)-{2-クロロ-5-[(4-{[(3aS, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペ
ンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-イル)カルボ
ニル]-3-チエニル}(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパン-2-ス
ルフィナムド及び N-[(R)-{2-クロロ-5-[(4-{[(3aS, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シ
クロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル]アミノ}ピリミジン-5-イル)
カルボニル]-3-チエニル}(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパン-
2-スルフィナムド。

[(3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-アミノ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル]メタノールヒドロクロリ
ド (160mg, 0.72mmol) (この出発物質の合成については、Clairborne, C. F. et al. PCT出願公開WO2008/019124を参照されたい
)、N-[{2-クロロ-5-[(4-クロロピリミジン-5-イル)カルボニル]-3

10

20

30

40

50

ーチエニル} (3-クロロフェニル) メチル] - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (0.30 g、0.60 mmol)、及び K_2CO_3 (247 mg、1.79 mmol) 含有 DMF (9.0 mL) 室温で8時間にわたって攪拌した。反応物を水の添加によってクエンチした。固体が沈澱し、それを濾過によって収集し、水で洗浄した。固体を高真空で終夜乾燥させて、標題化合物 290 mg を得た。LCMS (FA): m/z = 655.0 (M+H)

【0920】

ステップ4: [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び

10

[(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。
ステップ3の生成物混合物 (0.28 g、0.43 mmol) 含有 DMF (2.7 mL) 及び THF (2.7 mL) の溶液を -78℃ に冷却し、それに、トリエチルアミン (1.19 mL、8.57 mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (0.89 g、7.71 mmol) を添加し、その混合物を -78℃ で1時間にわたって攪拌した。反応混合物に、追加の DMF (1 mL)、THF (1 mL)、トリエチルアミン (0.30 mL、2.14 mmol)、及びクロロスルホンアミド (0.25 g、2.14 mmol) を添加し、攪拌を -78℃ で2時間にわたって継続した。その混合物に 1.250 M の HCl 含有 EtOH (16.8 mL、21.0 mmol) を添加し、反応物を室温に加温した。45分間にわたって室温で攪拌した後に、3.0 M の HCl 水 (7.10 mL、21.3 mmol) を添加し、その混合物を18時間にわたって攪拌した。反応物を、pH 9 まで飽和 $NaHCO_3$ を添加することによってクエンチした。生じた混合物を水と EtOAc に分液した。層を分離し、水層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を ISCO カラムクロマトグラフィー (溶離液は 0% ~ 15% MeOH / DCM) で精製して、標題化合物の混合物 (収量 118 mg) を得た。LCMS (FA): m/z = 590.0 (M+H)

20

。

【0921】

30

ステップ5: [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート。

40

ステップ4の2種の生成物ジアステレオマーの混合物 (115 mg、0.20 mmol) を、個々のジアステレオマーを得るためにキラル HPLC によって分離して、I-14a (27 mg、第1溶離化合物) 及び I-14b (42 mg、第2溶離化合物) を得た。

【0922】

ピーク1: [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(S) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(R) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

50

エニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

I-14a

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (br s, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.47 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.70 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.77 - 2.54 (br s, 2H), 2.28 (dt, $J = 12.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.16 (dt, $J = 12.7, 8.8$ Hz, 1H)。

10

【0923】

ピーク2: [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(S) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは [(1R, 2R, 3S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(R) - アミノ (3-クロロフェニル) メチル] - 5-クロロ-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

20

I-14b

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 - 8.36 (br s, 2H), 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (br s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.95 - 4.81 (br s, 1H), 4.74 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.4, 6.7$ Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 2.28 (dt, $J = 12.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H)。

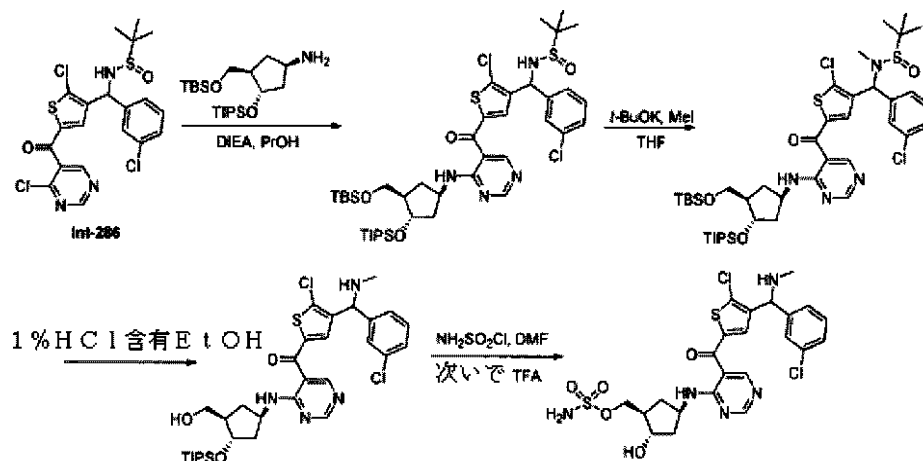
30

【0924】

実施例183: [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(S) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(R) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-95

40

【化 2 4 9】



10

ステップ1：N-[(S)-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-2-クロロ-3-チエニル)(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィ

20

ンアミド

及び
N-[(R)-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-2-クロロ-3-チエニル)(3-クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィ

ンアミド。
Int-260 (192 mg、0.48 mmol) 含有 i-PrOH (20.0 mL) 溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.60 mmol) を、続いて、Int-286 (120 mg、0.24 mmol) を添加し、反応物を70℃で4時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~80%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.74及び8.71 (それぞれs, 合わせて1H), 8.65及び8.63 (それぞれs, 合わせて1H), 8.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47及び7.42 (それぞれs, 合わせて1H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 5.81 - 5.72 (m, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 10H), 1.09 - 1.01 (m, 21H), 0.90 - 0.84 (m, 9H), 0.06 - 0.00 (m, 6H)。

30

40

【0925】

ステップ2：N-[(S)-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-2-クロロ-3-チエニル)(3-クロロフェニル)メチル]-N, 2-ジメチルプロパン-2-スルフィ

ンアミド

及び
N-[(R)-(5-{[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({tert-ブチル

50

(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル]カルボニル}-2-クロロ-3-チエニル)(3-クロロフェニル)メチル]-N, 2-ジメチルプロパン-2-スルフィニアミド。

ステップ1の生成物混合物(117mg、0.14mmol)含有THF(10.0mL)溶液に、室温で1.0Mのt-BuOK含有THF(0.40mL、0.40mmol)を滴下添加し、反応物を室温で30分間にわたって攪拌した。その溶液を0℃で冷却し、その溶液に、MeI(0.04mL、0.67mmol)を添加した。反応物を0℃で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ入れ、次いで、EtOAc(×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は0%~55%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物47.6mg(40%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.76 (h, J = 7.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 2.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.67 (tdd, J = 12.9, 8.1, 3.9 Hz, 1H), 1.02 (s, 21H), 0.88 (m, 1H), 0.86 - 0.80 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)。

【0926】

ステップ3: {5-クロロ-4-[(S) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル]-2-チエニル} [4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- (ヒドロキシメチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン

及び

{5-クロロ-4-[(R) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル]-2-チエニル} [4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- (ヒドロキシメチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

ステップ2の生成物混合物(182mg、0.21mmol)を含むEtOH含有1% HCl(20mL)溶液を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃溶液に注ぎ入れ、その混合物をDCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固して、粗製標題化合物142mg(93%)を得た。LCMS (FA): m/z = 663.7 (M+H)。

【0927】

ステップ4: [(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(S) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

及び

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({5-クロロ-4- [(R) - (3-クロロフェニル) (メチルアミノ) メチル]-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

ステップ3の生成物混合物(157mg、0.21mmol)含有DMF(5.0mL)溶液に、0℃でクロロスルホンアミド(73.7mg、0.64mmol)を添加し、反応物を1時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液に注ぎ入れ、生じた混合物をDCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を、TFA(8.00mL、104mmol)及び水(2.00mL、111mmol)の溶

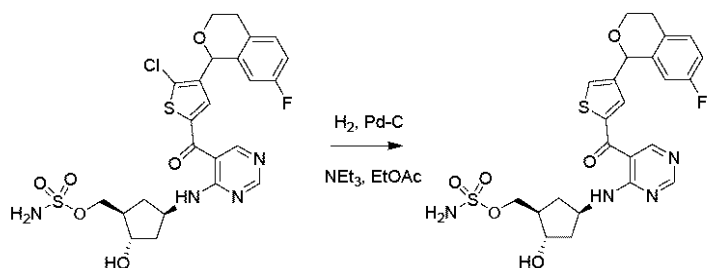
液中に溶解させ、その混合物を1時間にわたって50℃で加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をMeOH(15mL)中に溶解させ、続いて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)を添加した。その混合物を真空中で濃縮した後に、残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物29.7mg(24%)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.02 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.35 – 2.04 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.95 (m, 1H)。LCMS (FA): m/z = 586.1 (M+H)。

【0928】

実施例184: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1R) - 7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

または

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({4 - [(1S) - 7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-267
【化250】



一つ口丸底フラスコ内に、[(1R, 2S, 4R) - 4 - [[5 - [5-クロロ-4-[(1R) - 7-フルオロイソクロマン-1-イル] チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマートまたは[(1R, 2S, 4R) - 4 - [[5 - [5-クロロ-4-[(1S) - 7-フルオロイソクロマン-1-イル] チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート (I-294、0.499g、0.856mmol) を溶解させたEtOAc(15.0mL、154mmol) 及びトリエチルアミン(0.358mL、2.57mmol) を添加した。その混合物を窒素で脱気した。次いで、Pd/C(10重量%、0.500g、37.5mmol) を添加し、その混合物をH₂(g) バルーン(3×) でパージした。生じた混合物を室温で1日、H₂(g) のバルーン下で攪拌した。バルーンを取り外し、その溶液をアルゴンでパージした。次いで、その混合物を、セライトで濾過し、EtOAc(3×) ですすいだ。濾液を濃縮乾固し、残渣をISCOシリカゲルクロマトグラフィー(40gカラム、20分かけて0~10%MeOH/DCMで溶離) によって精製して、生成物0.359g(77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.76 – 4

. 64 (m, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.91 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 1H)、LCMS: (FA) M+1 549.1。

【0929】

実施例185: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1R) – 7 – エチル – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン – 1 – イル] – 5 – メチル – 2 – チエニル} カルボニル) ピリミジン – 4 – イル] アミノ} – 2 – ヒドロキシシクロペンチル] メチル

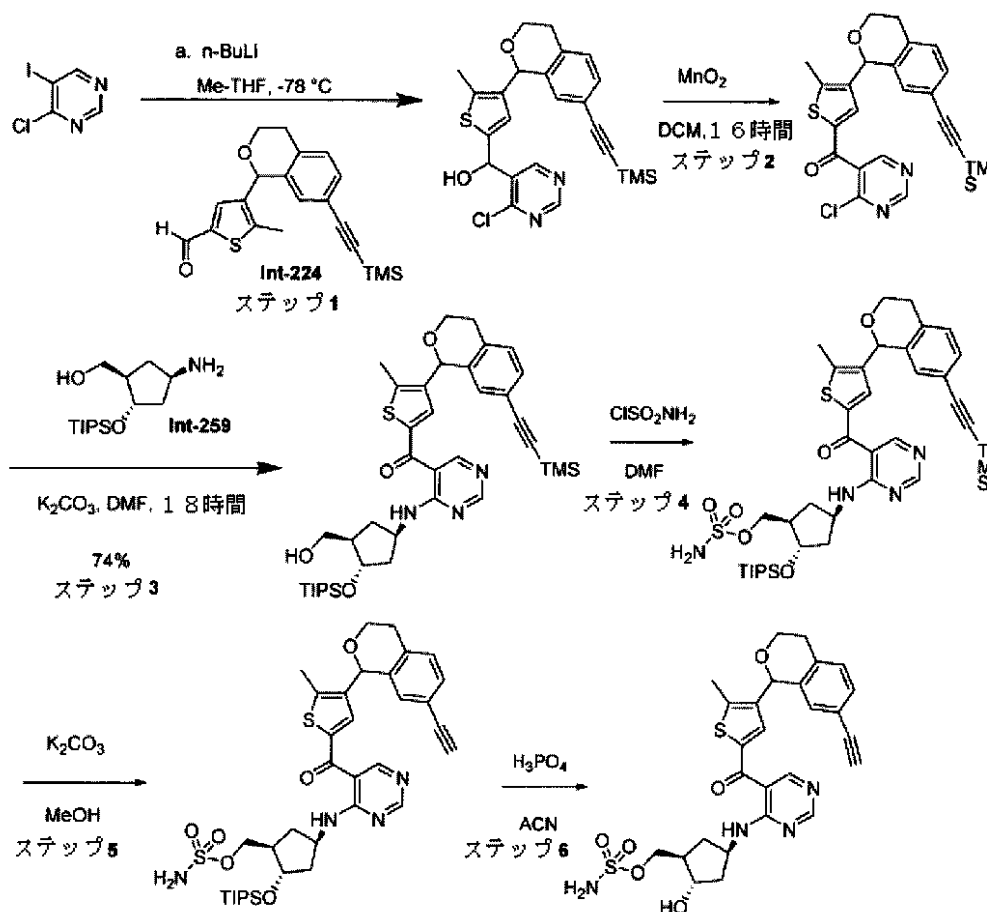
10

スルファマート

及び
[(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1S) – 7 – エチル – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン – 1 – イル] – 5 – メチル – 2 – チエニル} カルボニル) ピリミジン – 4 – イル] アミノ} – 2 – ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

I – 252

【化251】



20

30

40

ステップ1～4: [(1R, 2S, 4R) – 4 – [[5 – [5 – メチル – 4 – [(1R) – 7 – (2 – トリメチルシリルエチニル) イソクロマン – 1 – イル] チオフェン – 2 – カルボニル] ピリミジン – 4 – イル] アミノ] – 2 – トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1R, 2S, 4R) – 4 – [[5 – [5 – メチル – 4 – [(1S) – 7 – (2 – トリメチルシリルエチニル) イソクロマン – 1 – イル] チオフェン – 2 – カルボニル] ピリミジン – 4 – イル] アミノ] – 2 – トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル] メチルスルファマート

ステップ1～4を、実施例173、ステップ1～4と類似の様式で、アルデヒド Int

50

－ 2 2 4 で開始して行った。ステップ 5 を以下のとおりに行った。

【 0 9 3 0 】

ステップ 5 : [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [[5 - [4 - [(1 R) - 7 - エチニルイソクロマン - 1 - イル] - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - トリイソプロピルシリルオキシ - シクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [[5 - [4 - [(1 S) - 7 - エチニルイソクロマン - 1 - イル] - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - トリイソプロピルシリルオキシ - シクロペンチル] メチルスルファマート

[(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [[5 - [5 - メチル - 4 - [(1 R) - 7 - (2 - トリメチルシリルエチニル) イソクロマン - 1 - イル] チオフェン - 2 - カルボニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - トリイソプロピルシリルオキシ - シクロペンチル] メチルスルファマート及び [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [[5 - [5 - メチル - 4 - [(1 S) - 7 - (2 - トリメチルシリルエチニル) イソクロマン - 1 - イル] チオフェン - 2 - カルボニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - トリイソプロピルシリルオキシ - シクロペンチル] メチルスルファマート (1 . 0 g) 含有メタノール (1 0 . 7 m L) 溶液に、炭酸カリウム (3 4 6 . 7 m g , 2 . 5 0 9 m m o l) を添加し、その混合物を 2 時間にわたって室温で攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に水 (2 0 m L) を添加し、その混合物を D C M (2 0 × 3) で抽出した。乳白色の微細な水層を蒸発乾固して、標題化合物 0 . 9 g (1 0 0 %) を白色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) δ 8 . 6 1 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) , 7 . 1 7 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 5 . 8 7 (s , 1 H) , 4 . 4 2 - 4 . 3 4 (m , 1 H) , 4 . 2 3 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 1 5 - 4 . 1 0 (m , 2 H) , 3 . 9 9 - 3 . 8 7 (m , 1 H) , 3 . 3 6 (s , 1 H) , 3 . 1 8 - 3 . 0 4 (m , 1 H) , 2 . 8 7 - 2 . 7 6 (m , 1 H) , 2 . 5 1 (s , 3 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 3 8 - 2 . 2 9 (m , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 0 1 (s , 1 H) , 1 . 8 7 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 2 9 (m , 1 H) , 1 . 1 2 - 1 . 0 4 (m , 2 1 H) 。 L C M S : m / z 7 2 5 . 0 (M + 1) 。

【 0 9 3 1 】

ステップ 6 : [(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 R) - 7 - エチニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

及び

[(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1 S) - 7 - エチニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソクロメン - 1 - イル] - 5 - メチル - 2 - チエニル } カルボニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

ステップ 6 を、実施例 1 3 3、ステップ 8 と類似の様式で行って、標題化合物を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) δ 8 . 6 2 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 1 7 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H) , 5 . 8 7 (s , 1 H) , 4 . 8 1 - 4 . 7 1 (m , 1 H) , 4 . 2 4 - 4 . 1 1 (m , 4 H) , 3 . 9 7 - 3 . 8 8 (m , 1 H) , 3 . 3 7 (s , 1 H) , 3 . 1 8 - 3 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 8 6 - 2 . 7 7 (m , 1 H) , 2 . 5 2 (s , 3 H) , 2 . 5 1 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 3 1 - 2 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 1 7 - 2 . 0 8 (m

, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 1H)。 m/z 569.4 (M+1)。

【0932】

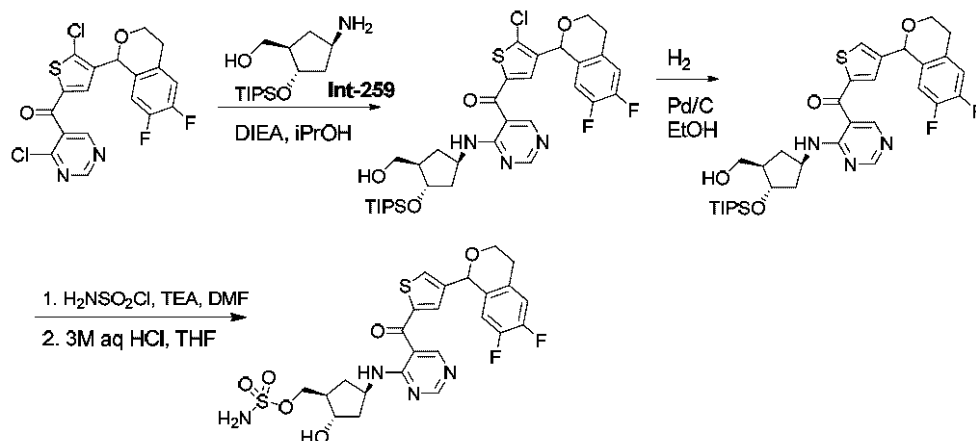
実施例186: [(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1R) – 6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

または

[(1R, 2S, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1S) – 6, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] – 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} – 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-273

10

【化252】



20

ステップ1: [4 – [(1R) – 6, 7-ジフルオロイソクロマン-1-イル] – 2-チエニル] – [4 – [[(1R, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル] アミノ] ピリミジン-5-イル] メタノンまたは [4 – [(1S) – 6, 7-ジフルオロイソクロマン-1-イル] – 2-チエニル] – [4 – [[(1R, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル] アミノ] ピリミジン-5-イル] メタノン

30

I-290bの生成におけるステップ2の生成物 (0.677g、1.58mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.6900mL、3.961mmol) 含有イソプロピルアルコール (25mL、330mmol) 溶液に、{ (1R, 2S, 4R) – 4-アミノ-2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メタノール (Int-259、0.6376g、2.218mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、次いで、濃縮して、粗製生成物1.962gを2種のジステレオマーの混合物として得た。粗製物質を精製し、ジステレオマーを、0~25%のEtOAc含有ヘキサンで溶離するISCOシリカゲルクロマトグラフィーによって分離して、0.344gのジステレオマー1及び0.354gのジステレオマー2 (収率65%) を得た。ジステレオマー1: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.74 – 6.64 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 – 4.79 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.11 (s, 21H)、LCMS (FA) M+1 678.6。ジステレオマー

40

50

2 : ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 6.73 – 6.60 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.11 (s, 21H)、LCMS (FA) $M+1$ 678.6。

10

【0933】

ステップ2: [5-クロロ-4-[(1R)-6,7-ジフルオロイソクロマン-1-イル]-2-チエニル]-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシシクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-イル]メタノン

ステップ1のジアステレオマー2 (0.216 g、0.318 mmol) 及びトリエチルアミン (0.133 mL、0.955 mmol) 含有 EtOAc (5.00 mL、51.2 mmol) 溶液に、Pd/C (10重量%、0.216 g、16.2 mmol) を添加した。反応容器を水素ガスでパージし、次いで、終夜、室温で、水素ガスのバルーン下で攪拌した。生じた混合物を濾過し、濃縮して、粗製生成物 0.323 g を得た。粗製物質を、0~50%の EtOAc 含有ヘキサンで溶離する ISCO シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物 0.178 g (収率 97%) を薄黄色の残渣として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 2H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 2H), 1.04 (s, 21H)、LCMS (FA) $M+1$ 644.3。

20

30

【0934】

ステップ3: [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(1R)-6,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

または

[(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(1S)-6,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

40

ステップ3を実施例171、ステップ6と類似の様式で行った。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.76 – 4.66 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 3.88 – 3.

50

7.7 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H)。

【0935】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。最終ステップにおける脱シリル化剤及び溶媒は、TAS-F及びDMFであった。

【表63】

出発物質	化合物番号
I-304の調製におけるステップ2の生成物	I-308

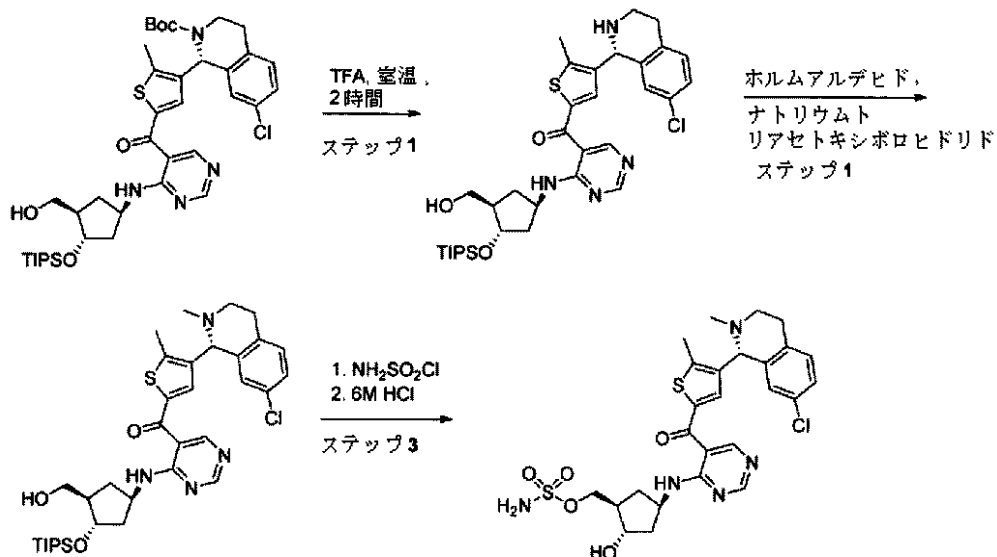
10

【0936】

実施例187：[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-1-イル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート及び[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-1-イル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート I-306

20

【化253】



30

ステップ1～3：[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-1-イル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート及び[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-1-イル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート

40

ステップ1及び2を、実施例117、ステップ4と類似の様式で、tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[[5-[4-[[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-2-メチル-3-チエニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン

50

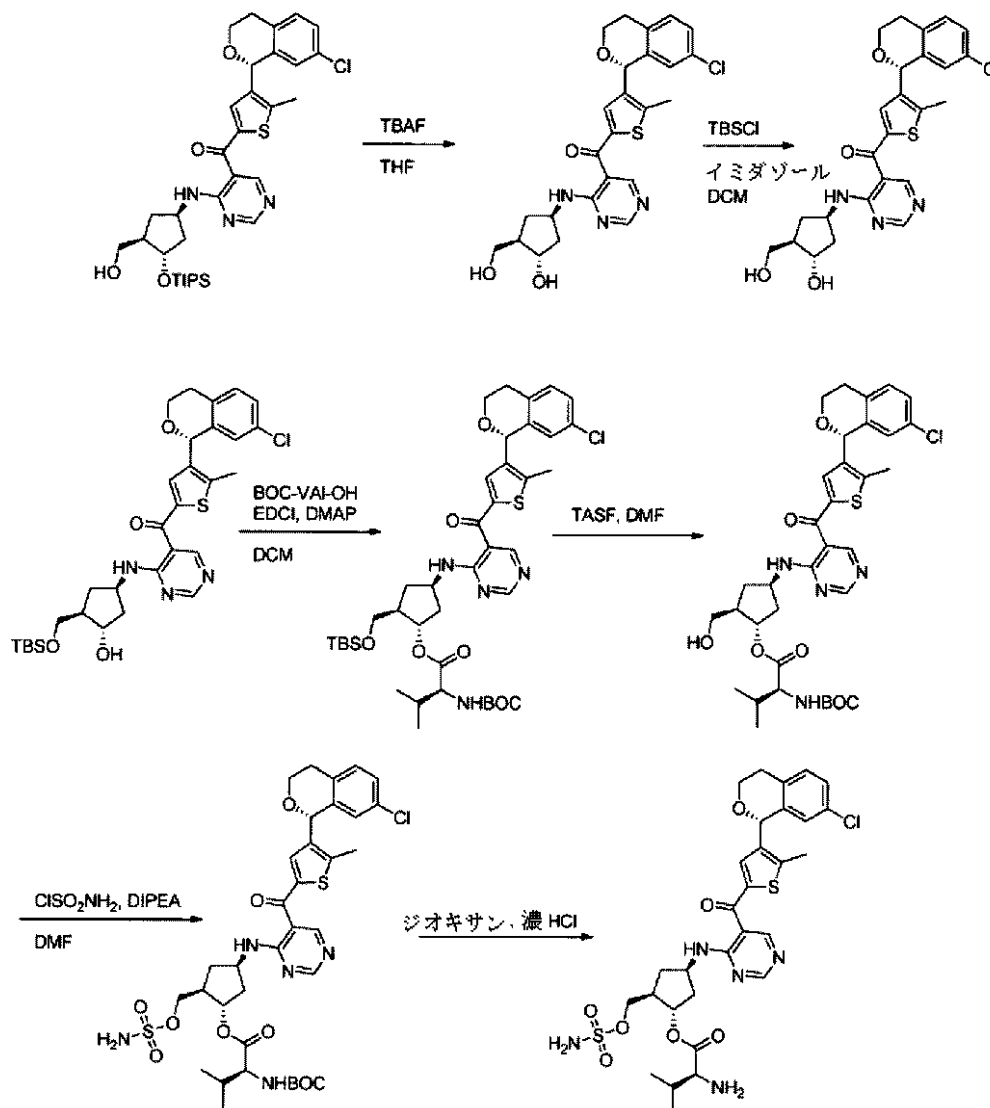
ー2ーカルボキシラート（実施例133、ステップ6の生成物）から開始して行った。ステップ3を実施例162、ステップ5及び6と類似の様式で行った。¹H NMR（400 MHz, MeOD） δ 8.63（s, 1H）, 8.54（s, 1H）, 7.29（s, 1H）, 7.19（d, J = 8.2 Hz, 2H）, 6.64（s, 1H）, 4.79（dd, J = 16.0, 7.9 Hz, 1H）, 4.66（s, 1H）, 4.29 – 4.09（m, 3H）, 3.28 – 3.10（m, 2H）, 2.95 – 2.85（m, 1H）, 2.83 – 2.71（m, 1H）, 2.60（s, 3H）, 2.55 – 2.41（m, 1H）, 2.36（s, 3H）, 2.31 – 2.21（m, 1H）, 2.19 – 2.07（m, 1H）, 1.95 – 1.82（m, 1H）, 1.50 – 1.32（m, 1H）。

10

【0937】

実施例188：（1S, 2R, 4R）-4- { [5-（ {4- [（1R）-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル} カルボニル）ピリミジン-4-イル] アミノ} -2- [（スルファモイルオキシ）メチル] シクロペンチル（2S）-2-アミノ-3-メチルブタノアート I-338

【化254】



20

30

40

ステップ1： {4- [（1R）-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] -5-メチル-2-チエニル}（4- { [（1R, 3S, 4R）-3-ヒドロ

50

キシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ}ピリミジン-5-イル)メタノン

{4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}[4-({(1R,3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル)メタノン(実施例132、ステップ9の生成物、1.60g、2.44mmol)含有THF(20.0mL、246mmol)溶液に、1.00MのTBAF含有THF(2.68mL、2.68mmol)を滴下添加した。反応物を2時間にわたって室温で撹拌した。

反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄した。水層をEtOAc(50mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。ISCOクロマトグラフィー(80gカラム、未希釈EtOAcで溶離)によって精製して、標題化合物を黄色の固体として得た。収量0.97g、80%のEtOAc中でRf0.05。LCMS FA保持時間3.18 ES+500、502

【0938】

ステップ2: (4-{[(1R,3R,4S)-3-({(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-ヒドロキシシクロペンチル]アミノ}ピリミジン-5-イル){4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}メタノン

氷浴中アルゴン下で冷却した4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル(4-{[(1R,3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ}ピリミジン-5-イル)メタノン(1.70g、3.40mmol)、1H-イミダゾール(0.4861g、7.140mmol)含有DCM(100mL、2000mmol)溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.5381g、3.570mmol)含有DCM(26mL、4.0E2mmol)溶液を10分かけて滴下添加した。反応物を周囲温度に徐々に加温し、終夜撹拌した。反応混合物をDCMと水に分液し、水層をDCMで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。ISCOクロマトグラフィー(80g、10分かけて75%~未希釈EtOAc含有ヘキサンで溶離)によって精製して、標題化合物を得た。収量1.71g、81%。75%のEtOAc/ヘキサン中でRf0.15。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.90 (td, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.12 (ddd, J = 16.3, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.36 (dt, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07及び0.07 (それぞれs, それぞれ3H)。

【0939】

ステップ3: (1S,2R,4R)-2-({(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}メチル)-4-{ [5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル

）アミノ〕－３－メチルブタノアート。

（４－〔（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル〕アミノ〕ピリミジン－５－イル）〔４－〔（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル〕－５－メチル－２－チエニル〕メタノン（３８４．０ｍｇ、０．６２５１ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３２．０ｍＬ）溶液に、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリン（２７７．１ｍｇ、１．２７５ｍｍｏｌ）、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（２３９．７ｍｇ、１．２５０ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１６０．４ｍｇ、１．３１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２０時間にわたって攪拌した。反応物を濃縮し、水とＥｔＯＡｃに分液した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５１４ｍｇ（定量的）を黄色の泡として得た。 ^1H NMR（４００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ８．６２－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｄ， J ＝７．５ Hz，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ， J ＝８．０ Hz，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｄ， J ＝５．７ Hz，２Ｈ），３．０１（ｓ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，９Ｈ），０．９１－０．８６（ｍ，６Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），０．０４－－０．０４（ｍ，６Ｈ）、LCMS：（ＡＡ） $M+1$ ８１３．４。

【０９４０】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－〔〔５－（〔４－〔（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル〕－５－メチル－２－チエニル〕カルボニル）ピリミジン－４－イル〕アミノ〕－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル（２Ｓ）－２－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－３－メチルブタノアート。

０℃、アルゴン下で、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（〔〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕メチル）－４－〔〔５－（〔４－〔（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル〕－５－メチル－２－チエニル〕カルボニル）ピリミジン－４－イル〕アミノ〕シクロペンチル（２Ｓ）－２－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－３－メチルブタノアート（０．４１２ｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）含有DMF（３．４ｍＬ）溶液に、トリス（ジメチルアミノ）スルホニウムジフルオロトリメチルシリカート（１９５ｍｇ、０．７０９ｍｍｏｌ）含有DMF（２．８４ｍＬ）溶液を添加した。生じた赤色の溶液を０℃で２時間にわたって攪拌した。次いで、反応物を最小量のDCMで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～７５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって直接精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、濃縮した。生じた油をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物３３７ｍｇ（９５％）を黄色の泡として得た。 ^1H NMR（４００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ８．６２－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．２３（ｄ， J ＝７．２ Hz，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ， J ＝７．８ Hz，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｔ， J ＝５．

3 Hz, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.83 (m, 3H), 1.43 – 1.30 (m, 9H), 0.95 – 0.79 (m, 6H)、LCMS: (AA) M+1 699.3

【0941】

ステップ5: (1S, 2R, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1R) – 7 – クロロ – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン – 1 – イル] – 5 – メチル – 2 – チエニル} カルボニル) ピリミジン – 4 – イル] アミノ} – 2 – [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2S) – 2 – [(tert – ブトキシカルボニル) アミノ] – 3 – メチルブタノアート。

(1S, 2R, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1R) – 7 – クロロ – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン – 1 – イル] – 5 – メチル – 2 – チエニル} カルボニル) ピリミジン – 4 – イル] アミノ} – 2 – (ヒドロキシメチル) シクロペンチル (2S) – 2 – [(tert – ブトキシカルボニル) アミノ] – 3 – メチルブタノアート (413.0 mg, 0.5906 mmol、トルエンと共に予め共沸) 含有DMF (9.2 mL) 及びN, N – ジイソプロピルエチルアミン (308.6 uL, 1.772 mmol) 溶液に、室温でクロロスルホンアミド (204.7 mg, 1.772 mmol) を添加し、その黄色の溶液を60分間にわたって攪拌した。反応物を0℃に冷却し、水、ブラインでクエンチした。反応物をEtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を、Na₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 7% MeOH 含有DCM) によって精製した。単離された生成物はなおも、未反応の出発物質を含有した。その混合物をトルエンと共に共沸させ、高真空で乾燥させ、アルゴン下でDMF (9.2 mL) 中に溶解させた。N, N – ジイソプロピルエチルアミン (0.1029 mL, 0.5906 mmol) を、続いて、クロロスルホンアミド (68.24 mg, 0.5906 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間にわたって攪拌し、TLCによってモニターした。次いで、クロロスルホンアミド (34.12 mg, 0.2953 mmol) を添加し、反応物を30分間にわたって攪拌した。次いで、反応物を0℃で冷却し、飽和NaHCO₃でクエンチし、水で希釈した。反応物をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EA) によって精製して、黄色の泡352 mgを得た。生成物をEtOAc中に溶解させ、1N LiCl溶液 (3×) で洗浄してDMFを除去し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物317 mg (69%) を黄色の残渣として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 8.63 – 8.54 (m, 2H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 3H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.09 – 1.86 (m, 3H), 1.48 – 1.30 (m, 9H), 0.89 (d, J = 5.5 Hz, 6H)、LCMS: (AA) M+1 778.2

【0942】

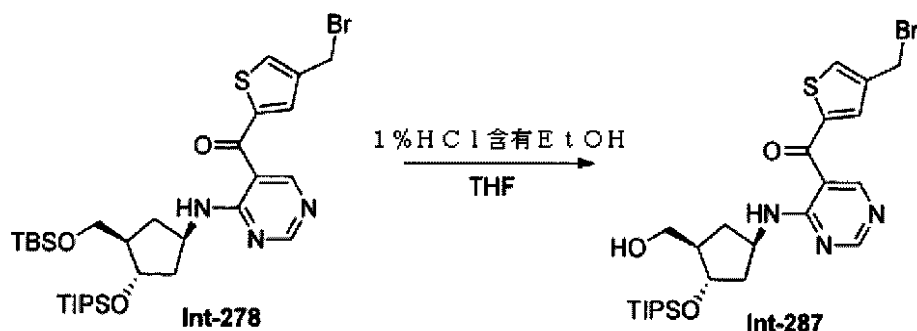
ステップ6: (1S, 2R, 4R) – 4 – { [5 – ({4 – [(1R) – 7 – クロロ – 3, 4 – ジヒドロ – 1H – イソクロメン – 1 – イル] – 5 – メチル – 2 – チエニル} カルボニル) ピリミジン – 4 – イル] アミノ} – 2 – [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2S) – 2 – アミノ – 3 – メチルブタノアート · HCl。

(1S, 2R, 4R) - 4 - { [5 - ({ 4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル } カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - 2 - [(スルファモイルオキシ) メチル] シクロペンチル (2S) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノアート (280mg, 0.36mmol) を 1, 4-ジオキサン (3.8mL) 中に溶解させ、濃HCl (0.60mL, 7.19mmol) を添加した。その溶液を室温で2.5時間にわたって攪拌した。反応物を濃縮し、EtOHと共に共沸させ、水を添加し、凍結乾燥させて、標題化合物 267mg (定量的) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 - 8.66 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 3H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.03 (m, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.04 - 0.93 (m, 6H)、LCMS: (AA) M+1 678.2。

【0943】

実施例189: [4-(プロモメチル)-2-チエニル] [4-({ (1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン Int-287

【化255】



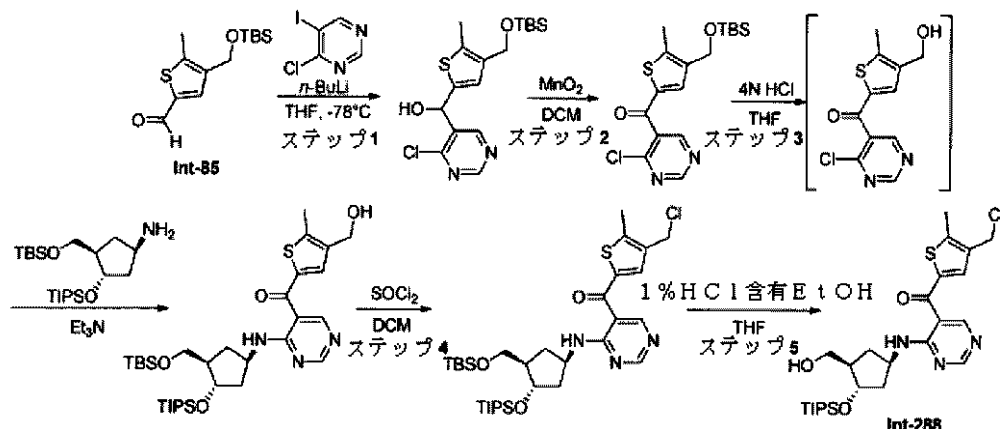
ステップ1: [4-(プロモメチル)-2-チエニル] [4-({ (1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン。

25mL丸底フラスコに、Int-278 (656mg, 0.96mmol)、THF (20.8mL) を添加した。その溶液を、0℃に冷却し、次いで、1% HCl 含有 EtOH 溶液 (15.9mL, 1.92mmol) を添加した。その混合物を0℃で3時間にわたって攪拌した。反応物に、飽和NaHCO₃溶液 (2mL) を添加して、過剰の酸をクエンチした。次いで、その溶液をEtOAc (10mL) で抽出した。分離の後に、水層をEtOAc (6mL) で抽出した。合わせた有機溶液を真空中で濃縮して、粗製標題化合物 550mg をわずかに黄色の油として得た。

【0944】

実施例190: [4-(クロロメチル)-5-メチル-2-チエニル] [4-({ (1R, 3R, 4S) - 3-(ヒドロキシメチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル } アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン Int-288

【化 2 5 6】



10

ステップ1: rac-[4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-メチル-2-チエニル](4-クロロピリミジン-5-イル)メタノール。

標題化合物を、実施例131、ステップ7と類似の様式で、Int-85から開始して調製した。2.53g(94%) LCMS (FA): $m/z = 385.3$ (M+H)。

【0945】

20

ステップ2: [4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-メチル-2-チエニル](4-クロロピリミジン-5-イル)メタノン。

標題化合物を、実施例131、ステップ8と類似の様式で調製した。2.33g(93%) LCMS (FA): $m/z = 383.3$ (M+H)。

【0946】

ステップ3: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル)[4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2-チエニル]メタノン。

[4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-5-メチル-2-チエニル](4-クロロピリミジン-5-イル)メタノン(2.30g、6.00mmol)含有THF(40.0mL)溶液に、4M HCl含有1,4-ジオキサン(20mL)を添加し、反応物を室温で2時間にわたって攪拌した。真空中で濃縮した後に、残渣をDCM(60.0mL)中に溶解させた。その溶液に、トリエチルアミン(2.93mL、21.0mmol)、及びInt-260(3.14g、7.81mmol)を添加し、生じた混合物を室温で3時間にわたって攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によってクエンチし、DCM(×2)で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残渣をISCOカラムクロマトグラフィー(溶離液は5%MeOH含有DCM)によって精製して、標題化合物1.96g(52%)を得た。LCMS (FA): $m/z = 635.0$ (M+H)。

30

【0947】

40

ステップ4: [4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル)[4-(クロロメチル)-5-メチル-2-チエニル]メタノン。

[4-({(1R, 3R, 4S)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル}アミノ)ピリミジン-5-イル)[4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2-チエニル]メタノン(1.90g、3.00mmol)含有DCM(50.0mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.28mL、3.90mmol)を添加し、反応物を0℃で1時間にわた

50

って攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチし、DCM ($\times 2$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー (溶離液は20%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製して、標題化合物1.32g (68%) を得た。LCMS (FA): $m/z = 653.3$ (M+H)。

【0948】

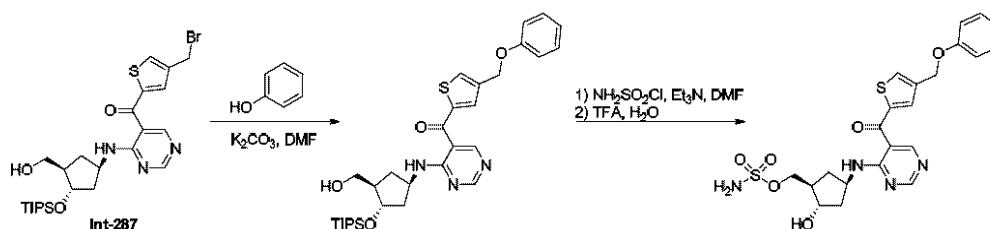
ステップ5: [4-(クロロメチル)-5-メチル-2-チエニル] [4-({(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル]メタノン。

[4-({(1R, 3R, 4S)-3-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンチル} アミノ)ピリミジン-5-イル] [4-(クロロメチル)-5-メチル-2-チエニル]メタノン (800mg, 1.23mmol) 含有THF (20.3mL) 溶液に、1% HCl 含有EtOH溶液 (20.3mL, 2.45mmol) を添加し、その混合物を1.5時間にわたって同じ温度で攪拌した。反応物に、飽和 NaHCO_3 (2mL) を添加して、過剰の酸をクエンチした。次いで、その溶液をEtOAc (10mL) で抽出した。分離の後に、水層をEtOAc (6mL) で抽出した。合わせた有機溶液を真空中で濃縮して、標題化合物をわずかに黄色の油として得た。LCMS (FA): 538.2 (M+1)。

【0949】

実施例191: {(1R, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[(5-{[4-(フェノキシメチル)-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマト I-91

【化257】



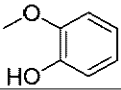
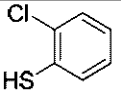
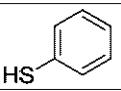
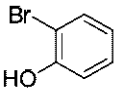
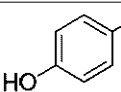
Int-287 (25.0mg, 0.04mmol) 含有THF (0.88mL) 溶液に、フェノール (8.28mg, 0.088mmol) を添加した。その混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物に、DMF (0.50mL) を添加した。次いで、この反応物を室温で終夜攪拌した。その溶液に、クロロスルホンアミド (20.3mg, 0.18mmol) を添加し、その溶液を30分間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、次いで、EtOAc ($\times 2$) で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固した。生じた残渣に、TFA (1.80mL) 及び水 (0.20mL) を添加した。室温で1時間にわたって攪拌した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣をMeOH (4.0mL) 中に溶解させ、PL- CO_3 MP樹脂 (2.04mmol/装填g, 431mg, 0.88mmol) を添加した。混合物を30分間にわたって攪拌し、樹脂を濾過し、MeOH (5mL) ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮して、固体残渣を得た。残渣をDMSO (1.2mL) 中に溶解させ、濾過した。濾液を分取HPLCによって精製して、標題化合物 (4.1mg, 18%) を得た。LC/MS (FA): 504.8 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 2.60 -

2.45 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 1H)。

【0950】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

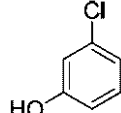
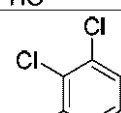
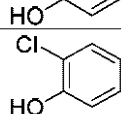
【表64-1】

出発物質	化合物番号	LCMSデータ
	I-80	LCMS (FA): m/z = 535.3 (M+H)
	I-147	LCMS (FA): m/z = 555.2 (M+H)
	I-177	LCMS (FA): m/z = 521.2 (M+H)
	I-98	LCMS (FA): m/z = 583.2 (M+H)
	I-163	LCMS (FA): m/z = 539.2 (M+H)

10

20

【表64-2】

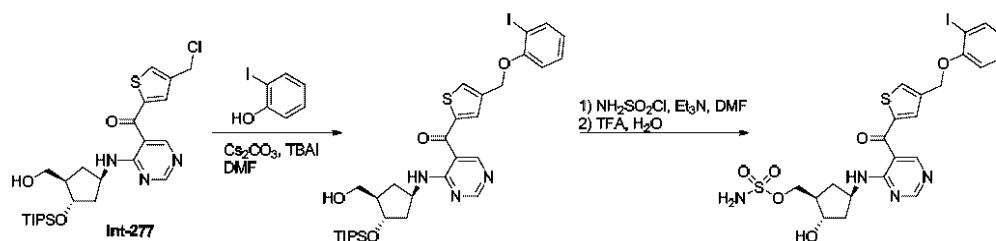
	I-120	LCMS (FA): m/z = 539.2 (M+H)
	I-180	LCMS (FA): m/z = 573.2 (M+H)
	I-129	LCMS (FA): m/z = 539.2 (M+H)

30

【0951】

実施例192：[(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(2-ヨードフェノキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマト I-161

【化258】



40

[(1R, 2S, 4R) - 4- { [5- ({4- [(2-ヨードフェノキシ) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマト。

2-ヨードフェノール (2.04 mg、9.28 μmol) を含有する2ドラムバイアルに、Int-277 (31.4 mg、0.06 mmol) 含有DMF (1.00 mL)

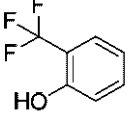
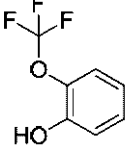
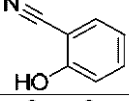
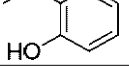
50

溶液を、続いて、 Ce_2CO_3 (117mg、0.36mmol)、及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムヨード (3.32mg、0.01mmol) 含有DMF (0.10mL) を添加した。その混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。固体を濾過し、DMF (0.5mL) ですすいだ。合わせたDMF溶液に、トリエチルアミン (50.2μL、0.36mmol)、クロロスルホンアミド (27.7mg、0.24mmol) を添加した。その混合物を室温で30分間にわたって振盪し、次いで、飽和 NaHCO_3 (1.5mL) 及びEtOAc (8mL) を添加した。分離した後に、水相をEtOAc (8mL) で抽出した。合わせた有機溶液を真空中で濃縮した。残渣にTFA (1.80mL)、水 (0.20mL) を添加した。30分間にわたって振盪した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に、PL- CO_3 MP-樹脂 (2.04mmol/装填g、588mg、1.20mmol)、MeOH (3.00mL) を添加した。1時間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、MeOH (10mL) ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮乾固した。残渣をDMSO (1.2mL) 中に溶解させた。濾過した後に、残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。LCMS (FA): 631.2 (M+H)。

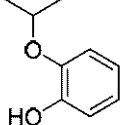
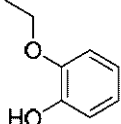
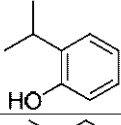
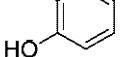
【0952】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表65-1】

出発物質	化合物番号	LCMSデータ
	I-188	LCMS (FA): m/z = 573.2 (M+H)
	I-176	LCMS (FA): m/z = 589.7 (M+H)
	I-124	LCMS (FA): m/z = 530.7 (M+H)
	I-182	LCMS (FA): m/z = 533.3 (M+H)

【表65-2】

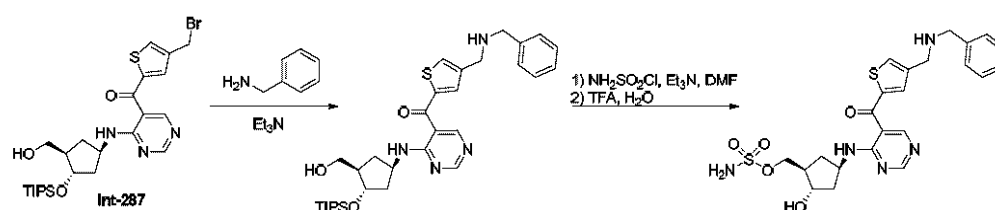
	I-201	LCMS (FA): m/z = 563.3 (M+H)
	I-156	LCMS (FA): m/z = 549.8 (M+H)
	I-191	LCMS (FA): m/z = 547.3 (M+H)
	I-131	LCMS (FA): m/z = 519.7 (M+H)

【0953】

実施例193 [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(4-{(ベンジルアミノ)メチル]-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ

シクロペンチル] メチルスルファマト I-222

【化259】



ベンジルアミン (12.8 mg、0.12 mmol) を含有する 3 ドラムバイアルに、
 トリエチルアミン (66.9 μ L、0.48 mmol) 及び Int-287 (34.1 mg、0.06 mmol) 含有 DMF (1.0 mL) 添加した。その混合物を室温で 2 時間
 にわたって激しく振盪した。その混合物に、クロロスルホンアミド (27.7 mg、0.24 mmol) を添加した。30 分間にわたって振盪した後に、飽和 NaHCO₃ 溶液 (1.25 mL) 及び EtOAc (6 mL) を添加した。分離した後に、水相を EtOAc (8 mL) で抽出した。合わせた有機相を 20 mL バイアル内で濃縮した。残渣に、TFA (1.80 mL)、水 (0.20 mL) を添加した。1 時間にわたって振盪した後に、
 反応物を真空中で濃縮した。残渣に MeOH (3.00 mL)、PL-CO3MP 樹脂 (2.04 mmol/装填 g、588 mg、1.20 mmol) を添加した。30 分間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、MeOH (10 mL) ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮して、固体残渣を得た。残渣に、DMSO (1.2 mL) を添加した。濾過した後に、その溶液を分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。LCMS (FA): 518.3 (M+H)。

【0954】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

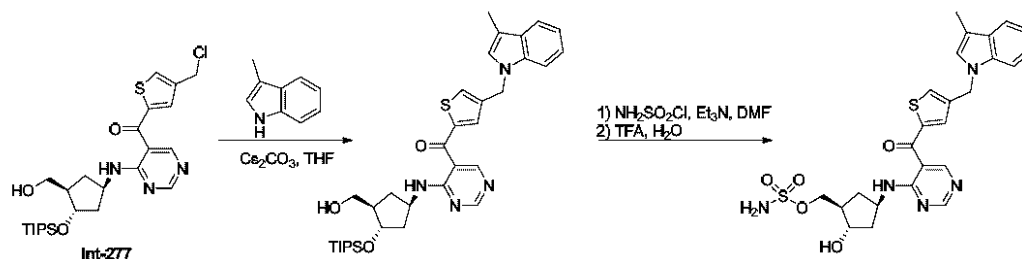
【表66】

出発物質	化合物番号	LCMS データ
	I-192	LCMS (FA): m/z = 529.3 (M+H)
	I-241	LCMS (FA): m/z = 573.3 (M+H)
	I-168	LCMS (FA): m/z = 550.1 (M+H)
	I-219	LCMS (FA): m/z = 480.3 (M+H)
	I-187	LCMS (FA): m/z = 530.1 (M+H)
	I-225	LCMS (FA): m/z = 510.3 (M+H)
	I-167	LCMS (FA): m/z = 544.3 (M+H)
	I-204	LCMS (FA): m/z = 493.9 (M+H)

【0955】

実施例 194: [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(3-メチル-1H-インドール-1-イル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミ

ジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマト I-105
【化260】



10

3-メチルインドール (12.5 mg、0.10 mmol) を含有する2ドラムバイアルに、Int-277 (25.0 mg、0.05 mmol)、DMF (1.00 mL)、テトラ-N-ブチルアンモニウムブロミド (1.54 mg、4.77 μ mol)、及び Cs_2CO_3 (93.2 mg、0.29 mmol) を添加した。その混合物を42℃で3時間にわたって加熱した。固体を濾過し、DMF (0.5 mL) ですすいだ。合わせたDMF溶液に、トリエチルアミン (0.04 mL、0.29 mmol) 及びクロロスルホンアミド (22.0 mg、0.19 mmol) を添加した。その混合物を30分間にわたって振盪し、次いで、飽和 NaHCO_3 溶液 (1.5 mL) でクエンチした。その混合物を EtOAc (6 mL) で2回抽出した。合わせた有機溶液を20 mL バイアル内で濃縮乾固した。そのバイアルに、TFA (1.80 mL、23.4 mmol) 及び水 (0.20 mL) を添加した。30分間にわたって振盪した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に、MeOH (3.0 mL) 及び PL-CO_3 MP樹脂 (2.04 mmol/装填g、468 mg、0.95 mmol) を添加した。30分間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、MeOH (8 mL) ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮した。残渣にDMF (1.2 mL) を添加した。濾過した後に、その溶液を分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。LCMS (FA): 542.3 (M+H)。

20

【0956】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表67】

30

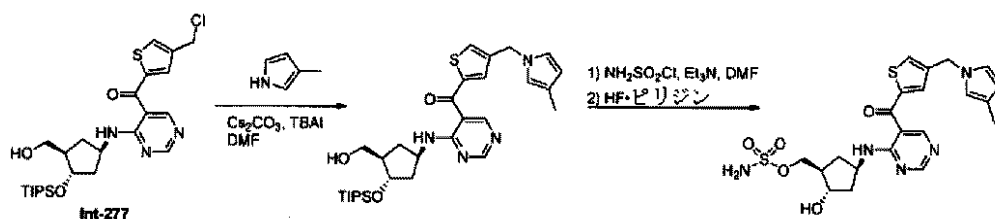
出発物質	化合物番号	LCMSデータ
	I-169	LCMS (FA): m/z = 529.3 (M+H)
	I-221	LCMS (FA): m/z = 585.2 (M+H)
	I-130	LCMS (FA): m/z = 547.2 (M+H)
	I-92	LCMS (FA): m/z = 529.2 (M+H)
	I-74	LCMS (FA): m/z = 493.3 (M+H)
	I-160	LCMS (FA): m/z = 544.2 (M+H)

40

【0957】

50

実施例 195: [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- { [5- ({4- [(3-メチル-1H-ピロル-1-イル) メチル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート I-170
【化 261】



10

3-メチルピロール (13.0 mg、0.16 mmol) を含有する 2 ドラムバイアルに、Int-277 (41.9 mg、0.08 mmol)、DMF (1.00 mL)、Cs₂CO₃ (156 mg、0.48 mmol)、及びテトラ-N-ブチルアンモニウムヨード (4.43 mg、0.01 mmol) 含有 DMF (0.1 mL) を添加した。その混合物を室温で 1 時間にわたって振盪し、次いで、42 °C で 2 時間にわたって加熱した。固体を濾過し、DMF (0.5 mL) ですすいだ。合わせた DMF 溶液に、トリエチルアミン (66.9 µL、0.48 mmol)、クロロスルホンアミド (37.0 mg、0.32 mmol) を添加した。30 分間にわたって振盪した後、飽和 NaHCO₃ (1.5 mL) 及び EtOAc (8 mL) を添加した。分離した後に、水相を EtOAc (8 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をプラスチック製遠心管内で濃縮乾固した。管内の残渣に、THF (2.67 mL)、フッ化水素ピリジン (0.14 mL、1.60 mmol) を添加した。1 時間にわたって振盪した後、飽和 NaHCO₃ 溶液 (2.0 mL) を添加して、過剰のフッ化水素をクエンチした。その混合物を EtOAc (8 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機相を 20 mL バイアル内で濃縮した。残渣を DMSO (1.2 mL) 中に溶解させた。濾過の後に、残渣を分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。LCMS (FA): 492.2 (M+H)。

20

【0958】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

30

【表 68-1】

出発物質	化合物番号	LCMS データ
	I-190	LCMS (FA): m/z = 534.3 (M+H)
	I-243	LCMS (FA): m/z = 557.1 (M+H)
	I-186	LCMS (FA): m/z = 529.2 (M+H)
	I-132	LCMS (FA): m/z = 542.2 (M+H)

40

【表 68-2】

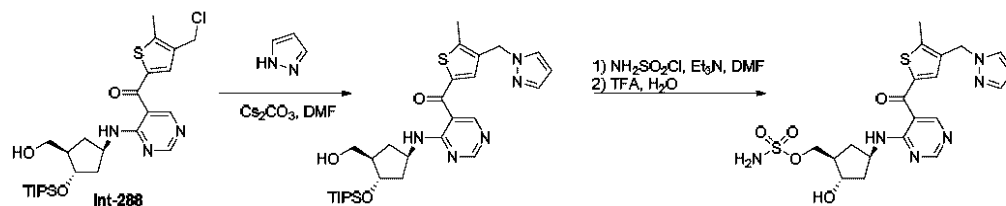
	I-184	LCMS (FA): m/z = 596.1 (M+H)
	I-125	LCMS (FA): m/z = 562.1 (M+H)

50

【0959】

実施例196：{ (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [5-メチル-4- (1H-ピラゾール-1-イルメチル) -2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマト I-109

【化262】



10

1H-ピラゾール (8.17 mg、0.12 mmol) を含有するバイアルに、 Cs_2CO_3 (156 mg、0.48 mmol)、Int-288 (43.0 mg、0.08 mmol)、DMF (1.00 mL)、及びテトラ-N-ブチルアンモニウムブロミド (3.87 mg、0.01 mmol) 含有DMF (0.20 mL) 溶液を添加した。その混合物を室温で2時間にわたって激しく振盪した。固体を濾過し、DMF (1.0 mL) ですすいだ。合わせたDMF溶液に、0℃でトリエチルアミン (44.6 μL 、0.32 mmol)、クロロスルホンアミド (37.0 mg、0.32 mmol) を添加した。その混合物を室温で30分間にわたって振盪し、次いで、飽和 NaHCO_3 溶液及びEtOAc (5 mL) でクエンチした。層を分離した後に、水層をEtOAc (6 mL) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。その固体に、20 mL バイアル内で、TFA (1.80 mL) 及び水 (0.20 mL) を添加した。30分間にわたって振盪した後に、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣に、MeOH (3.0 mL)、PL- CO_3 MP樹脂 (2.04 mmol / 装填g、0.78 g、1.60 mmol) を添加した。室温で30分間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、MeOH (8 mL) ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮した。生じた固体をDMSO (1.2 mL) 中に溶解させた。濾過した後に、残渣を分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。LCMS (FA) : 493.3 (M+H)。

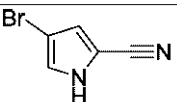
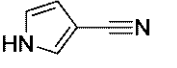
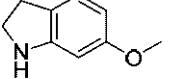
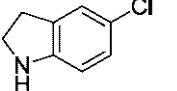
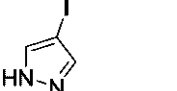
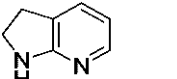
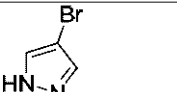
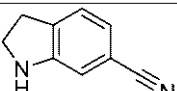
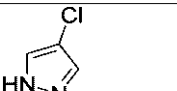
20

【0960】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

30

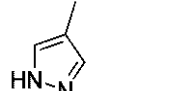
【表 6 9 - 1】

出発物質	化合物番号	L C M S データ
	I - 1 4 8	L C M S (F A) : m / z = 5 9 5 . 2 (M + H)
	I - 1 9 4	L C M S (F A) : m / z = 5 1 7 . 2 (M + H)
	I - 1 2 6	L C M S (F A) : m / z = 5 7 4 . 3 (M + H)
	I - 1 5 9	L C M S (F A) : m / z = 5 7 8 . 3 (M + H)
	I - 3 7	L C M S (F A) : m / z = 6 1 9 . 0 (M + H)
	I - 1 7 1	L C M S (F A) : m / z = 5 4 5 . 3 (M + H)
	I - 3 9	L C M S (F A) : m / z = 5 7 1 . 1 (M + H)
	I - 1 2 8	L C M S (F A) : m / z = 5 6 9 . 3 (M + H)
	I - 5 5	L C M S (F A) : m / z = 5 2 7 . 1 (M + H)

10

20

【表 6 9 - 2】

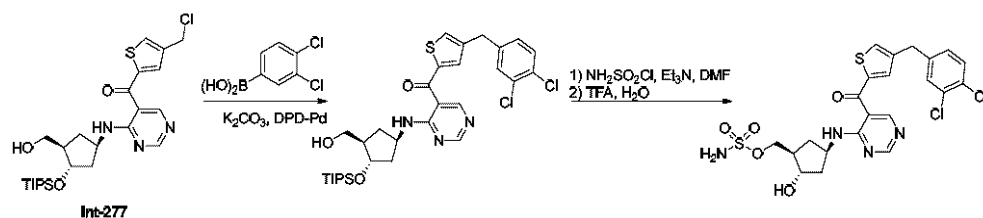
	I - 7 8	L C M S (F A) : m / z = 5 0 7 . 3 (M + H)

30

【 0 9 6 1 】

実施例 1 9 7 : { (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマト I - 1 0 4

【化 2 6 3】



40

{ (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [(5 - { [4 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - チエニル] カルボニル } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファマト。

マイクロ波バイアルに、Int-277 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) 、 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (1 6 . 8 m g 、 0 . 0 9 m m o l) 、 S i l i a C a t D P P - P d (0 . 2 6 m m o l / 装 填 g 、 3 3 . 8 m g 、 8 . 7 9 u m o l) 、 K₂C O₃ (1 . 0 M 含有水、0 . 1 3 m L 、 0 . 1 3 m m o l) 及び 1 , 4 - ジオキサン (0

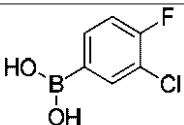
50

． 5 2 m L) を添加した。反応物を N₂ で短時間脱ガスし、次いで、密閉し、振盪しながら 1 時間にわたって 7 5 ～ 8 0 ℃ で加熱した。その混合物に、飽和 N a H C O₃ 溶液 (1 ． 5 m L) 及び E t O A c (5 m L) を添加した。分離の後に、水層を E t O A c (5 m L) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。固体残渣に、DMF (1 ． 0 m L) 、トリエチルアミン (1 7 ． 8 m g 、 0 ． 1 8 m m o l) 、及びクロロスルホンアミド (2 0 ． 3 m g 、 0 ． 1 8 m m o l) を添加した。室温で 3 0 分間にわたって振盪した後に、飽和 N a H C O₃ 溶液 (1 ． 5 m L) を緩徐に添加し、その混合物を E t O A c で 2 回 (5 m L) 抽出した。合わせた有機相を 2 0 m L バイアル内で濃縮した。残渣に、T F A (1 ． 8 0 m L) 、水 (0 ． 2 0 m L) を添加した。3 0 分間にわたって攪拌した後に、反応混合物を真空中で濃縮した。乾燥固体に、Me O H (3 ． 0 m L) P L - C O₃ M P 樹脂 (2 ． 0 4 m m o l / 装填 g 、 2 1 6 m g 、 0 ． 4 4 m m o l) を添加した。3 0 分間にわたって攪拌した後に、樹脂を濾過し、Me O H (5 m L) ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮した。残渣を D M S O (1 ． 2 m L) 中に溶解させた。濾過した後に、残渣を分取 H P L C によって精製して、標題化合物 (5 ． 1 m g 、 2 1 %) を得た。L C M S (F A) : 5 5 7 ． 2 (M + 1) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール- d₄) δ 8 ． 6 9 (s , 1 H) , 8 ． 5 7 (s , 1 H) , 7 ． 6 3 (d , J = 1 ． 3 H z , 1 H) , 7 ． 5 4 (d , J = 1 ． 3 H z , 1 H) , 7 ． 4 6 - 7 ． 4 1 (m , 2 H) , 7 ． 1 9 (d d , J = 8 ． 3 , 2 ． 1 H z , 1 H) , 4 ． 8 4 - 4 ． 7 4 (m , 1 H) , 4 ． 2 4 - 4 ． 1 0 (m , 3 H) , 4 ． 0 2 (s , 2 H) , 2 ． 5 6 - 2 ． 4 4 (m , 1 H) , 2 ． 3 2 - 2 ． 2 2 (m , 1 H) , 2 ． 1 5 (d d d , J = 1 2 ． 6 , 7 ． 5 , 4 ． 5 H z , 1 H) , 1 ． 9 5 - 1 ． 8 5 (m , 1 H) , 1 ． 4 8 - 1 ． 3 5 (m , 1 H) 。

【 0 9 6 2 】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表 7 0 - 1 】

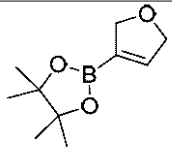
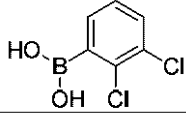
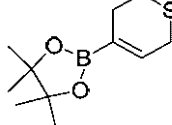
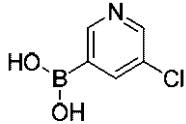
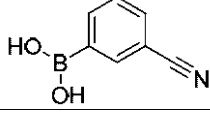
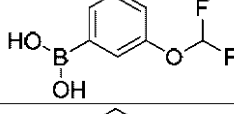
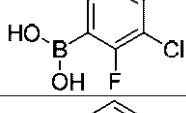
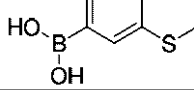
出発物質	化合物番号	L C M S データ
	I - 6 1	L C M S (F A) : m / z = 5 4 0 ． 8 (M + H)

10

20

30

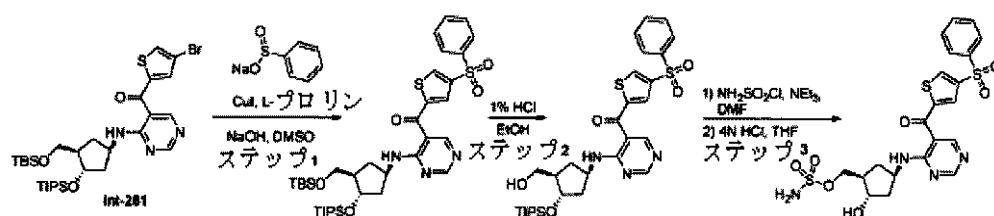
【表 70-2】

	I-193	LCMS (FA): m/z = 480.9 (M+H)
	I-155	LCMS (FA): m/z = 556.7 (M+H)
	I-173	LCMS (FA): m/z = 510.9 (M+H)
	I-210	LCMS (FA): m/z = 523.8 (M+H)
	I-185	LCMS (FA): m/z = 513.9 (M+H)
	I-113	LCMS (FA): m/z = 554.8 (M+H)
	I-84	LCMS (FA): m/z = 540.8 (M+H)
	I-81	LCMS (FA): m/z = 534.8 (M+H)

【0963】

実施例 198: { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (フェニルスルホニル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマト I-200

【化 264】



ステップ1: [4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] [4- (フェニルスルホニル) - 2-チエニル] メタノン

マイクロ波バイアル内に、(4-ブromo-2-チエニル) [4- ({ (1R, 3R, 4S) - 3- ({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 4- [(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン (Int-281、0.400g、0.598mmol)、ベンゼンスルフィオン酸ナトリウム (0.196g、1.20mmol)、ヨウ化銅 (I) (17.1mg、0.0897mmol)、L-プロリン (20.6mg、0.179mmol)、及び水酸化ナ

トリウム (7.18 mg、0.179 mmol) を添加した。次いで、混合固体を DMSO (3.0 mL、42 mmol) 中に溶解させ、アルゴンでパージし、マイクロ波内で 1 時間にわたって 95 °C に加熱した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム、25 分かけて 0~30~50~100% の EtOAc/Hex で溶離) によって精製して、脱保護モノアルコールを含有する粗製生成物を得た。LCMS (FA) : m/z = 730.2 (M+H)

【0964】

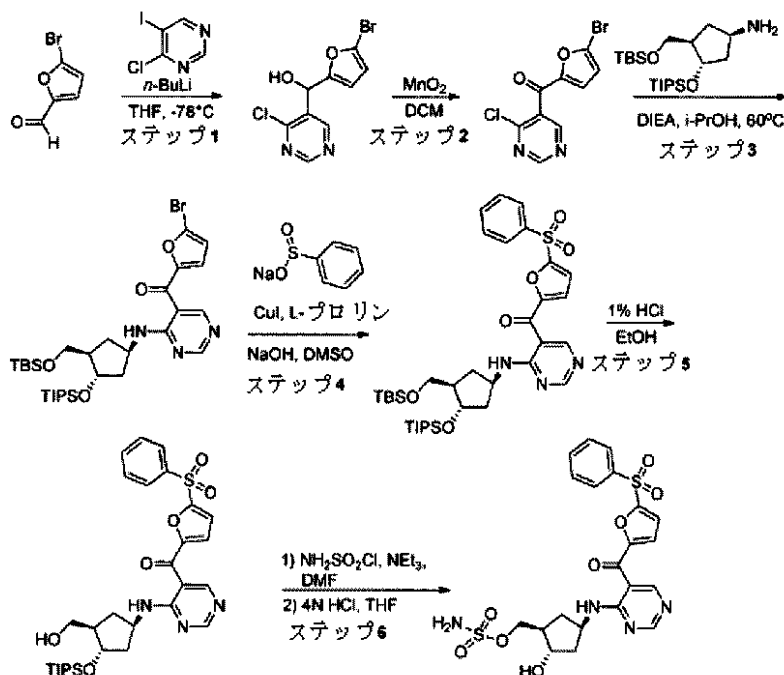
ステップ 2 及び 3 : { (1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- [(5- { [4- (フェニルスルホニル) - 2-チエニル] カルボニル} ピリミジン-4-イル) アミノ] シクロペンチル} メチルスルファマート

ステップ 2 及び 3 を、実施例 135、ステップ 6 及び 7 と類似の様式で行って、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 3H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)、LCMS : (FA) M+1 539.2

【0965】

実施例 199 : [(1R, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- ({5- [5- (フェニルスルホニル) - 2-フロイル] ピリミジン-4-イル} アミノ) シクロペンチル] メチルスルファマート。I-239

【化 265】



ステップ 1 : (5-ブローモ-2-フリル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール

4-クロロ-5-ヨードピリミジン (3.60 g、14.80 mmol) 含有 THF (

40.0 mL) 溶液を -78°C に冷却し、その時点で、シリンジを介して2.50 Mの *n*-BuLi 含有ヘキサン (7.0 mL、17.50 mmol) を滴下添加した。添加の終了時に、次に、シリンジを介して5-ブロモ-2-フルアルデヒド (2.0 g、11.40 mmol) 含有THF (10.0 mL) 溶液を滴下添加し、反応物を -78°C で10分間にわたって攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃ 溶液 (20 mL) の添加によってクエンチし、次いで、室温に加温し、EtOAc (3×) で抽出した。層を分離し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (25分かけて0~50%のEtOAc/Hexで溶離) によって精製して、生成物2.5 g (75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.38 (s, 1H)。

【0966】

ステップ2: (5-ブロモ-2-フリル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (5-ブロモ-2-フリル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノール (2.50 g、8.64 mmol) 含有DCM (30.0 mL) 溶液に、MnO₂ (7.52 g、86.4 mmol) を添加した。次いで、その混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケーキをEtOAcで十分にすすいだ。濾液を真空中で濃縮して、生成物2.3 g (93%) を得た。

【0967】

ステップ3: (5-ブロモフラン-2-イル) (4-((1*R*, 3*R*, 4*S*)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)シクロペンチル) アミノ) ピリミジン-5-イル) メタノン

(5-ブロモ-2-フリル) (4-クロロピリミジン-5-イル) メタノン (2.3 g、8.0 mmol) 及び (1*R*, 3*R*, 4*S*)-3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]シクロペンタミン (4.5 g、11.2 mmol) 含有イソプロピルアルコール (30 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.48 mL、20.0 mmol) を添加し、反応物を60 $^{\circ}\text{C}$ で1時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (25分かけて0~30%のEtOAc/Hexで溶離) によって精製して、生成物3.2 g (61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.08 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.07 (s, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

【0968】

ステップ4、5、及び6: [(1*R*, 2*S*, 4*R*)-2-ヒドロキシー-4-({5-[5-(フェニルスルホニル)-2-フロイル]ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート

ステップ4、5、及び6を、実施例198、ステップ1、2、及び3と類似の様式で行って、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.8

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.8, 9.1 Hz, 1H)、
LCMS: (FA) M+1 523.2

【0969】

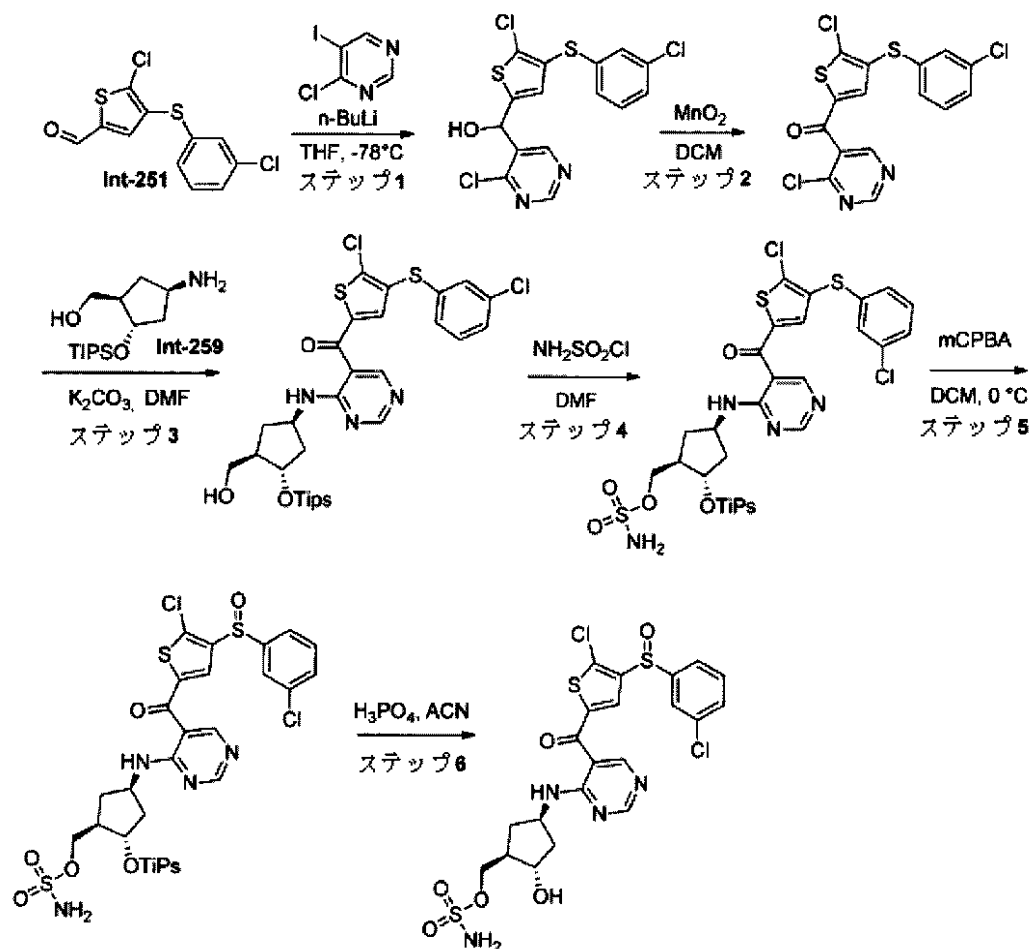
実施例200: [(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(R) - (3-クロロフェニル) スルフィニル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

10

及び

[(1R, 2S, 4R) - 4 - { [5 - ({5-クロロ-4 - [(S) - (3-クロロフェニル) スルフィニル] - 2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート I-94

【化266】



20

30

40

ステップ1-4: [(1R, 2S, 4R) - 4 - [[5 - [5-クロロ-4 - (3-クロロフェニル) スルフィニル-チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

ステップ1、2、3、及び4を実施例198、ステップ1、2、3及び4と類似の様式で、Int-251から開始して行って、標題化合物を得た。ステップ5は、下記に記載するとおりに行った。

【0970】

ステップ5: [(1R, 2S, 4R) - 4 - [[5 - [5-クロロ-4 - (3-クロロフェニル) スルフィニル-チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート

50

エニル) スルフィニル-チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ]-
-2-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル] メチルスルファマート

[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-(3-クロロフェニル)スルファニル-
5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-トリ
イソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート (268.0mg、
0.3662mmol) 含有DCM (46.946mL、732.39mmol) 溶液を
アルゴン下で、氷水浴によって0℃で冷却した。LCMS及びTLCによって反応がほぼ
完了するまで、m-クロロ過安息香酸 (157.2mg、0.701mmol) 全てを1
5~20mg (約0.2当量) ずつ3時間かけて添加した。反応物をDCMで希釈し、飽
和NaHCO₃を添加した。反応物をDCMで3回抽出した。合わせた有機ポーションを
ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (0~100%のEtOAc含有ヘキサン) によって精製
して、標題化合物136mg (50%) をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 – 8.64 (m, 2H),
8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.77 –
7.72 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 4.81 – 4.72 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H),
4.08 – 3.94 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H), 1.09 – 0.96 (m, 18H)、
LCMS (AA): m/z = 747.2/749.2 (M+H)。

【0971】

ステップ6: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(5-クロロ-4-[(R)-3-クロロフェニル)スルフィニル]-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

及び

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(5-クロロ-4-[(S)-3-クロロフェニル)スルフィニル]-2-チエニル]カルボニル}ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

ステップ6を実施例133、ステップ8と類似の様式で行って、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 4.92 – 4.84 (m, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 1H)、LCMS: (AA) M+1 591.1/593.1

【0972】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した。

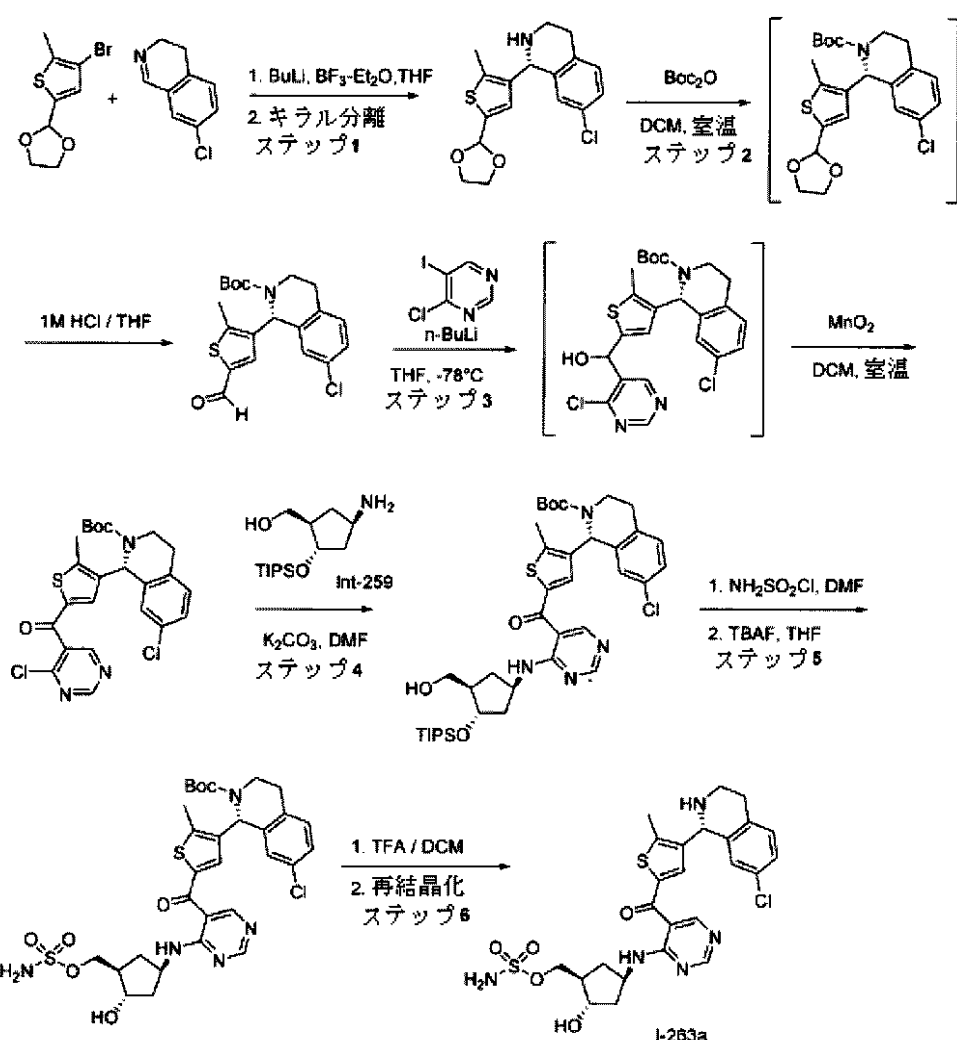
【表 7 1】

出発物質	化合物番号
Int-253	I-122
Int-254	I-28
Int-255	I-69
Int-256	I-68

【0973】

実施例 201: [(1R, 2S, 4R) - 4 - [[5 - [4 - [(1R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチル-チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ] - 2-ヒドロキシ-シクロペンチル] メチルスルファート I-263a 形態 1

【化 267】



ステップ 1: (1S) - 7-クロロ-1 - [5 - (1, 3-ジオキサラン-2-イル) - 2-メチル-3-チエニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン及び (1R) - 7-クロロ-1 - [5 - (1, 3-ジオキサラン-2-イル) - 2-メチル-3-チエニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2 - (4-ブromo-5-メチル-2-チエニル) - 1, 3-ジオキサラン (90.3 g、362 mmol) 含有 THF (500 mL) 溶液に、-78°C、N₂ 雰囲気下で、2.50 M の n-BuLi (193 mL、483 mmol) を滴下添加し、その混合物を -78°C で 20 分間にわたって攪拌した。別の反応容器に、7-クロロ-3, 4-ジヒドロイ

10

20

30

40

50

ソキノリン (40 g、242 mmol) を装入し、内容物を THF (1.3 L) 中に溶解させた。この溶液に、 -30°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (32.8 mL、265.7 mmol) を滴下添加し、その溶液を10分間にわたって攪拌した。この混合物に、カニューレを介して、予めリチウム化しておいた混合物を滴下添加し、生じた混合物を -30°C で30分間にわたって攪拌した。次いで、反応混合物を 0°C に加熱し、1時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。上記手順を、同じスケールでさらに2回行った。次いで、全部で3回の手順から得た残渣を合わせ、85/15 $\sim$ 0/100へのペンタン/ EtOAc 勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体を得た。生じた固体をペンタンで洗浄して、ラセミ混合物 (110 g、45%) を黄色の固体として得た。そのラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィー (SFC: CHIRALPAK AD50 $\times$ 300 mm、35/65の0.1% NH_4OH 含有 MeOH/CO_2 を使用、200 mL/分、10 MPa) によって、個々の構成要素の鏡像異性体に分離して、(1R)-7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 51.5 g (99.7% ee) を第1溶離液 (保持時間 3.7分、LCMS: (AA) $\text{M}+1$ 336.0) として、及び (1S)-7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 50.0 g (99.7% ee) を第2溶離液 (保持時間 4.8分、LCMS: (AA) $\text{M}+1$ 336.0) として得た。

10

20

【0974】

ステップ2: tert-ブチル (1R)-7-クロロ-1-(5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

(1R)-7-クロロ-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチル-3-チエニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (48 g、142 mmol) 含有 DCM (700 mL) 溶液に、 Boc_2O (34 g、156 mmol) を添加した。反応物を3時間にわたって室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。任意選択により、この段階で tert-ブチル (R)-1-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-メチルチオフェン-3-イル)-7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラートを単離してもよい。残渣を THF (720 mL) 中に溶解させ、その溶液に、1.0 M の HCl 含有 H_2O (360 mL、360 mmol) を添加した。反応物を1時間にわたって室温で攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (600 mL) の添加によってクエンチし、真空中で濃縮して、THF を除去した。生じた混合物を EtOAc (600 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製固体を、シリカゲルクロマトグラフィー (330 g カラム、95/5 $\sim$ 85/15へのペンタン/ EtOAc 勾配で溶離) によって精製して、標題化合物 54 g (81%) を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.64 (s, 1 H) 7.06 – 7.24 (m, 3 H) 6.94 (s, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.05 – 4.20 (m, 1 H) 3.07 – 3.13 (m, 1 H) 2.90 – 3.04 (m, 1 H) 2.70 – 2.78 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H)。代替として、溶媒は、ジクロロメタン、THF、 MeTHF 、及び tert-ブチルメチルエーテルのいずれか1種または複数種を含んでよい。 Boc_2O と反応させるための溶媒または溶媒システムは、 HCl と反応させるための溶媒または溶媒システムと同じでも異なってもよい。

30

40

【0975】

ステップ3: tert-ブチル (1R)-7-クロロ-1-(5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

50

4-クロロ-5-ヨードピリミジン (27.85 g、116 mmol) 含有 THF (280 mL) 溶液をドライアイス/MeOH 浴で -78 °C に冷却した。その溶液に、2.50 M の n-BuLi 含有ヘキサン (93 mL、233 mmol) を滴下添加し、その混合物を 15 分間にわたって -78 °C で攪拌した。その混合物に、-75 °C で tert-ブチル (1R)-7-クロロ-1-(5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (27 g、68.5 mmol) 含有 THF (90 mL) 溶液を滴下添加し、生じた混合物を 10 分間にわたって -40 °C で攪拌し、続いて、30 分間にわたって 26 °C で攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (560 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (600 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、くり色の油 90 g を得、これを、さらに精製せずに使用した。このステップは、マグネシウム-ハロゲン交換 (イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体など) を使用して行うこともできる。代替として、この変換のための溶媒は、MeTHF を含んでよい。この反応は、0 °C ~ 室温で行うこともできる。粗製混合物を 3 つのポーション (それぞれ 30 g、59 mmol) に分け、各ポーションを DCM (500 mL) 中に溶解させた。各溶液に、酸化マンガン (IV) (86.7 g、1 mol) を添加し、反応物を 30 °C で 4 時間にわたって攪拌し、その時点で、それらを合わせ、セライトパッドで濾過した。濾過ケーキを DCM/MeOH (100/1、500 mL × 3) ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、90/10 ~ 85/15 へのペンタン/EtOAc 勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 40 g (2 ステップで 58%) を薄黄色の固体として得た。tert-ブチル (1R)-7-クロロ-1-(5-((4-クロロピリミジン-5-イル) (ヒドロキシ) メチル)-2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシラートの酸化は、TEMPO/NaClO 反応条件を使用しても行うこともできる。LCMS: (AA) M+N a 522.6。

【0976】

ステップ 4: tert-ブチル (1R)-7-クロロ-1-[5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル] アミノ] ピリミジン-5-カルボニル]-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

tert-ブチル (1R)-7-クロロ-1-[5-(4-クロロピリミジン-5-カルボニル)-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (25.0 g、49.6 mmol) 含有 DMF (50.0 mL、646 mmol) 溶液に、室温で [(1R, 2S, 4R)-4-アミノ-2-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル] メタノール (Int-259、18.5 g、64.3 mmol) を、続いて、K₂CO₃ (17.2 g、124 mmol) を添加し、反応物を 5 時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、DMF を除去した。残渣に、水 400 mL を添加し、その混合物を EtOAc (400 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、80/20 ~ 50/50 へのヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。副産物を含有する画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって複数回精製した。純粋な生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、標題化合物 32.6 g (84%) を薄黄色の非晶質固体として得た。この反応は、TEA、DIEA、NMM、及びピリジンの 1 種または複数種などの塩基を用いて実行することもできる。この変換のために、DMF、THF、DCM、トルエン、酢酸エチル、ACN、DME、NMP、ジオキサン、及び DMSO などの他の溶媒を使用することもできる。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.21 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.06 (br s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.61 - 4.74

(m, 2 H) 4.18 – 4.24 (m, 1 H) 3.95 – 4.03 (m, 1 H) 3.33 – 3.43 (m, 2 H) 3.09 – 3.20 (m, 1 H) 2.78 – 2.86 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.27 (dt, J=12.92, 8.09 Hz, 1 H) 1.88 – 1.98 (m, 2 H) 1.68 – 1.79 (m, 1 H) 1.41 (s, 9 H) 1.19 – 1.26 (m, 1 H) 0.99 – 1.05 (m, 21 H)。LCMS: (AA) M+1 755.3。

【0977】

ステップ5: tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[5-[4-[[(1R, 3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート

tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[5-[4-[[(1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-トリイソプロピルシリルオキシ-シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(32.5g、41.7mmol)含有DMF(100mL、1.29mol)溶液に、氷/水浴を用いて0℃で、塩化スルファモイル(10.1g、84.5mmol)を添加し、反応物を5分間にわたって室温で撹拌した。反応物を、氷/水浴を用いて0℃に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチした。生じた混合物をEtOAc(×4)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をTHF(200mL)中に溶解させ、その溶液に、室温でTBAF-水和物(17.0g、63.7mmol)を添加した。次いで、反応物を40℃に加熱し、2時間にわたって撹拌した。反応物を水(500mL)の添加によってクエンチし、EtOAc(×4)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、100/0~95/5へのEtOAc/MeOH勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって部分的に精製した。混合画分を、99/1のEtOAc/MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を合わせ、真空中で濃縮して、所望の化合物30.0g(88%)を薄黄色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.17 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.23 – 7.31 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.07 (br s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.87 (br d, J=4.52 Hz, 1 H) 4.60 – 4.72 (m, 1 H) 3.88 – 4.11 (m, 4 H) 3.09 – 3.21 (m, 1 H) 2.77 – 2.86 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.22 – 2.32 (m, 1 H) 2.03 – 2.14 (m, 1 H) 1.87 – 1.96 (m, 1 H) 1.68 – 1.77 (m, 1 H) 1.41 (s, 9 H) 1.22 – 1.30 (m, 1 H)。LCMS: (AA) M+1 678.2。

【0978】

ステップ6: [(1R, 2S, 4R)-4-[5-[4-[(1R)-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート I-263a形態1

2L丸底フラスコに、tert-ブチル(1R)-7-クロロ-1-[5-[4-[[(1R, 3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニル]-2-メチル-3-チエニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(47.4g、58.0mmol)

1) を装入し、内容物を DCM (50.0 mL) 中に溶解させた。その混合物を氷／水浴を用いて 0℃ で冷却し、次いで、その反応容器に、TFA (50.0 mL、661 mmol) を添加した。反応物を 1 時間にわたって室温で撹拌した。反応物を DCM で希釈し、その混合物を真空中で濃縮した。残渣を DCM と共に 2 回共沸させた。生じた残渣を、飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加によって塩基性化し、EtOAc (×4) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、3% NH₄OH : 5% MeOH : 42% DCM : 50% MeCN で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって部分的に精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣を少量のカラム溶離液中に溶解させ、次いで、その溶液を 4 つのポーションに分けた。各ポーションを、3% NH₄OH : 5% MeOH : 42% DCM : 50% MeCN で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、真空中で濃縮した。ゴム状の残渣に、MeOH 200 mL を添加し、続いて、CH₃CN 1.4 L を緩徐に添加し、生じた溶液を室温で 3 日間にわたって緩徐に撹拌した。生じた懸濁液を、ガラスフリット漏斗で濾過し、濾過ケーキを CH₃CN ですすぎ、次いで、40℃ で 5 日間にわたって真空中で乾燥させて、標題化合物 26.5 g を得た。母液を真空中で濃縮し、残渣を、3% NH₄OH : 5% MeOH : 42% DCM : 50% MeCN 混合溶液で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって再精製した。純粋な画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣に、MeOH 20 mL を添加し、続いて、CH₃CN 500 mL を添加し、生じた混合物を終夜、室温で、ゆっくりと撹拌しながら沈降させた。生じた懸濁液を濾過した後、濾過ケーキを乾燥炉内にて 40℃ で 5 日間にわたって乾燥させて、追加の標題化合物 6.3 g (合計 32.8 g) を I-263a 形態 1 として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.16 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 6.69 – 6.71 (m, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 4.70 – 4.82 (m, 1 H) 4.11 – 4.23 (m, 3 H) 3.24 – 3.30 (m, 1 H) 2.96 – 3.12 (m, 2 H) 2.76 – 2.86 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.43 – 2.53 (m, 1 H) 2.20 – 2.29 (m, 1 H) 2.08 – 2.16 (m, 1 H) 1.87 (dt, J=14.87, 6.87 Hz, 1 H) 1.40 (dt, J=13.05, 9.16 Hz, 1 H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 185.40, 160.24, 159.23, 157.75, 146.62, 142.44, 140.41, 138.04, 136.53, 134.47, 131.00, 129.92, 126.11, 126.08, 111.79, 71.29, 70.46, 54.59, 48.74, 45.88, 42.10, 40.58, 33.95, 28.42, 13.82。LCMS: (AA) M-1 576.4。元素分析。C₂₅H₂₈ClN₅O₅S₂での計算値: C、51.94、H、4.88、N、12.11。実測値: C、51.91、H、4.81、N、12.15。

【0979】

XRPD データを、図 2 において示す。XRPD パターンは、Lynx Eye 検出器及び銅 K-α (Cu Kα) 放射線を備えた Bruker AXS D8 Advance X 線回折計を使用して 40 kV 及び 40 mA で収集した。粉末サンプルをサンプルホルダーの中心で静かに平らにして、回折計測のために表面を平滑にした。50 mm 直径のポリメチルメタクリレートサンプルホルダーを使用した。2θ/θ ロックド・カップルド角度 (locked coupled angle) を使用して、0.025° 2θ のステップサイズ及び 1 ステップ当たり 0.4 秒のデータ収集時間で、サンプルを、2.9° ~ 29.6° 2θ の連続的なスキャンとして行った。すべてのデータ分析を、DIFFRAC.EVA (バージョン 2.1) ソフトウェア (Bruker AXS) を使用して行った。

【0980】

DSC及びTGAサンプル実行のために使用された装置は、TA Instruments、DSCモデルQ200またはQ2000、及びTGAモデルQ500またはQ5000であった。

【0981】

DSCでは、サンプル（1～2mg）を、ピンホールキャップ（pinhole lid）を備えたアルミニウムパン内に密閉した。サンプルを、10℃/分の傾斜速度で25℃～350℃へと加熱し、その間、窒素サンプルパージを50mL/分で一定に維持した。データを、Thermal Advantage software for Q Series（バージョン5.3.5）を使用して収集し、データ分析を、Universal Analysis 2000（TA Instruments）を使用して行った。

10

【0982】

TGAでは、開放型白金製パン内のサンプル（5～10mg）を、60mL/分で窒素サンプルをパージしながら、10℃/分の傾斜速度で25℃～350℃へと加熱した。データを、Thermal Advantage software for Q Series（バージョン5.3.5）を使用して収集し、データ分析を、Universal Analysis 2000（TA Instruments）を使用して行った。

【0983】

780nmレーザーを備えたDXRラマン顕微鏡（Thermo Scientific）を使用して、ラマンスペクトルを決定した。アルミニウムパンサンプルホルダー上に散布された少量のサンプルを、Olympus顕微鏡で10倍対物倍率で観察した。50μmピンホール装置を使用して、スペクトルを、3500～50cm⁻¹の波数範囲で収集した。OMINIC8ソフトウェア、バージョン8.3.103（Thermo Scientific）を使用して、スペクトル分析を行った。

20

【0984】

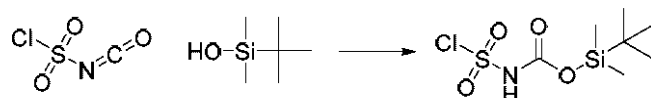
DSCデータは図4に示し、TGAは図5に示し、ラマンデータは図6～7に示す。

【0985】

下記は、ステップ5及び6の代替案である。

【化268】

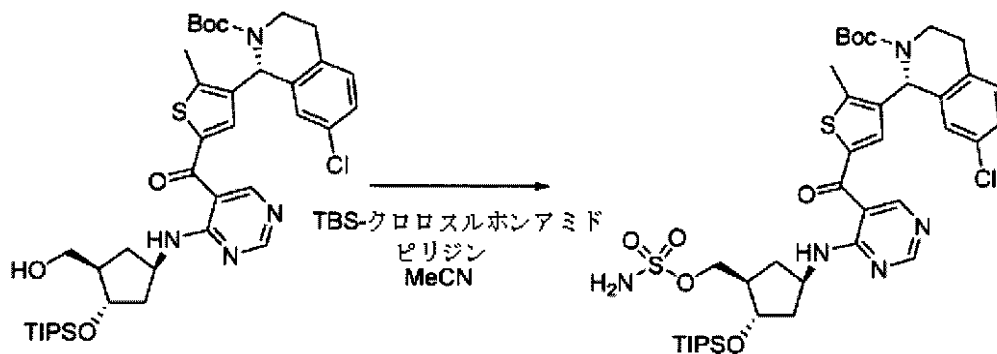
30



イソシアン酸クロロスルホニル（6.67g、47.1mmol）含有アセトニトリル（47.1mL、901.8mmol）溶液に、0℃でTBS-シラノール（6.50g、49mmol）を添加し、その間、温度を10℃未満に維持する。その混合物を0～10℃で30分間にわたって攪拌し、試薬を、アセトニトリル中で1M溶液として使用するために用意する。試薬（TBS-クロロスルホンアミド）は、溶液中で24時間にわたって安定している。

40

【化 2 6 9】

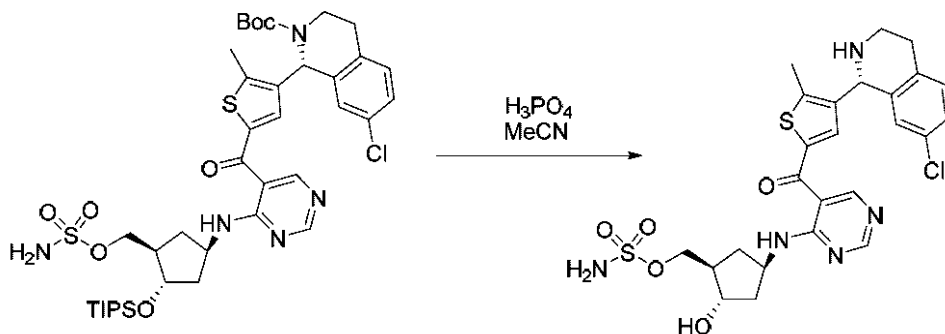


10

無水溶媒及び試薬を使用し、反応を窒素雰囲気下で実施した。ピリジン（3.85 g、48.7 mmol）を、10℃でtert-ブチル（R）-7-クロロ-1-（5-（4-（（（1R, 3R, 4S）-3-（ヒドロキシメチル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）シクロペンチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボニル）-2-メチルチオフェン-3-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシラート（11.2 g、15.7 mmol）含有NMP（22.4 mL、233 mmol）溶液に添加する。TBS-クロロスルホンアミド（47.1 mL、47.1 mmol）を添加し、その間、温度を15℃未満に維持する。HPLCによって、反応の完了をモニターする。反応は、15分以内に完了に達する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）及び水（50 mL）でクエンチし、酢酸エチル（50 mL）で抽出する。有機層を分離し、ブライン（50 mL）で洗浄し、蒸留によって、溶媒をアセトニトリル（30 mL）に交換する。脱保護に進む。

20

【化 2 7 0】



30

【0 9 8 6】

粗製tert-ブチル（R）-7-クロロ-1-（2-メチル-5-（4-（（（1R, 3R, 4S）-3-（（スルファモイルオキシ）メチル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）シクロペンチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボニル）チオフェン-3-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシラート（13.1 g、15.7 mmol）混合物を10℃に冷却する。反応混合物にリン酸（33.6 mL、610 mmol）を添加し、その間、温度を15℃未満に維持する。その混合物を周囲温度に加温する。HPLCによって反応の完了をモニターする。反応は、約6時間で完全な変換に達する。反応混合物に水（50 mL）及びTHF（200 mL）を添加する。15%炭酸ナトリウム水溶液（150 mL）を添加して、pHを6～7に調節する。添加の間に、激しいガス放出が起こるため、適切な速度で添加して、ガス放出及び発泡を制御する。有機相及び水相を分離する。有機相をブライン（50 mL）で洗浄する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、35%の3%NH₄OH、5%MeOH、42%DCM、50%MeCN：50%MeCN、50%DCM～50%の3%NH₄OH、5%MeOH、42%DCM、50%MeCN：50%Me

40

50

CN、50%DCMへの勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって部分的に精製した。純粋な画分を合わせ、真空中で濃縮した。粗製（（1R, 2S, 4R）-4-（（5-（4-（（R）-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボニル）ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマトを予め混合しておいた7:1のアセトニトリル:メタノール溶液（90mL）中に溶解させる。その混合物に、（（1R, 2S, 4R）-4-（（5-（4-（（R）-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボニル）ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマト形態1（45mg、0.078mmol）を播種する。その混合物を16時間にわたって攪拌すると、スラリーが発生する。その懸濁液を濾過し、湿ったケーキをMeCN（20mL、2×）で2回洗浄する。真空下、35℃で恒量まで乾燥させて、所望の化合物4.9g（54%）を薄黄色の結晶質固体として得る。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ ppm 8.61（s, 1 H）8.52（s, 1 H）7.27（s, 1 H）7.16（d, J=1.00 Hz, 2 H）6.69-6.71（m, 1 H）5.22（s, 1 H）4.70-4.82（m, 1 H）4.11-4.23（m, 3 H）3.24-3.30（m, 1 H）2.96-3.12（m, 2 H）2.76-2.86（m, 1 H）2.60（s, 3 H）2.43-2.53（m, 1 H）2.20-2.29（m, 1 H）2.08-2.16（m, 1 H）1.87（dt, J=14.87, 6.87 Hz, 1 H）1.40（dt, J=13.05, 9.16 Hz, 1 H）。¹³C NMR（101 MHz, DMSO-d₆） δ 185.40, 160.24, 159.23, 157.75, 146.62, 142.44, 140.41, 138.04, 136.53, 134.47, 131.00, 129.92, 126.11, 126.08, 111.79, 71.29, 70.46, 54.59, 48.74, 45.88, 42.10, 40.58, 33.95, 28.42, 13.82。

【0987】

実施例201B: [（1R, 2S, 4R）-4-[[5-[[4-[(1R)-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]-5-メチルチオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト I-263a 形態3

50mmクエン酸緩衝液（15mL、pH=4.5）に、室温で無水（（1R, 2S, 4R）-4-（（5-（4-（（R）-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボニル）ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマト（150mg、0.259mmol）を添加した。そのスラリーを、5日間にわたって混合する（振盪または攪拌棒）。その懸濁液を濾過し、湿ったケーキを水（0.3mL、2×）で2回洗浄する。真空下、30℃で恒量まで乾燥させて、所望の化合物51mg（34%）を薄黄色の結晶（（1R, 2S, 4R）-4-（（5-（4-（（R）-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボニル）ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマト水和物形態3として得る。

【0988】

実施例202: [（1R, 2S, 4R）-4-{{5-（{4-[(1R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル）ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト I-257b 形態1

{（1R, 2S, 4R）-4-[(5-{{4-（7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1

10

20

30

40

50

H-イソクロメン-1-イル)-5-メチル-2-チエニル}カルボニル}ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート(実施例132のもの、2.5g、4.30mmol)をMeOH(90mL)とDCM(10mL)との混合溶液中に溶解させた。その溶液を、シリンジフィルターで濾過し、その混合物を4日間にわたって沈降させた。次いで、母液をピペットによって除去し、生じた固体を少量のMeOHですすぎ、次いで、真空中で乾燥させた。固体を小さなバイアルに移し、さらに、真空中、45℃で10日間にわたって乾燥させて、標題化合物1.56gを結晶質固体(針状物)(I-257b形態1)として得た。XRPDデータは図1に示す。I-257b形態1についてのDSCデータは、図8に示し、TGAは、図9に示し、ラマンデータは、図10~11に示す。XRPDパターン収集、DSC、TGA、及びラマン分光法のための手順は、実施例201において記載したとおりであった。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.19 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.88 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 4.69 (sxt, J=8.08 Hz, 1 H) 4.05 - 4.17 (m, 2 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 2.95 - 3.09 (m, 1 H) 2.77 (br d, J=16.69 Hz, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 1 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 1.27 (dt, J=12.67, 9.29 Hz, 1 H)。LCMS: (FA) M+1 579.1。

【0989】

実施例203: [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(4-[(1R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート I-256b形態1

[(1R, 2S, 4R)-4-{[5-(4-[(1R)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート(86%de、987mg、実施例131のもの)含有CH₂Cl₂(40.0mL)溶液に、ヘキサン(25.0mL)を緩徐に添加し、白色の懸濁液を得た。懸濁液に、その懸濁液が再度透明な溶液になるまでCH₂Cl₂を滴下添加した(10.0mL)。19時間にわたって室温で攪拌した後に、沈澱固体を濾過によって収集し、少量のCH₂Cl₂及びEt₂Oで洗浄し、真空中、45℃で乾燥させて、薄黄色の固体799mgをI-256b形態1として得た。XRPDデータは図3に示す。DSCデータは図12に示し、TGAは図13に示す。XRPDパターン収集、DSC、及びTGAのための手順は、実施例201において記載したとおりであった。I-256bのジアステレオマー純度を、HPLC(70/30/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、1.0mL/分で60分間にわたって、CHIRALPAK ICカラム(4.6×250mm)を使用): 23.3分(マイナージアステレオマー)及び32.1分(メジャージアステレオマー、I-256b)によって92.7%deであると決定した。

【0990】

実施例204: ((1R, 2S, 4R)-4-((5-(4-((R)-2, 3-ジメチル-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファマート 及び

((1R, 2S, 4R)-4-((5-(4-((S)-2, 3-ジメチル-6, 8-ジ

10

20

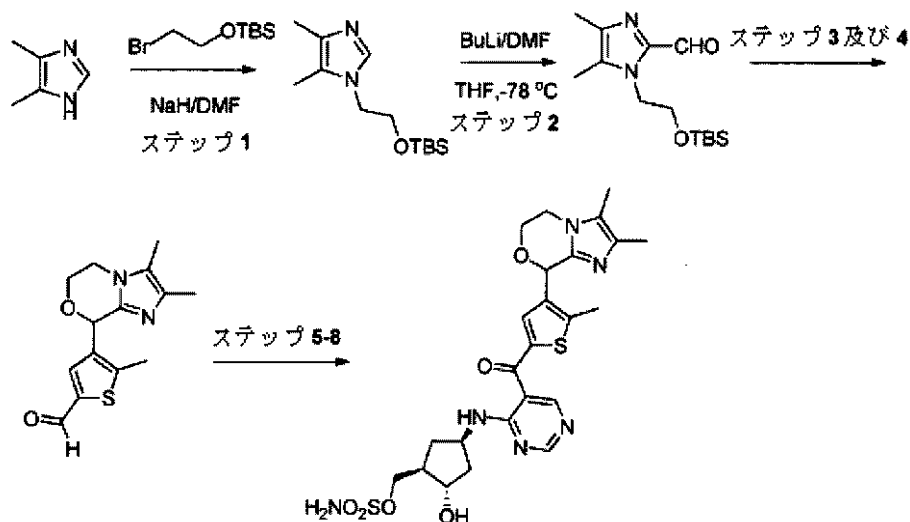
30

40

50

ヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-5-メチル
チオフェン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ヒドロキシシクロ
ペンチル)メチルスルファマト I-356

【化271】



ステップ1：1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール

4,5-ジメチル-1H-イミダゾールヒドロクロリド (2.94 g、22.2 mmol) 含有N,N-ジメチルホルムアミド (30.0 mL、387 mmol) 溶液を0℃に冷却した。水素化ナトリウム (3.55 g、88.7 mmol) を緩徐に添加し、その溶液を30分間にわたって0℃で攪拌した。ヨウ化カリウム (4.417 g、26.61 mmol) 及び(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (6.365 g、26.61 mmol) を添加し、その混合物を攪拌しながら30分かけて室温に加温した。反応物をメタノール (3 mL) でクエンチし、水 (150 mL) で希釈した。生じた水性混合物を酢酸エチル (3×70 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~15% MeOH含有 EtOAc) によって精製して、標題化合物 4.34 g (77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 3.87 - 3.93 (t, 2 H) 3.73 - 3.84 (t, 2 H) 2.13 - 2.18 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 0.85 (s, 9 H) 0.04 (s, 6 H)。

【0991】

ステップ2：1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド

1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4,5-ジメチル-1H-イミダゾール (2.36 g、9.28 mmol) 含有テトラヒドロフラン (100.0 mL) 溶液を-78℃に冷却した。2.50 M n-ブチルリチウム含有ヘキサン (5.56 mL、13.9 mmol) を滴下添加し、続いて、N,N-ジメチルホルムアミド (2.03 g、27.8 mmol) を滴下添加し、反応混合物を、攪拌しながら30分かけて室温に加温した。反応物を、THF (1 mL) 中の溶液としての酢酸 (1.11 g、18.5 mmol) でクエンチした。反応混合物を真空中で濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~60%の EtOAc/ヘキサン) によって精製して、標題化合物 2.43 g (93%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.56 - 9.70 (m, 1 H) 4.37 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.88 (t, J=5. 50

2.7 Hz, 2 H) 2.25 (s, 4 H) 2.24 (s, 3 H)
0.79 (s, 10 H) - 0.13 (s, 6 H)。

【0992】

ステップ3及び4: 4-(2,3-ジメチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド

ステップ3及び4を、実施例96、ステップ1及び2と類似の様式で行った。

【0993】

ステップ5~8: ((1R, 2S, 4R)-4-(5-(4-(R)-2,3-ジメチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファマート及び((1R, 2S, 4R)-4-(5-(4-(S)-2,3-ジメチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-5-メチルチオフェン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファマート

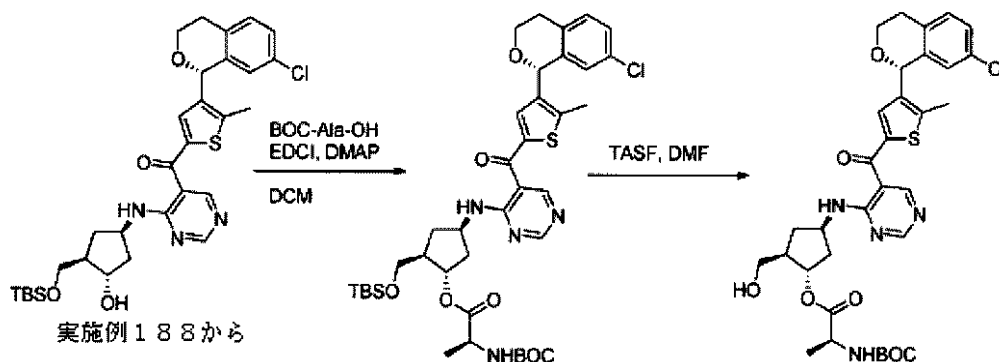
ステップ5、6、7、及び8を実施例132、ステップ7、8、9、及び10と類似の様式で行った。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8

.71 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H)
7.42 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 5.94 (s, 1 H)
4.73 - 4.85 (m, 1 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H)
(3.95 - 4.23 (m, 6 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H)
2.24 - 2.32 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2
.13 (s, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 1.43 (m, 1 H)。LCMS (AA) M+1 563

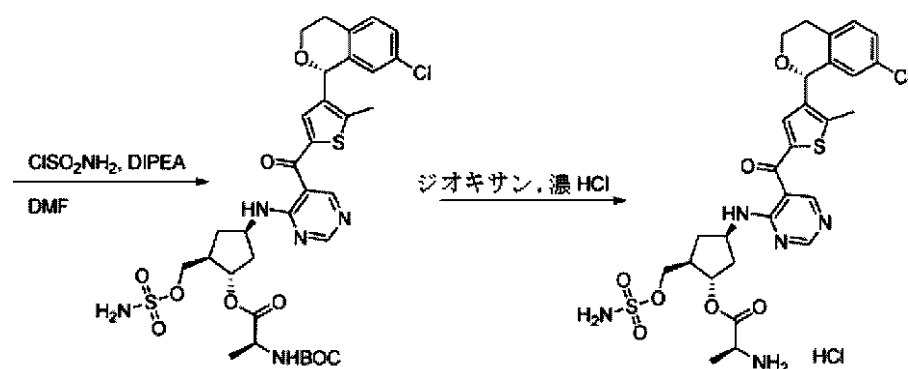
【0994】

実施例205: [(1S, 2R, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチルチオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル](2S)-2-アミノプロパノアート、ヒドロクロリド I-362

【化 2 7 2】



10



20

この化合物を、実施例 188、ステップ 3～6 と類似の様式で、ステップ 3 において Boc-Val-OH の代わりに Boc-Ala-OH を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 – 8.55 (m, 2H), 8.39 – 8.28 (m, 3H), 7.2 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.20 – 3.74 (m, 11H, プロトンは広範な酸 H₂O ピークとオーバーラップしている), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.48 (m, 5H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H)、LCMS: (AA) M+1 579.1

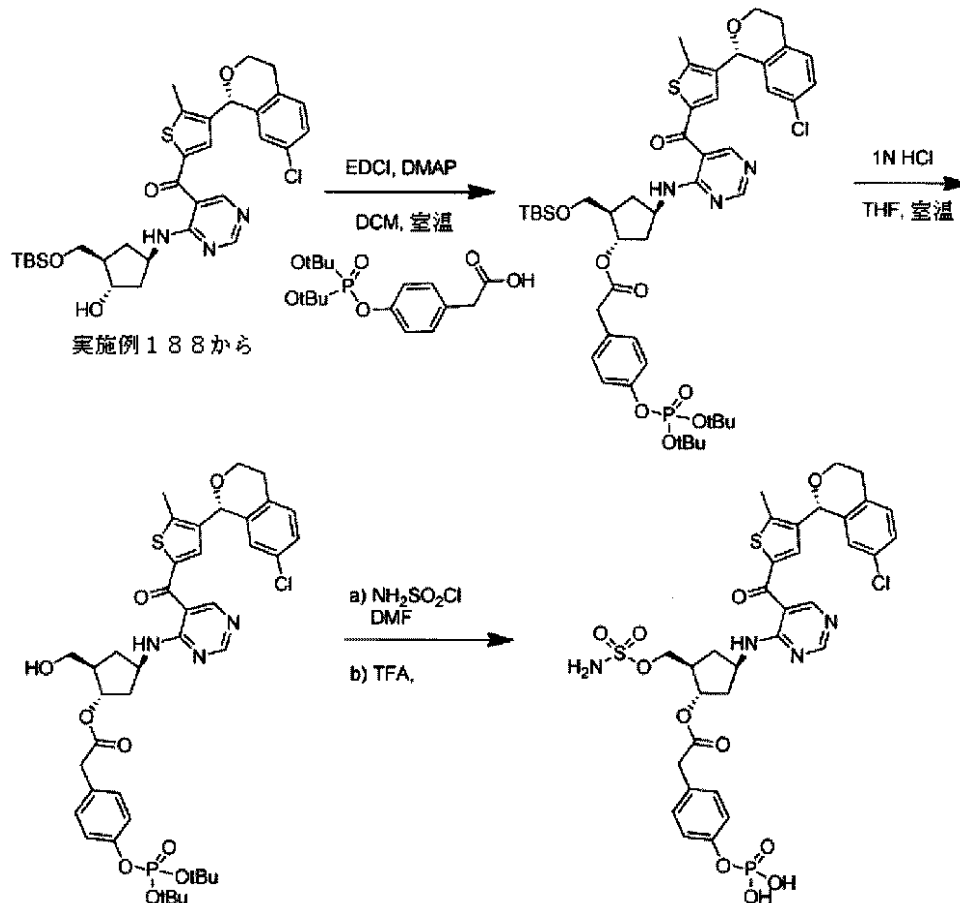
30

【0995】

実施例 206: [(1S, 2R, 4R)–4–[[5–[4–[(1R)–7–クロロイソクロマン–1–イル]–5–メチル–チオフエン–2–カルボニル]ピリミジン–4–イル]アミノ]–2–(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル] (2S)–2–アミノプロパノアート、ヒドロクロリド I–364

40

【化 2 7 3】



10

20

ステップ1: [(1S, 2R, 4R) - 2 - [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 4 - [[5 - [4 - [(1R) - 7-クロロイソクロマン-1-イル] - 5-メチル-チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ] シクロペンチル] 2 - (4-ジtert-ブトキシホスホリルオキシフェニル) アセタート

(4 - { [(1R, 3R, 4S) - 3 - ([[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] メチル) - 4-ヒドロキシシクロペンチル] アミノ } ピリミジン-5-イル) { 4 - [(1R) - 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] - 5-メチル-2-チエニル } メタノン (実施例 188 のもの、300.0mg、0.49mmol) 含有DCM (15.0mL、234mmol) 溶液に、室温で2-(4-ジtert-ブトキシホスホリルオキシフェニル) 酢酸 (202mg、0.59mmol)、DMAP (59.7mg、0.49mmol)、及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (131mg、0.68mmol) を添加した。反応物を4時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣をEtOAc (120mL) 中に溶解させた。生じた溶液を、0.3N HCl (70mL) で2回、続いて、飽和NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、90/10~60/40へのDCM/EtOAc 勾配で溶離するISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 181mg をオフホワイト色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.17 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 4 H) 7.11 (d, J=8.16 Hz, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.93 - 5.00 (m, 1 H) 4.56 - 4.67 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 3.48 - 3.68 (m, 4 H) 2.95 - 3.07 (m

30

40

50

, 1 H) 2.75 (br d, $J=17.19$ Hz, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.19 – 2.29 (m, 1 H) 2.13 (br d, $J=3.76$ Hz, 1 H) 1.94 – 2.03 (m, 1 H) 1.82 – 1.92 (m, 1 H) 1.42 (s, 18 H) 1.29 – 1.39 (m, 1 H) 0.83 (s, 9 H) 0.00 (d, $J=1.88$ Hz, 6 H)。

【0996】

ステップ2: [(1S, 2R, 4R) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7 – クロロイソクロマン – 1 – イル] – 5 – メチルーチオフェン – 2 – カルボニル] ピリミジン – 4 – イル] アミノ] – 2 – (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] 2 – (4 – ジt e r t – ブトキシホスホリルオキシフェニル) アセタート

10

[(1S, 2R, 4R) – 2 – [[t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7 – クロロイソクロマン – 1 – イル] – 5 – メチルーチオフェン – 2 – カルボニル] ピリミジン – 4 – イル] アミノ] シクロペンチル] 2 – (4 – ジt e r t – ブトキシホスホリルオキシフェニル) アセタート (180 mg、0.19 mmol) 含有 THF (3.0 mL) 溶液に、室温で 1N HCl (3.0 mL、3.0 mmol) を添加し、反応物を 2 時間にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ (60 mL) の添加によってクエンチした。次いで、水層を、固体 NaCl の添加によって飽和させ、水性混合物を EtOAc (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、50/50 ~ 90/10 への EtOAc/DCM 勾配で溶離する ISCO シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物 112 mg を無色の非晶質固体として得た。LCMS: (AA) M+1 826.3。

20

【0997】

ステップ3: [(1S, 2R, 4R) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7 – クロロイソクロマン – 1 – イル] – 5 – メチルーチオフェン – 2 – カルボニル] ピリミジン – 4 – イル] アミノ] – 2 – (スルファモイルオキシメチル) シクロペンチル] 2 – (4 – ホスホノオキシフェニル) アセタート

[(1S, 2R, 4R) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7 – クロロイソクロマン – 1 – イル] – 5 – メチルーチオフェン – 2 – カルボニル] ピリミジン – 4 – イル] アミノ] – 2 – (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] 2 – (4 – ジt e r t – ブトキシホスホリルオキシフェニル) アセタート (120 mg、0.15 mmol) 含有 DMF (2.0 mL、26 mmol) 溶液に、室温で塩化スルファモイル (36.0 mg、0.30 mmol) を添加し、反応物を 5 分にわたって攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ の添加によってクエンチし、その混合物を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を DCM (10 mL) 中に溶解させた。その溶液に、室温で TFA (2 mL、26.5 mmol) を添加し、反応物を 1 時間にわたって攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を真空中で乾燥させた。生じた残渣を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 43 mg をオフホワイト色の非晶質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.14 – 7.23 (m, 6 H) 6.74 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 5.05 – 5.12 (m, 1 H) 4.68 – 4.79 (m, 1 H) 4.12 – 4.25 (m, 3 H) 3.92 (td, $J=10.79, 3.76$ Hz, 1 H) 3.60 (s, 2 H) 3.01 – 3.12 (m, 1 H) 2.74 – 2.84 (m, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 2.37 – 2.49 (m, 2 H) 2.16 – 2.26 (m, 1 H) 1.89 – 2.00 (m, 4 H) 1.43 – 1.56 (m, 1 H)。LCMS: (FA) M+1 793.1。

30

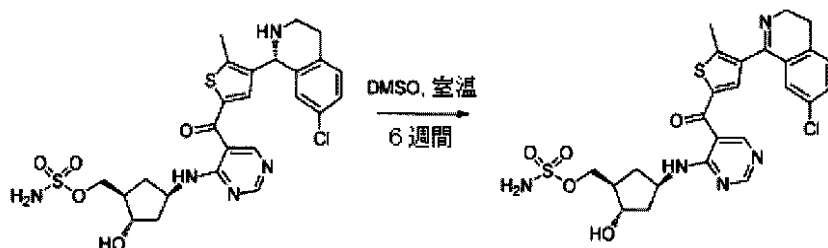
40

50

【0998】

実施例207：〔(1R, 2S, 4R) - 4 - (〔5 - (4 - (7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) - 5-メチルチオフェン-2-カルボニル) ピリミジン-4-イル) アミノ〕 - 2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファマート I-360

【化274】



10

〔(1R, 2S, 4R) - 4 - [〔5 - [4 - [(1R) - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] - 5-メチルチオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ〕 - 2-ヒドロキシシクロペンチル〕 メチルスルファマート (実施例133の I-263a、250mg、0.43mmol) 含有ジメチルスルホキシド (5.0mL) 溶液を、室温で6週間にわたって攪拌した。生じた混合物を分取HPLC (Phenomenex AXIA C₁₈、250×21.2mm、5ミクロン、酢酸アンモニウム調整剤) によって直接精製して、標題化合物を淡白色の粉末 (86mg、35%) として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.82 (s, 1H) 8.57 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.46 - 7.51 (m, 1H) 7.34 - 7.40 (m, 1H) 7.11 - 7.15 (m, 1H) 4.76 - 4.85 (m, 1H) 4.13 - 4.26 (m, 3H) 3.81 - 3.92 (m, 2H) 2.81 - 2.93 (m, 2H) 2.42 - 2.56 (m, 4H) 2.12 - 2.33 (m, 2H) 2.00 (s, 1H) 1.89 - 1.98 (m, 1H) 1.35 - 1.53 (m, 1H) LCMS (AA): m/z = 576.1 (M+H)。

20

30

【0999】

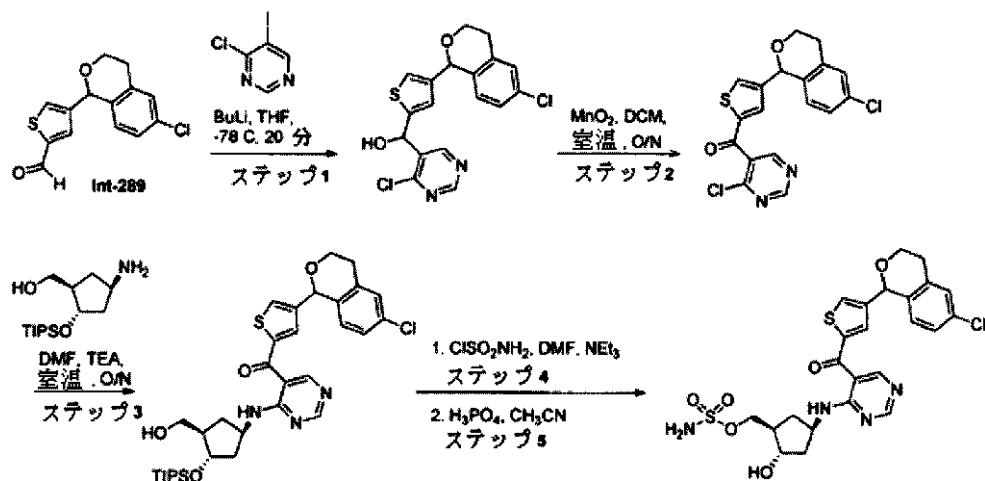
実施例208：〔(1R, 2S, 4R) - 4 - [〔5 - [4 - [(1R) - 6-クロロイソクロマン-1-イル] チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ〕 - 2-ヒドロキシシクロペンチル〕 メチルスルファマート

及び

〔(1R, 2S, 4R) - 4 - [〔5 - [4 - [(1S) - 6-クロロイソクロマン-1-イル] チオフェン-2-カルボニル] ピリミジン-4-イル] アミノ〕 - 2-ヒドロキシシクロペンチル〕 メチルスルファマート I-357

40

【化 2 7 5】



10

ステップ 1 ～ 5 :

Int-289を、Int-171を生成するために使用した様式と類似の様式で、2-ブロモ-5-クロロフェニル酢酸から調製した。次いで、標題化合物を、実施例173と類似の様式で、ステップ3の条件C、ステップ4の条件B、及びステップ5の条件Dを使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.70 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.77 - 4.84 (m, 1 H) 4.07 - 4.25 (m, 4 H) 3.88 - 3.97 (m, 1 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 1 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 1 H) 1.39 - 1.49 (m, 1 H)。LCMS: (AA) M+1 565.1

20

【1000】

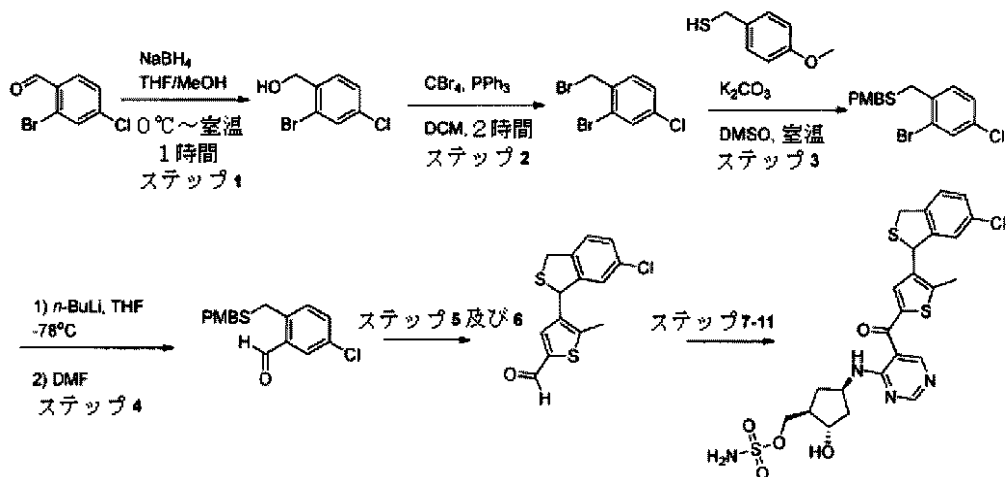
実施例209: [(1RS, 2SR, 4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチルチオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト I-359a

及び

[(1RS, 2SR, 4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチルチオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマト I-359b

30

【化 2 7 6】



ステップ1：（2－ブロモ－4－クロロフェニル）メタノール。

2－ブロモ－4－クロロベンズアルデヒド（10.1 g、46.1 mmol）含有テトラヒドロフラン（101 mL）及びメタノール（50.6 mL）の溶液に、0℃、アルゴン下で、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（2.31 g、60.9 mmol）を添加した。反応物を室温に加熱し、1時間にわたって攪拌した。その混合物を蒸発乾固し、水とEtOAcに分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物10.0 g（98%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.57（d, J=2.0 Hz, 1H）, 7.45（d, J=8.3 Hz, 1H）, 7.33（dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H）, 4.73（d, J=6.0 Hz, 2H）, 1.95（t, J=6.1 Hz, 1H）。

【1001】

ステップ2：2－ブロモ－1－（ブロモメチル）－4－クロロベンゼン。

（2－ブロモ－4－クロロフェニル）メタノール（10.0 g、45.2 mmol）及び四臭化炭素（19.5 g、58.7 mmol）を塩化メチレン（207 mL）中に溶解させ、次いで、トリフェニルホスフィン（16.6 g、63.2 mmol）を添加した。反応物を室温、アルゴン下で3時間にわたって攪拌した。その攪拌溶液に、ヘキサン250 mLを添加すると、白色の沈澱物が生じた。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。生じた油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～1%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物15.57 gを無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.82（d, J=2.0 Hz, 1H）, 7.70－7.63（m, 1H）, 7.50（dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H）, 4.73（s, 2H）。

【1002】

ステップ3：2－ブロモ－4－クロロ－1－〔（4－メトキシフェニル）メチルスルファニルメチル〕ベンゼン。

2－ブロモ－1－（ブロモメチル）－4－クロロベンゼン（12.8 g、43.2 mmol）含有ジメチルスルホキシド（31.3 mL）溶液に、p－メトキシ－α－トルエンチオール（7.66 g、6.92 mL、49.7 mmol）及び炭酸カリウム（11.90 g、86.4 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。反応物を水（200 mL）に注ぎ入れ、DCM（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～15%のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物（11.0 g、71%）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz

10

20

30

40

50

, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 5H), 3.68 (s, 2H)。

【1003】

ステップ4：5-クロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチルスルファニルメチル]ベンズアルデヒド。

2-ブromo-4-クロロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチルスルファニルメチル]ベンゼン(11.0g、30.7mmol)をテトラヒドロフラン(108mL)中に溶解させ、アルゴン下で-78℃に冷却した。温度を-70℃未満に維持しながら、2.50Mのn-ブチルリチウム含有ヘキサン(13.5mL、33.8mmol)溶液を滴下添加し、生じた暗赤色混合物を10分間にわたって攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミド(4.76mL、61.5mmol)を添加し、反応物を1.25時間にわたって冷浴中で攪拌した。オレンジ色の反応混合物を水でクエンチし、室温に加温した。その混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20%のEtOAc含有ヘキサン)によって精製して、標題化合物4.97g(53%)を黄色の油として得た。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 2H)、LCMS: (AA) M+1 329.1

【1004】

ステップ5及び6：4-(6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル)-5-メチルーチオフェン-2-カルボアルデヒド。

ステップ5及び6を、実施例96、ステップ1及び2と類似の様式で行った。

【1005】

ステップ7~11：[(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチルーチオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び

[(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフェン-1-イル]-5-メチルーチオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

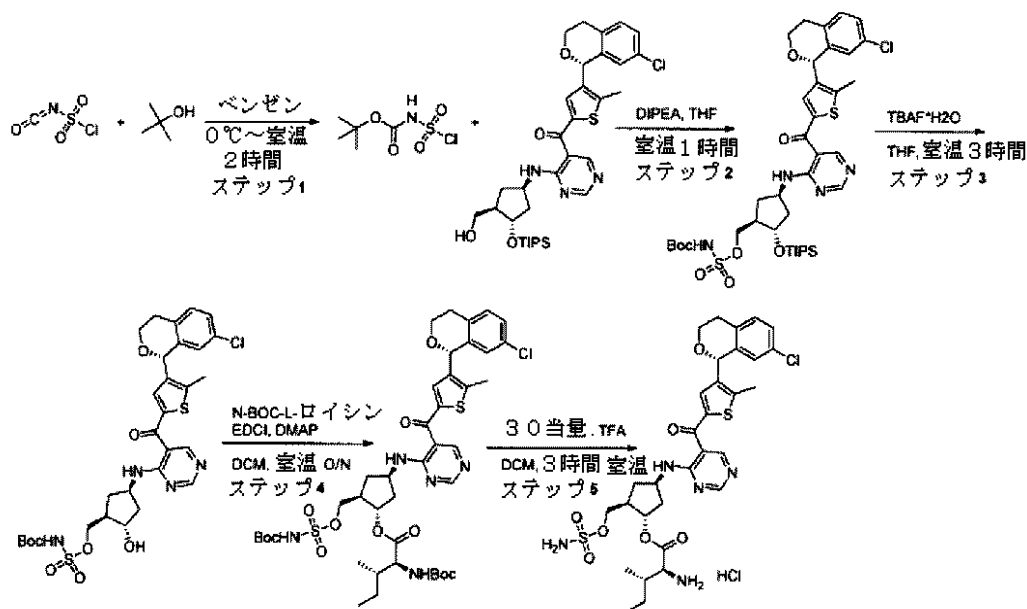
ステップ7~11を、実施例173、ステップ1~5と類似の様式で行った。ステップ9において使用した塩基/溶媒は、K₂CO₃/DMFであった。ステップ10を、トリエチルアミンの不在下で実行し、ステップ11では、最終脱保護のためにTASF含有THFを使用した。

I-359a: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.90 – 4.86 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.43 (dd, J=2.4, 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.

1.3 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H)、LCMS: (AA) M+1 581.1。
I-359b: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.88 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.43 (dd, J=2.4, 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)、LCMS: (AA) M+1 581.1

【1006】

実施例210: [(1S, 2R, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-メチルチオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル] (2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタノアールヒドロクロリド I-363
【化277】



ステップ1: tert-ブチル (クロロスルホニル) カルバマート。

イソシアン酸クロロスルホニル (3.20 mL、0.0360 mol) 含有ベンゼン (15.0 mL) 溶液に、0℃、窒素下で、tert-ブチルアルコール (3.50 mL、0.0362 mol) を滴下添加した。氷浴を取り外し、生じたゲル様混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。反応物をヘキサン (30 mL) で希釈し、生じた白色の沈澱物を濾過し、ヘキサン (3×20 mL) で洗浄して、白色の固体6.72 g (86%) を得た。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.98 (br s, 1H), 1.58 (s, 9H)。

【1007】

ステップ2: tert-ブチル [(1R, 2S, 4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロマン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル}カルボニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2-[(トリイソプロ

10

20

30

40

50

ピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メトキシ) スルホニル] カルバマート。

{4-[(1R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} [4-({ (1R, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} アミノ) ピリミジン-5-イル] メタノン (実施例132のステップ9の生成物、3.907g、5.95mmol) をテトラヒドロフラン (186mL) 中に溶解させ、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.15mL、23.8mmol) 及びtert-ブチル (クロロスルホニル) カルバマート (2.57g、11.9mmol) を添加した。その溶液を室温で2.5時間にわたってアルゴン下で攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAc (200mL) 中に溶解させ、飽和炭酸水素塩 (2×250mL)、ブライン (250mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH含有DCM) によって精製して、黄色の泡4.84gを得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.22-4.06 (m, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 9H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 24H)、LCMS: (AA) M+1 835.5

【1008】

ステップ3: tert-ブチル ({ [(1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(1R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-ヒドロキシシクロペンチル] メトキシ} スルホニル) カルバマート。

tert-ブチル [({ (1R, 2S, 4R)-4-{ [5-({4-[(1R)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]-5-メチル-2-チエニル} カルボニル) ピリミジン-4-イル] アミノ} -2-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] シクロペンチル} メトキシ) スルホニル] カルバマート (5.37g、5.95mmol) をテトラヒドロフラン (65.0mL) 中に溶解させた。その黄色の溶液に、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (4.04g、14.5mmol) 含有テトラヒドロフラン (65.0mL) 溶液を添加し、生じた赤色の溶液を3時間にわたって室温、アルゴン下で攪拌した。反応物を水 (125mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (3×125mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~8% MeOH含有DCM) によって精製して、黄色の固体2.77g (68%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-

2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30 – 1.21 (m, 1H)、LCMS: (AA) M+1 679.4

【1009】

ステップ4: [(1S, 2R, 4R) – 2 – (tert-ブトキシカルボニルスルファモイルオキシメチル) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7-クロロイソクロマン-1-イル] – 5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンチル] (2S, 3S) – 2 – (tert-ブトキシカルボニルアミノ) – 3-メチル-ペンタノアート。

tert-ブチルN-[[[(1R, 2S, 4R) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7-クロロイソクロマン-1-イル] – 5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ] – 2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メトキシスルホニル]カルバマート (4.07 mmol) 含有ジクロロメタン (41 mL) 溶液に、N-tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシン (2.39 g, 10.3 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) – 3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (1.95 g, 10.2 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (1.29 g, 10.6 mmol) を添加し、反応物を、室温で18時間にわたってアルゴン下で撹拌した。反応物を濃縮し、水 (150 mL) と EtOAc (250 mL) に分液した。水層を EtOAc (100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~100%の EtOAc、10% MeOH 含有 DCM でフラッシング、第2の精製 (溶離液: 2~10% MeOH 含有 DCM) によって精製して、標題化合物 2.11 g (純度 85%、全体収率 49%) を黄色の泡として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 11.80 (br s, 1H), 8.60 – 8.54 (m, 2H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H, 不純物とオーバーラップ), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.79 – 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 4H, DMSOピークとオーバーラップ), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.09 – 1.88 (m, 2H), 1.87 – 1.64 (m, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 19H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 0.90 – 0.73 (m, 7H)、LCMS: (AA) M+1 892.6

【1010】

ステップ5: [(1S, 2R, 4R) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7-クロロイソクロマン-1-イル] – 5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ] – 2 – (スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル] (2S, 3S) – 2 – アミノ – 3-メチル-ペンタノアート。

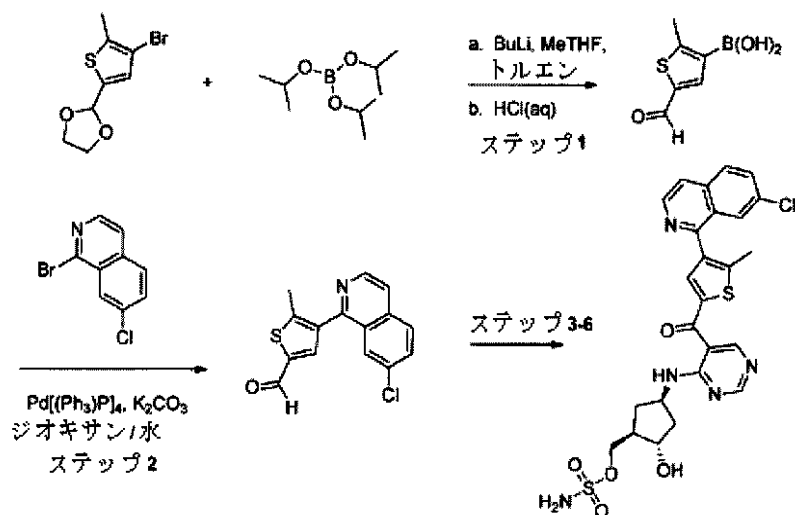
[(1S, 2R, 4R) – 2 – (tert-ブトキシカルボニルスルファモイルオキシメチル) – 4 – [[5 – [4 – [(1R) – 7-クロロイソクロマン-1-イル] – 5-メチル-チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンチル] (2S, 3S) – 2 – (tert-ブトキシカルボニルアミノ) – 3-メチル-ペンタノアート (2.11 g, 2.36 mmol) 含有ジクロロメタン (49 mL) 撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.35 mL, 70.8 mmol) を添加した。その溶液を室温で4時間にわたって撹拌し、次いで、4℃で15時間にわたって放置した。反応物を濃縮し、EtOAc (100 mL) 中に溶解させ、飽和 NaHCO₃ (3×100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶離液：副産物を除去するための100%のEtOAc、次いで、0～8%MeOH含有DCMに変換、100%のEtOAc、次いで、0～4%MeOH含有DCMで繰り返し精製）によって精製して、標題化合物907mg（56%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 8.64 – 8.55（m, 2H）, 8.19（d, J=7.5 Hz, 1H）, 7.71 – 7.38（m, 2H）, 7.35（s, 1H）, 7.29 – 7.21（m, 2H）, 6.77 – 6.72（m, 1H）, 5.90（s, 1H）, 4.99 – 4.93（m, 1H）, 4.73 – 4.61（m, 1H）, 4.15 – 4.01（m, 3H）, 3.86 – 3.78（m, 1H）, 3.16 – 3.13（m, 1H）, 3.06 – 2.96（m, 1H）, 2.80 – 2.72（m, 1H）, 2.47（s, 3H）, 2.42 – 2.27（m, 2H）, 2.10 – 1.53（m, 5H）, 1.49 – 1.36（m, 2H）, 1.15 – 1.08（m, 1H）, 0.91 – 0.74（m, 7H）、LCMS: (AA) M+1 692.2

【1011】

実施例211: [(1R, 2S, 4R) – 4 – [[5 – [4 – (7 – クロロ – 1 – イソキノリル) – 5 – メチル – チオフェン – 2 – カルボニル] ピリミジン – 4 – イル] アミノ] – 2 – ヒドロキシ – シクロペンチル] メチルスルファマト I – 358

【化278】



ステップ1: (5 – ホルミル – 2 – メチルチオフェン – 3 – イル) ボロン酸。

オープン乾燥させた500mL二つ口丸底フラスコに、窒素下で、2 – (4 – ブロモ – 5 – メチル – 2 – チエニル) – 1, 3 – ジオキソラン (Int-1、5.00g、20.1mmol)、トルエン (32mL)、及び2 – メチルテトラヒドロフラン (8mL) を装入し、その混合物をアセトン/ドライアイス浴中で – 75℃に冷却した。内部温度を – 70℃未満に維持しながら、n – ブチルリチウム含有ヘキサン (24.1mmol、9.6mL) 2.5M溶液を緩徐に45分かけて添加した。次いで、内部温度を – 70℃未満に維持しながら、ホウ酸トリイソプロピル (24.1mmol、5.54mL) を添加した。その混合物を – 20℃に加温し、2M HCl (水溶液) 15mLの添加によってクエンチした。その二相混合物を水に注ぎ入れ、層を分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、コハク色の油を得た。この油に、ヘキサンを添加し、その混合物を、完全に溶解するまで音波処理した。次に、ジエチルエーテルを添加し、生じた固体を真空濾過によって単離して、標題化合物 (83g、53%) を得た。LCMS (AA): m/z = 171.0 (M+H)。

【1012】

ステップ2：4-（7-クロロイソキノリン-1-イル）-5-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド。

20 mL マイクロ波管に、（5-ホルミル-2-メチル-3-チエニル）ボロン酸（300 mg、1.76 mmol）、1-ブロモ-7-クロロイソキノリン（332 mg、1.37 mmol）、1,4-ジオキサン（8.1 mL）、水（2.0 mL）、及び炭酸カリウム（632 mg、4.58 mmol）を装入し、その混合物を窒素で10分間にわたって脱気した。次いで、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（310 mg、0.27 mmol）を添加し、その反応容器を密閉し、その混合物をマイクロ波で30分間にわたって100℃で加熱した。その反応容器の内容物を飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ入れた。その混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機ポーションをブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣にヘキサン／酢酸エチル勾配で溶離するISCOクロマトグラフィーを行った。所望の生成物を含む画分を蒸発させて、標題化合物を白色の固体274 mg（69%）として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ ppm 9.93（s, 1 H） 8.63 - 8.68（m, 1 H） 7.87 - 7.92（m, 1 H） 7.83（s, 1 H） 7.82（s, 1 H） 7.67 - 7.74（m, 2 H） 2.49（s, 3 H）。LCMS（AA）： m/z = 288.0（M+H）。

10

【1013】

ステップ3～6：〔（1R, 2S, 4R）-4-〔〔5-〔4-（7-クロロ-1-イソキノリル）-5-メチルチオフェン-2-カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2-ヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマート

ステップ3～6を実施例131、ステップ7～10と類似の様式で行って、標題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ ppm 8.88（s, 1 H） 8.57 - 8.60（m, 1 H） 8.57（s, 1 H） 8.03 - 8.10（m, 1 H） 7.89 - 7.95（m, 1 H） 7.75 - 7.84（m, 3 H） 4.77 - 4.84（m, 1 H） 4.15 - 4.26（m, 3 H） 2.48 - 2.58（m, 1 H） 2.42（s, 3 H） 2.14 - 2.37（m, 2 H） 1.89 - 2.03（m, 1 H） 1.40 - 1.51（m, 1 H）。LCMS（AA）： m/z = 574.1（M+H）。

20

30

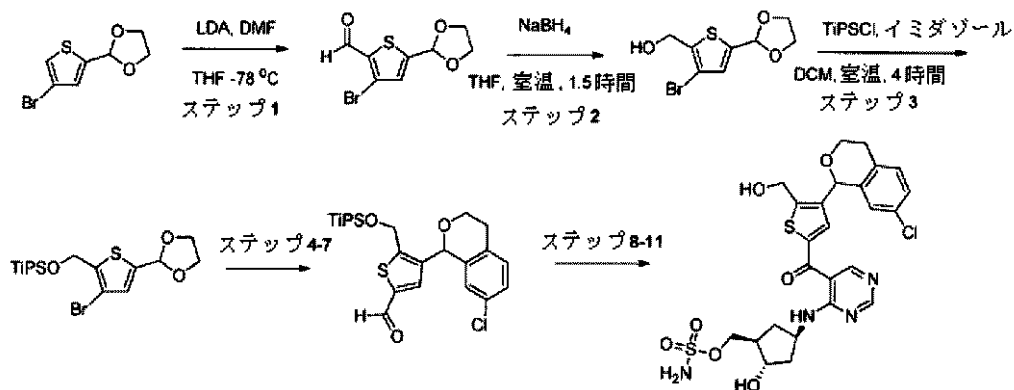
【1014】

実施例212：〔（1R, 2S, 4R）-4-〔〔5-〔4-〔（1R）-7-クロロイソクロマン-1-イル〕-5-（ヒドロキシメチル）チオフェン-2-カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2-ヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマート及び

〔（1R, 2S, 4R）-4-〔〔5-〔4-〔（1S）-7-クロロイソクロマン-1-イル〕-5-（ヒドロキシメチル）チオフェン-2-カルボニル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕-2-ヒドロキシシクロペンチル〕メチルスルファマート I-366

40

【化 2 7 9】



ステップ 1: 3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフエン-2-カルボアルデヒド

2-(4-ブロモチオフエン-2-イル)-1,3-ジオキソラン (6.1 g、26 mmol) 含有テトラヒドロフラン (158 mL、1940 mmol) 溶液を-78℃に冷却した。その溶液に、カニューレを介して0.8Mのリチウムジイソプロピルアミド含有テトラヒドロフラン (36.0 mL、28.8 mmol) を滴下添加した。5分間にわたって攪拌した後に、N,N-ジメチルホルムアミド (2.41 mL、31.1 mmol) を添加し、反応混合物を-78℃で30分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL) でクエンチし、次いで、室温に加熱した。反応混合物を、水 (白色の固体を完全に溶解するために十分な60 mL) でさらに希釈し、EtOAc (300 mL) で抽出した。層を分離し、水層をEtOAc (70 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を10% LiCl (70 mL)、及びブライン (70 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色の粉末 (収量5.31 g) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.96 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 3.94 - 4.17 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z = 262.93 (M+1)。

【1015】

ステップ 2: [3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]メタノール

3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフエン-2-カルボアルデヒド (0.640 g、2.43 mmol) 含有THF (15 mL) 溶液に、室温でNaBH₄ (0.101 g、2.68 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1.5時間にわたって攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0.640 g) を油として得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.94 (s, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 4.76 (s, 2 H) 3.61 - 4.28 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z = 264.95 (M+1)。

【1016】

ステップ 3: [3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]メトキシトリイソプロピルシラン。

[3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]メタノール (4.7 g、18 mmol) 含有DCM (100 mL) 溶液に、室温で1H-イミダゾール (1.81 g、26.6 mmol) を、続いて、塩化トリイソプロピルシリル (4.13 mL、19.5 mmol) を添加し、反応物を4時間にわたって攪拌した。反応混合物

を水 (150 mL) の添加によってクエンチし、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc 勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色の油 (収量 5.5 g) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.99 (s, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 4.87 (s, 2 H) 4.00 – 4.16 (m, 4 H) 1.04 – 1.21 (m, 21 H) LCMS (FA): m/z = 421.08 ($M+1$)。

【1017】

ステップ4～7: 4-(7-クロロイソクロマン-1-イル)-5-(トリイソプロピルシリルオキシメチル)チオフエン-2-カルボアルデヒド

10

ステップ4～7を実施例119、ステップ1～4と類似の様式で行って、標題化合物を得た。

【1018】

ステップ8～11: [(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-(ヒドロキシメチル)チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート

及び

[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-(ヒドロキシメチル)チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート

20

ステップ8～11を実施例131、ステップ7～10と類似の様式で行って、標題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.66 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 7.37 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.90 – 4.98 (m, 2 H) 4.74 – 4.85 (m, 1 H) 4.65 (d, $J=15.06$ Hz, 1 H) 4.13 – 4.22 (m, 4 H) 3.87 – 3.94 (m, 1 H) 3.03 – 3.14 (m, 1 H) 2.75 – 2.83 (m, 1 H) 2.45 – 2.54 (m, 1 H) 2.10 – 2.30 (m, 2 H) 1.86 – 1.94 (m, 1 H) 1.41 (m, $J=13.30$, 9.00, 9.00, 4.40 Hz, 1 H)。FA: m/z = 596 ($M+H$)。

30

【1019】

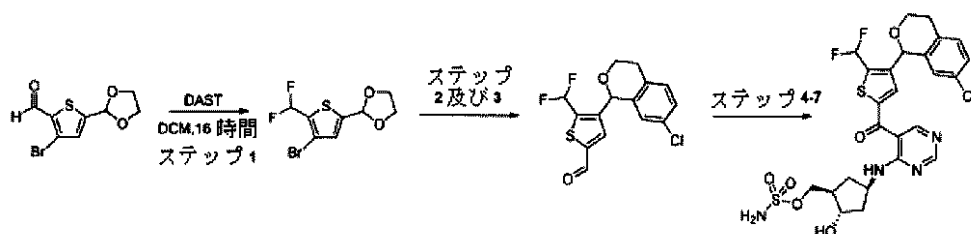
実施例213: [(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-(ジフルオロメチル)チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート

及び

[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-(ジフルオロメチル)チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート I-361

40

【化280】



50

ステップ1：2-[4-ブromo-5-(ジフルオロメチル)-2-チエニル]-1,3-ジオキソラン

3-ブromo-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフエン-2-カルボアルデヒド(3g、10mmol)含有DCM(73.0mL)溶液に、0℃で三フッ化ジエチルアミノ硫黄(4.37mL、33.1mmol)を添加し、その混合物を室温で16時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃(30mL)の添加によってクエンチし、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を油(収量2.7g)として得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.07 (s, 1 H) 6.72 - 7.01 (m, 1 H) 6.1 (s, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 4 H) LCM S (FA): m/z = 287 (M+1)。

10

【1020】

ステップ2及び3：4-(7-クロロイソクロマン-1-イル)-5-(ジフルオロメチル)チオフエン-2-カルボアルデヒド

ステップ2及び3を、実施例96、ステップ1及び2と類似の様式で行って、標題化合物を得た。

【1021】

ステップ4～7：[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-(ジフルオロメチル)チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート及び

20

[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-クロロイソクロマン-1-イル]-5-(ジフルオロメチル)チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート

ステップ4～7を、実施例131、ステップ7～10と類似の様式で行って、標題化合物をジアステレオマーの1:1混合物として得た。8.64 (br s, 1 H)

8.56 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.27 (br t, J=54.59 Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 1 H) 6.78 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 4.09 - 4.25 (m, 4 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 3.05 - 3.27 (m, 1 H) 2.79 (br d, J=16.81 Hz, 1 H) 2.66 (s, 1 H) 2.39 - 2.56 (m, 1 H) 2.08 - 2.31 (m, 2 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 1.34 - 1.55 (m, 1 H)。LCMS (FA): m/z = 625 (M+1)

30

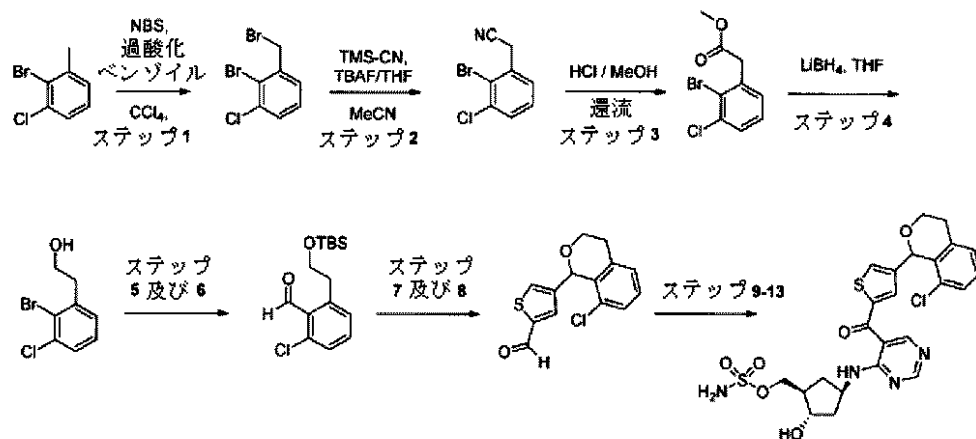
【1022】

実施例214：[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-クロロイソクロマン-1-イル]チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート及び

40

[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-クロロイソクロマン-1-イル]チオフエン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロペンチル]メチルスルファマート I-365

【化 281】



ステップ 1：2-ブロモ-3-クロロベンジルブロミド

2-ブロモ-3-クロロトルエン（10.0 g、48.67 mmol）含有 CCl_4 （150 mL）の攪拌溶液に、NBS（9.53 g、53.53 mmol）及び過酸化ベンゾイル（1.18 g、4.87 mmol）を添加した。次いで、その混合物を脱気し、 N_2 でパージし、80℃に加熱し、0.5時間わたって攪拌した。その混合物を蒸発乾固し、水（150 mL）を添加し、その混合物をDCM（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は純粋な石油エーテル）によって精製して、標題化合物（8.0 g、58%）を無色の液体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.42（d, $J=6.8$ Hz, 1 H）7.36（d, $J=7.6$ Hz, 1 H）7.26–7.22（m, 1 H）4.63（s, 2 H）。

【1023】

ステップ 2：2-（2-ブロモ-3-クロロフェニル）アセトニトリル。

2-ブロモ-3-クロロベンジルブロミド（20.0 g、70.33 mmol）含有 MeCN（300 mL）溶液に、室温でTMS-CN（11.86 g、119.56 mmol）を添加し、次いで、その混合物に、0℃でTBAF（THF中の1 M溶液、120 mL、120 mmol）を滴下添加し、次いで、その混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラム（純粋PE対PE/EtOAc = 10:1）によって精製して、標題化合物（14.3 g、88%）を白色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.48–7.44（m, 2 H）7.33–7.26（m, 1 H）3.89（s, 1 H）。

【1024】

ステップ 3：2-ブロモ-3-クロロフェニル酢酸メチルエステル

2-（2-ブロモ-3-クロロフェニル）アセトニトリル（14.3 g、62.04 mmol）含有 MeOH（400 mL）懸濁液に、HCl/MeOH（4 M、200 mL）を添加した。その混合物を1時間にわたって加熱還流させ、その後、その混合物を真空中で濃縮した。生じた残渣に、HCl/MeOH（4 M、200 mL）を添加し、その混合物をさらに約3時間にわたって加熱還流させた。その混合物を真空中で濃縮し、生じた残渣を水（200 mL）とDCM（100 mL）に分液した。水層をDCM（200 mL×2）で抽出し、合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（15 g）を薄黄色の液体として得、これを、さらに精製せずに使用した。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.38（dd, $J=7.6$, 1.2 Hz, 1 H）7.23–7.17（m, 2 H）3.84（s, 2 H）3.71（s, 3 H）。

【1025】

ステップ4：2-（2-ブromo-3-クロロフェニル）エタノール

2-ブromo-3-クロロフェニル酢酸メチルエステル（15 g、56.92 mmol）含有THF（500 mL）溶液を0℃に冷却し、LiBH₄（THF中で2 M、80 mL、160 mmol）を添加した。その混合物を室温で0.5時間にわたって攪拌し、続いて、約2時間にわたって加熱還流させた。次いで、第2のポーションのLiBH₄（THF中で2 M、20 mL、40 mmol）を添加し、反応物をさらに約1時間にわたって加熱還流させた。次いで、反応物を氷浴内で冷却し、飽和NaHCO₃（500 mL）を添加し、その混合物を水（1000 mL）に注ぎ入れた。その二相混合物を分離し、水層をEtOAc（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=10：1～3：1）によって精製して、標題化合物（18 g、67%）を薄黄色の液体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.36-7.33（m, 1 H） 7.18-7.17（m, 2 H） 3.89-3.86（m, 2 H） 3.09-3.06（m, 2 H）。

10

【1026】

ステップ5及び6：2-[2-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシエチル]-6-クロロベンズアルデヒド

ステップ5及び6を、実施例13、ステップ4及び5と類似の様式で行った。

【1027】

ステップ7及び8：4-（8-クロロイソクロマン-1-イル）チオフェン-2-カルボアルデヒド

ステップ7及び8を、実施例96、ステップ1及び2と類似の様式で、ステップ1の2-（4-ブromoチオフェン-2-イル）-1,3-ジオキソランをブromid反応物として使用して行った。

20

【1028】

ステップ9～13：[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-クロロイソクロマン-1-イル]チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート及び

30

[(1R, 2S, 4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-クロロイソクロマン-1-イル]チオフェン-2-カルボニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

ステップ9～13は、実施例173、ステップ1～5と類似の様式で、ステップ3の条件C、ステップ4の条件B、及びステップ5の条件Dを使用して行った。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ ppm 8.73（s, 1 H） 8.60（s, 1 H） 7.57（s, 1 H） 7.45（s, 1 H） 7.21 - 7.33（m, 3 H） 6.06（s, 1 H） 4.78 - 4.85（m, 1 H） 4.11 - 4.26（m, 3 H） 3.75 - 3.91（m, 2 H） 3.02 - 3.16（m, 1 H） 2.75 - 2.83（m, 1 H） 2.48 - 2.57（m, 1 H） 2.24 - 2.33（m, 1 H） 2.13 - 2.22（m, 1 H） 1.88 - 1.98（m, 1 H） 1.40 - 1.50（m, 1 H）。LCMS（AA）： m/z = 565.1（M+1）。

40

【1029】

先行する実施例及び表に記載した特定の事例では、ジアステレオマーの混合物を生成し、続いて、個々の構成要素のジアステレオマーに分離した。適用可能な場合には、ジアステレオマーを分離するために使用される分取スケールキラルクロマトグラフィー条件（HPLCまたはSFC）を下記の表に列挙する。下記の表には、生じた化合物のジアステレオマー純度を分析するために使用したキラルクロマトグラフィー条件（HPLCまたはS

50

F C)、及び列挙されている化合物のそれぞれの保持時間も詳述する。

【表 7 2 - 1】

ジアステレオ マー混合物の 化合物番号	分取スケールキラル クロマトグラフィー 条件	分析キラルクロマトグラ フィー条件	保持時間(分) : 化合物番号
I - 1 0 6	HPLC: 75 / 25 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、I A (20 × 250 mm 、5 ミクロン) 上、F R 20 mL / 分	SFC: CHIRALP AK IA 4.6 × 10 0 mm、20 / 80 の . 3 % DEA 含有 EtO H / CO ₂ を使用、4 m L / 分、10 MPa	7.6 : I - 106 a 9.4 : I - 106 b
I - 1 1 7	SFC: 30 % [0. 3 % FA 含有 MeO H] / IC の 70 % C O ₂ (10 × 250 m m、5 ミクロン) 上、 FR 10 mL / 分、B PR = 15 MPa	SFC: CHIRALP AK IC 4.6 × 10 0 mm、25 / 75 の . 3 % FA 含有 MeOH / CO ₂ を使用、3 mL / 分、10 MPa	11.1 : I - 117 a 12.5 : I - 117 b
I - 4	SFC: 45 % [0. 3 % FA 含有 MeO H] / 55 % CO ₂ 、 IA (10 × 250 m m、5 ミクロン) 上、 FR 10 mL / 分、B PR = 15 MPa	SFC: CHIRALP AK IA 4.6 × 10 0 mm、45 / 55 の . 3 % FA 含有 MeOH / CO ₂ を使用、3 mL / 分、10 MPa	2.9 : I - 4 a 4.0 : I - 4 b
I - 3 6	HPLC: 40 / 60 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、I	HPLC: CHIRAL PAK IC 4.6 × 5 0 mm、40 / 60 / 0	2.4 : I - 36 a 4.1 : I -

10

20

30

【表 7 2 - 2】

	C (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 15 mL/分	. 1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	3 6 b
I - 4 7	HPLC: 75/10/15/0.1のヘキサン/IPA/EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IC4, 6×50mm、75/10/15/0.1%ヘキサン/IPA/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	5. 3: I - 4 7 a 6. 4: I - 4 7 b
I - 3	HPLC: 60/40/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 18 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IC4, 6×50mm、60/40/0.1%ヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	2. 5: I - 3 a 5. 2: I - 3 b
I - 1 5 3	HPLC: 80/10/10/0.1のヘキサン/IPA/EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IC4, 6×50mm、80/10/10/0.1%のヘキサン/IPA/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	6. 4: I - 1 5 3 a 7. 9: I - 1 5 3 b
I - 1 5	HPLC: 10/90/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA4, 6×50mm、10/90/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	1. 2: I - 1 5 a 3. 2: I - 1 5 b
I - 5	HPLC: 60/40/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 18 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA4, 6×50mm、60/40/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	2. 4: I - 5 a 5. 1: I - 5 b
I - 9	HPLC: 70/30/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、I	HPLC: CHIRALPAK IA4, 6×50mm、70/30/0	3. 8: I - 9 a 7. 0: I -

10

20

30

40

【表 7 2 - 3】

	A (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	. 1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	9 b
I - 3 4 9	HPLC: 60/40/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 15 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6×250mm、60/40/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	12.7: I - 3 4 9 a 22.6: I - 3 4 9 b
I - 2 9	SFC: 35% [0.3% DEA含有MEOH]/65% CO ₂ 、IA (10×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4.6×100mm、35/65の0.3% DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、3 mL/分、10 MPa	4.4: I - 2 9 a 5.7: I - 2 9 b
I - 1 3 5	HPLC: 80/20/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6×250mm、80/20/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	22.0: I - 1 3 5 a 27.8: I - 1 3 5 b
I - 1 0 2	HPLC: 70/30/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6×250mm、70/30/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	16.6: I - 1 0 2 a 23.4: I - 1 0 2 b
I - 2	SFC: 35% [0.3% DEA含有EtOH]/65% CO ₂ 、IA (10×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4.6×100mm、35/65の0.3% DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、4 mL/分、10 MPa	2.6: I - 2 a 4.3: I - 2 b
I - 1	SFC: 30% [0.3% DEA含有EtOH]/70% CO ₂	SFC: CHIRALPAK ID 4.6×100mm、30/70の0	6.7: I - 1 a 8.9: I -

10

20

30

40

【表 7 2 - 4】

	、ID (10×250 mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	、3%DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、3 mL/分、10 MPa	1 b
I - 18	HPLC: 30/70/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250 mm、5ミクロン) 上、FR 12 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6×50 mm、40/60/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	2.6: I - 18 a 5.2: I - 18 b
I - 10	SFC: 45% [0.3%DEA含有EtOH]/55%CO ₂ 、ID (10×250 mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分で、BPR = 15 MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4.6×100 mm、40/60の0.3%DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、3 mL/分、10 MPa	5.0: I - 10 a 6.7: I - 10 b
I - 25	SFC: 40% [0.3%DEA含有EtOH]/60%CO ₂ 、IA (10×250 mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4.6×100 mm、40/60の0.3%DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、3 mL/分、10 MPa	4.1: I - 25 a 5.7: I - 25 b
I - 22	HPLC: 10/90/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250 mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6×50 mm、10/90/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	1.2: I - 22 a 2.9: I - 22 b
I - 11	SFC: 25% [0.3%DEA含有EtOH]/75%CO ₂ 、IC (10×250 mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: CHIRALPAK IC 4.6×100 mm、20/80の0.3%DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、4 mL/分、10 MPa	10.4: I - 11 a 12.9: I - 11 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 5】

I - 19	HPLC: 60/40/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 15 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IA 4.6×250mm、60/40/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	11.6: I - 19a 18.8: I - 19b
I - 90	SFC: 20% [0.3% DEA含有EtOH]/80% CO ₂ 、IA (10×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4.6×100mm、20/80の0.3% DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、3 mL/分、10 MPa	8.9: I - 90a 10.3: I - 90b
I - 12	HPLC: 40/60/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 15 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6×50mm、40/60/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	1.8: I - 12a 4.4: I - 12b
I - 151	HPLC: 75/25/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 15 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6×50mm、75/25/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	4.1: I - 151a 6.6: I - 151b
I - 8	HPLC: 40/60/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR 15 mL/分	HPLC: CHIRALPAK IC 4.6×50mm、40/60/0.1%のヘキサン/EtOH/DEAを使用、1 mL/分	1.9: I - 8a 4.1: I - 8b
I - 6	SFC: 45% [0.3% DEA含有EtOH]/55% CO ₂ 、ID (10×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4.6×100mm、30/70の0.3% DEA含有EtOH/CO ₂ を使用、4 mL/分、10 MPa	3.7: I - 6a 5.7: I - 6b

10

20

30

40

【表 7 2 - 6】

I - 7	HPLC: 80/20/0.1のヘキサン/ EtOH/DEA、IC (20×250mm 、5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRAL PAK IC4. 6×2 50mm、80/20/ 0.1%のヘキサン/E tOH/DEAを使用、 1 mL/分	29.5:1 - 7 a 40.0:1 - 7 b
I - 41	HPLC: 82/18 /0.1のヘキサン/ EtOH/DEA、IB (20×250mm 、5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRAL PAK IC4. 6×2 50mm、82/18/ 0.1%のヘキサン/E tOH/DEAを使用、 1 mL/分	24.3:1 - 41 a 28.5:1 - 41 b
I - 38	HPLC: 70/10 /20/0.1のヘキ サン/IPA/Et OH/DEA、IC (20×250mm、5 ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRAL PAK IC4. 6×2 50mm、60/40/ 0.1%のヘキサン/E tOH/DEAを使用、 1 mL/分	10.2:1 - 38 a 14.4:1 - 38 b
I - 32	HPLC: 70/30 /0.1のヘキサン/ IPA/DEA、IC (20×250mm、 5ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC: CHIRAL PAK IC4. 6×2 50mm、65/30/ 5/0.1%のヘキサン /IPA/EtOH/D EAを使用、1 mL/分	25.5:1 - 32 a 30.1:1 - 32 b
I - 335	SFC: 35% [0.3% DEA 含有 EtOH]/65% CO ₂ 、IA (10×250mm、5ミクロン) 上 、FR 10 mL/分、BPR=15 MPa	SFC: 35% [0.3% DEA 含有 EtOH] /65% CO ₂ 、IA (4.6×100mm、5 ミクロン) 上、FR 3 mL/分、10分、BPR =10 MPa	3.26:1 - 335 a 5.05:1 - 335 b
I - 289	SFC: 40% [0.3% DEA 含有 EtOH]/60% CO ₂ 、IF (10×250mm、5ミクロン) 上 、FR 10 mL/分、	SFC: 40% [0.3% DEA 含有 EtOH] /60% CO ₂ 、IF (4.6×100mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL/分、10分、BPR	2.0:1 - 289 a 3.7:1 - 289 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 7】

	B P R = 1 5 M P a	= 1 0 M P a	
I - 3 0 1	H P L C : 6 0 / 5 / 3 5 / 0 . 1 のヘキサ ン / I P A / E t O H / D E A 、 I C (2 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミ クロン) 上、F R 2 0 m L / 分	H P L C : 4 0 / 6 0 / 0 . 1 のヘキサ ン / E t O H / D E A 、 I C (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 ミ クロン) 上、F R 1 m L / 分、2 0 分	8 . 7 : I - 3 0 1 a 1 5 . 7 : I - 3 0 1 b
I - 2 6 6	H P L C : 7 0 / 3 0 / 0 . 1 のヘキサ ン / E t O H / D E A 、 I C (3 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上、F R 4 0 m L / 分	H P L C : 7 0 / 3 0 / 0 . 1 のヘキサ ン / E t O H / D E A 、 I C (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 ミ クロン) 上、F R 1 m L / 分、6 0 分	3 0 . 5 : I - 2 6 6 a 5 1 . 3 : I - 2 6 6 b
I - 2 9 3	S F C : 4 0 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 6 0 % C O 2 、 I F (1 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 1 0 m L / 分、 B P R = 1 5 M P a	S F C : 3 5 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 6 5 % C O 2 、 I F (4 . 6 × 1 0 0 m m 、 5 ミクロン) 上、F R 4 m L / 分、1 0 分、B P R = 1 0 M P a	2 . 3 : I - 2 9 3 a 5 . 0 : I - 2 9 3 b
I - 2 7 6	H P L C : 6 0 / 4 0 / 0 . 1 のヘキサ ン / E t O H / D E A 、 I A (2 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上、F R 2 0 m L / 分	H P L C : 4 0 / 6 0 / 0 . 1 のヘキサ ン / E t O H / D E A 、 I A (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 ミ クロン) 上、F R 1 m L / 分、3 0 分	7 . 6 : I - 2 7 6 a 9 . 8 : I - 2 7 6 b
I - 2 5 8	S F C : 2 5 % [0 . 3 % D E A 含有 I P A] / 7 5 % C O 2 、 I D (1 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上、 F R 1 0 m L / 分、B P R = 1 5 M P a	S F C : 2 5 % [0 . 3 % D E A 含有 I P A] / 7 5 % C O 2 、 I D (4 . 6 × 1 0 0 m m 、 5 ミ クロン) 上、F R 4 m L / 分、1 0 分、B P R = 1 0 M P a	4 . 0 : I - 2 5 8 a 4 . 8 : I - 2 5 8 b
I - 2 6 7	S F C : 2 5 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 7 5 % C O 2 、 I A (1 0 × 2 5 0	S F C : 5 0 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 5 0 % C O 2 、 I F (4 . 6 × 1 0 0 m m 、 5	2 . 0 : I - 2 6 7 a 2 . 9 : I - 2 6 7 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 8】

	mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	ミクロン) 上、FR 4 mL/分、5 分、BPR = 10 MPa	
I - 2 9 4	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 70% CO ₂ 、IF (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 70% CO ₂ 、IF (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 3 mL/分、10 分、BPR = 10 MPa	4.0 : I - 2 9 4 a 4.8 : I - 2 9 4 b
I - 2 7 9	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 70% CO ₂ 、IF (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 70% CO ₂ 、IF (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL/分、10 分、BPR = 10 MPa	4.2 : I - 2 7 9 a 5.1 : I - 2 7 9 b
I - 2 6 0	HPLC : 65 / 5 / 30 / 0.1 のヘキサン / IPA / EtOH / DEA、IA (20 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 20 mL/分	HPLC : 65 / 5 / 30 / 0.1 のヘキサン / IPA / EtOH / DEA、IA (4.6 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 1 mL/分、60 分	20.3 : I - 2 6 0 a 29.3 : I - 2 6 0 b
I - 3 1 4	SFC : 35% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 65% CO ₂ 、ID (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC : 35% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 65% CO ₂ 、ID (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL/分、10 分、BPR = 10 MPa	2.5 : I - 3 1 4 a 4.1 : I - 3 1 4 b
I - 3 1 4	SFC : 60% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 40% CO ₂ 、IC (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC : 50% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 50% CO ₂ 、IC (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL/分、10 分、BPR = 10 MPa	2.4 : I - 3 4 3 a 8.2 : I - 3 4 3 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 9】

I - 2 8 1	HPLC: 60 / 40 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、IC (4.6 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 20 mL / 分	HPLC: 40 / 60 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、IC (4.6 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 1 mL / 分、30 分	11.6 : I - 281 a 19.8 : I - 281 b
I - 2 9 8	HPLC: 50 / 50 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、IA (20 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 20 mL / 分	HPLC: 40 / 60 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、IA (4.6 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 1 mL / 分、30 分	7.5 : I - 298 a 10.9 : I - 298 b
I - 3 4 9	HPLC: 60 / 40 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、IA (20 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 15 mL / 分	HPLC: 60 / 40 / 0.1 のヘキサン / EtOH / DEA、IA (4.6 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 1 mL / 分、60 分	12.7 : I - 349 a 22.6 : I - 349 b
I - 2 6 8	SFC: 45% [0.3% DEA 含有 IP A] / 45% CO ₂ 、IA (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、BPR = 15 MPa	SFC: 40% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 60% CO ₂ 、IA (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 3 mL / 分、10 分、BPR = 10 MPa	4.9 : I - 268 a 6.2 : I - 268 b
I - 2 8 6	SFC: 30% [0.3% DEA 含有 ME OH] / 70% CO ₂ 、IA (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、BPR = 15 MPa	SFC: 30% [0.3% DEA 含有 ME OH] / 70% CO ₂ 、IA (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL / 分、10 分、BPR = 10 MPa	3.6 : I - 286 a 5.5 : I - 286 b
I - 2 9 7	SFC: 25% [0.3% DEA 含有 ME OH] / 75% CO ₂ 、IF (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、	SFC: 20% [0.3% DEA 含有 ME OH] / 80% CO ₂ 、IF (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 3 mL / 分、20 分、BPR	10.1 : I - 297 a 12.7 : I - 297 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 1 0】

	B P R = 1 5 M P a	= 1 0 M P a	
I - 3 3 9	S F C : 2 0 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 8 0 % C O 2 、 I B (1 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 1 0 m L / 分 、 B P R = 1 5 M P a	S F C : 2 0 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 8 0 % C O 2 、 I B (4 . 6 × 1 0 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 4 m L / 分 、 1 0 分 、 B P R = 1 0 M P a	5 . 2 : I - 3 3 9 a 5 . 9 : I - 3 3 9 b
I - 2 8 7	H P L C : 6 0 / 4 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A 、 I C (2 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 2 0 m L / 分	H P L C : 4 0 / 6 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A 、 I C (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 1 m L / 分 、 3 0 分	9 . 1 : I - 2 8 7 a 1 4 . 2 : I - 2 8 7 b
I - 2 8 5	H P L C : 2 0 / 8 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A 、 I C (2 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 1 0 m L / 分	H P L C : 4 0 / 6 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A 、 I C (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 1 m L / 分 、 3 0 分	9 . 8 : I - 2 8 5 b 2 0 . 3 : I - 2 8 5 a
I - 3 2 0	H P L C : 8 0 / 1 0 / 1 0 / 0 . 1 のヘキサン / I P A / E t O H / D E A 、 I B (2 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 2 0 m L / 分	H P L C : 7 5 / 2 5 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A 、 I B (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 1 m L / 分 、 3 0 分	1 4 . 2 : I - 3 2 0 a 1 6 . 0 : I - 3 2 0 b
I - 2 7 8	H P L C : 8 0 / 2 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A 、 I A (2 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 1 0 m L / 分	H P L C : 1 0 / 9 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A 、 I A (4 . 6 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 0 . 7 5 m L / 分 、 4 5 分	1 1 . 1 : I - 2 7 8 a 1 5 . 6 : I - 2 7 8 b
I - 3 1 0	S F C : 4 0 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 6 0 % C O 2 、 I A (1 0 × 2 5 0 m m 、 5 ミクロン) 上	S F C : 4 0 % [0 . 3 % D E A 含有 E t O H] / 6 0 % C O 2 、 I A (4 . 6 × 1 0 0 m m 、 5 ミクロン) 上 、 F R 4 m	2 . 2 : I - 3 1 0 a 2 . 8 : I - 3 1 0 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 1 1】

	、FR 10 mL / 分、 BPR = 15 MPa	L / 分、5 分、BPR = 10 MPa	
I - 305	SFC : 35% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 65% CO ₂ 、IA (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、BPR = 15 MPa	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 70% CO ₂ 、IA (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL / 分、10 分、BPR = 10 MPa	3.2 : I - 305 a 4.2 : I - 305 b
I - 269	SFC : 35% [0.3% DEA 含有 ME OH] / 65% CO ₂ 、IA (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、BPR = 15 MPa	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 ME OH] / 70% CO ₂ 、IA (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL / 分、10 分、BPR = 10 MPa	4.1 : I - 269 a 6.1 : I - 269 b
	SFC : 40% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 60% CO ₂ 、IA (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、BPR = 15 MPa	SFC : 40% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 60% CO ₂ 、IA (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL / 分、10 分、BPR = 10 MPa	2.8 : I - 247 a 4.2 : I - 247 b
I n t - 285	SFC : 25% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 75% CO ₂ 、IA (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、BPR = 15 MPa	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 70% CO ₂ 、IA (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL / 分、10 分、BPR = 10 MPa	4.8 : I - 248 a 8.2 : I - 248 b
I n t - 284	SFC : 35% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 65% CO ₂ 、IA (10 × 250 mm、5 ミクロン) 上、FR 10 mL / 分、BPR = 15 MPa	SFC : 30% [0.3% DEA 含有 EtOH] / 70% CO ₂ 、IA (4.6 × 100 mm、5 ミクロン) 上、FR 4 mL / 分、10 分、BPR = 10 MPa	4.2 : I - 292 a 6.0 : I - 292 b
I - 257	SFC : 35% [0.	SFC : 40% [0.3	1.4 : I -

10

20

30

40

【表 7 2 - 1 2】

	3 % D E A 含有 M E O H] / 6 5 % C O 2 、 I A (1 0 × 2 5 0 mm、5 ミクロン) 上 、 F R 1 0 m L / 分、 B P R = 1 5 M P a	% D E A 含有 M E O H] / 6 0 % C O 2、 I A (4 . 6 × 1 0 0 mm、5 ミクロン) 上、 F R 4 m L / 分、5 分、B P R = 1 0 M P a	2 5 7 a 2 . 0 : I - 2 5 7 b
I - 2 7 4	S F C : 6 0 % [0 . 3 % D E A 含有 M E O H] / 4 0 % C O 2 、 I A (1 0 × 2 5 0 mm、5 ミクロン) 上 、 F R 1 0 m L / 分、 B P R = 1 5 M P a	S F C : 6 0 % [0 . 3 % D E A 含有 M E O H] / 4 0 % C O 2、 I A (4 . 6 × 1 0 0 mm、5 ミクロン) 上、 F R 4 m L / 分、5 分、B P R = 1 0 M P a	1 . 3 : I - 2 7 4 a 2 . 0 : I - 2 7 4 b
I - 3 0 7	S F C : 3 5 % [0 . 3 % D E A 含有 M E O H] / 6 5 % C O 2 、 I A (1 0 × 2 5 0 mm、5 ミクロン) 上 、 F R 1 0 m L / 分、 B P R = 1 5 M P a	S F C : 2 5 % [0 . 3 % D E A 含有 M E O H] / 7 5 % C O 2、 I A (4 . 6 × 1 0 0 mm、5 ミクロン) 上、 F R 4 m L / 分、5 分、B P R = 1 0 M P a	2 . 3 : I - 3 0 7 a 3 . 1 : I - 3 0 7 b
I - 2 9 1	H P L C : 6 0 / 4 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I C (2 0 × 2 5 0 mm 、5 ミクロン) 上、 F R 2 0 m L / 分	H P L C : 6 0 / 4 0 / 0 . 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I C (4 . 6 × 5 0 mm、5 ミク ロン) 上、 F R 1 m L / 分、1 0 分	2 . 3 : I - 2 9 1 a 4 . 4 : I - 2 9 1 b
I - 2 6 2	H P L C : 7 0 / 5 / 2 5 / 0 . 1 のヘキサ ン / I P A / E t O H / D E A、 I A (2 0 × 2 5 0 mm、5 ミ クロン) 上、 F R 2 0 m L / 分	H P L C : 6 0 / 1 0 / 3 0 / 0 . 1 のヘキサ ン / I P A / E t O H / D E A、 I A (4 . 6 × 2 5 0 mm、5 ミクロン) 上、 F R 1 m L / 分、4 0 分	1 3 . 7 : I - 2 6 2 a 1 5 . 5 : I - 2 6 2 b
I - 2 5 3	H P L C : 6 0 / 4 0 / 0 . 1 のヘキサン / I P A / D E A、 I C (3 0 × 2 5 0 mm、 5 ミクロン) 上、 F R	H P L C : 6 0 / 3 5 / 5 / 0 . 1 のヘキサン / I P A / E t O H / D E A、 I C (4 . 6 × 2 5 0 mm、5 ミクロン) 上	3 1 . 5 : I - 2 5 3 a 3 9 . 1 : I - 2 5 3 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 1 3】

	4 0 m L / 分	、 F R 1 m L / 分、 6 0 分	
I - 2 8 3	H P L C : 4 0 / 6 0 / 0. 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I A (2 0 × 2 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 1 5 m L / 分	H P L C : 4 0 / 6 0 / 0. 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I A (4 . 6 × 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 1 m L / 分、 1 0 分	3. 2 : I - 2 8 3 a 5. 6 : I - 2 8 3 b
I - 2 5 6	S F C : 4 0 % [0. 3 % F A 含有 M E O H] / 6 0 % C O 2、 I F (1 0 × 2 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 1 0 m L / 分、 B P R = 1 5 M P a	S F C : 4 0 % [0. 3 % F A 含有 M E O H] / 6 0 % C O 2、 I F (4 . 6 × 1 0 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 4 m L / 分、 5 分、 B P R = 1 0 M P a	2. 6 : I - 2 5 6 a 3. 5 : I - 2 5 6 b
I - 2 5 0	S F C : 3 5 % [0. 3 % D E A 含有 E t O H] / 6 5 % C O 2、 I F (1 0 × 2 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 1 0 m L / 分、 B P R = 1 5 M P a	S F C : 2 5 % [0. 3 % D E A 含有 E t O H] / 7 5 % C O 2、 I F (4 . 6 × 1 0 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 4 m L / 分、 1 0 分、 B P R = 1 0 M P a	4. 4 : I - 2 5 0 a 5. 2 : I - 2 5 0 b
I - 2 9 9	H P L C : 8 0 / 2 0 / 0. 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I B (2 0 × 2 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 2 0 m L / 分	H P L C : 7 0 / 3 0 / 0. 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I B (4 . 6 × 2 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 1 m L / 分、 5 0 分	9. 4 : I - 2 9 9 a 11. 9 : I - 2 9 9 b
I - 2 8	H P L C : 5 0 / 5 0 / 0. 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I C (2 0 × 2 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 1 5 m L / 分	H P L C : 4 0 / 6 0 / 0. 1 のヘキサン / E t O H / D E A、 I C (4 . 6 × 2 5 0 m m、 5 ミクロン) 上、 F R 1. 0 m L / 分、 3 0 分	16. 1 : I - 2 8 a 23. 0 : I - 2 8 b
I - 2 5 2	S F C : 3 0 % [0. 3 % D E A 含有 M E O H] / 7 0 % C O 2、 I F (1 0 × 2 5 0	4 0 % [0. 3 % D E A 含有 M E O H] / 6 0 % C O 2、 I F (4. 6 × 1 0 0 m m、 5 ミクロン	2. 3 : I - 2 5 2 a 3. 9 : I - 2 5 2 b

10

20

30

40

【表 7 2 - 1 4】

	mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	) 上、FR 4 mL/分、10分、BPR = 10 MPa	
I - 2 7 7	HPLC: 50/50/0.1のヘキサン/IPA/DEA、ID (30×250mm、5ミクロン) 上、FR 40 mL/分	SFC: 25% [0.3%DEA含有EtOH]/75%CO ₂ 、ID (4.6×100mm、5ミクロン) 上、FR 4 mL/分、10分、BPR = 10 MPa	7.0: I - 2 7 7 a 9.1: I - 2 7 7 b
I - 2 6 4	SFC: 50% [0.3%DEA含有MeOH]/50%CO ₂ 、IA (10×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: 50% [0.3%DEA含有MeOH]/50%CO ₂ 、IA (4.6×100mm、5ミクロン) 上、FR 3 mL/分、10分、BPR = 10 MPa	3.7: I - 2 6 4 a 5.4: I - 2 6 4 b
I - 2 8 2	SFC: 35% [0.3%DEA含有EtOH]/65%CO ₂ 、IF (10×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: 25% [0.3%DEA含有EtOH]/75%CO ₂ 、IA (4.6×100mm、5ミクロン) 上、FR 4 mL/分、10分、BPR = 10 MPa	5.3: I - 2 8 2 a 6.5: I - 2 8 2 b
I - 2 5 4	SFC: 45% [0.3%DEA含有IPA]/55%CO ₂ 、IC (10×250mm、5ミクロン) 上、FR 10 mL/分、BPR = 15 MPa	SFC: 40% [0.3%DEA含有IPA]/60%CO ₂ 、IC (4.6×100mm、5ミクロン) 上、FR 4 mL/分、10分、BPR = 10 MPa	4.8: I - 2 5 4 a 5.9: I - 2 5 4 b
		HPLC: 75/25/0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IF (4.6×100mm、5ミクロン) 上、FR 1 mL/分、15分	7.5: I - 2 8 4 a 9.0: I - 2 8 4 b
		SFC: 30% [0.3	4.4: I -

10

20

30

40

【表 7 2 - 1 5】

		%DEA含有EtOH] ／70%CO ₂ 、IA (4.6×100mm、5ミクロン) 上、FR4mL／分、10分、BPR = 10MPa	263a 7.1:1- 263b
	HPLC:70/30 ／0.1のヘキサン/ EtOH/DEA、IC (30×250mm、5ミクロン) 上、FR40mL／分	HPLC:70/30/ 0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IC (4.6×250mm、5ミクロン) 上、FR1mL／分、60分	39.5:1 -271a
I-261	SFC:40% [0.3%DEA含有EtOH]／60%CO ₂ 、IA (10×250mm、5ミクロン) 上、FR10mL／分、BPR=15MPa	SFC:35% [0.3%DEA含有EtOH]／65%CO ₂ 、IA (4.6×100mm、5ミクロン) 上、FR4mL／分、10分、BPR = 10MPa	4.6:1- 261a 6.1:1- 261b
I-30	HPLC:100/0.1のEtOH/DEA、IA (20×250mm、5ミクロン) 上、FR10mL／分	HPLC:100/0.1のEtOH/DEA、IA (4.6×50mm、5ミクロン) 上、FR1.0mL／分、15分	1.4:1- 30a 4.4:1- 30b
I-42	HPLC:50/50／0.1のヘキサン/ EtOH/FA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR15mL／分	HPLC:50/50/ 0.1のヘキサン/EtOH/FA、IC (4.6×50mm、5ミクロン) 上、FR1.0mL／分、10分	1.5:1- 42a 3.2:1- 42b
I nt - 2 8 3	HPLC:20/80／0.1のヘキサン/ EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR10mL／分	HPLC:20/80/ 0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IC (4.6×250mm、5ミクロン) 上、FR0.5mL／分、30分	12.2:1 -272a 21.7:1 -272b
I-270	HPLC:20/80／0.1のヘキサン/ EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR10mL／分	HPLC:40/60/ 0.1のヘキサン/EtOH/DEA、IC (20×250mm、5ミクロン) 上、FR10mL／分	1.3:1- 270a

10

20

30

40

【表 7 2 - 1 6】

	E t O H / D E A、I C (20×250mm、5ミクロン) 上、F R 10mL / 分	O H / D E A、I C (4.6×250mm、5ミクロン) 上、F R 1.0mL / 分、10分	2.4 : 1 - 270b
I - 280	S F C : 40% [0.3% D E A 含有 M E O H] / 60% C O 2、I F (10×250mm、5ミクロン) 上、F R 10mL / 分、B P R = 15MPa	S F C : 30% [0.3% D E A 含有 M E O H] / 70% C O 2、I F (4.6×100mm、5ミクロン) 上、F R 4mL / 分、10分、B P R = 10MPa	3.1 : 1 - 280a 4.6 : 1 - 280b
I - 265	H P L C : 82 / 18 / 0.1 のヘキサン / E t O H / D E A、I C (20×250mm、5ミクロン) 上、F R 20mL / 分	H P L C : C H I R A L P A K I C 4.6 × 250mm、70 / 30 / 0.1% のヘキサン / E t O H / D E A、1mL / 分	16.2 : 1 - 265a 19.7 : 1 - 265b
I - 355	S F C : 30% [0.3% D E A 含有 E t O H] / 70% C O 2、I D (10×250mm、5ミクロン) 上、F R 10mL / 分、B P R = 15MPa	S F C : 30% [0.3% D E A 含有 E t O H] / 70% C O 2、I D (4.6×100mm、5ミクロン) 上、F R 3mL / 分、10分、B P R = 10MPa	3.1 : 1 - 355a 4.2 : 1 - 355b
I - 356	H P L C : 70 / 30 / 0.1 ヘキサン / E T O H / D E A、I C (20×250mm : 5ミクロン) 上、F R 15mL / 分	H P L C : C H I R A L P A K I C 4.6 × 250mm : 5ミクロン、60 / 40 / 0.1 のヘキサン / E T O H / D E A を使用、1mL / 分。	24.0 : 1 - 356a 28.8 : 1 - 356b

10

20

30

【1030】

下記の表には、本明細書において調製した化合物の ^1H NMR 及び LC / MS データを記載する。

【表 7 3 - 1】

化合物番	^1H NMR	LC / MS

40

【表 7 3 - 2】

号		
I - 2 7 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 1H)	FA : m/z = 612.4 (M+H)
I - 1 9 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.6, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.70 (dq, J = 16.2, 8.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA : m/z = 601.5 (M+H)
I - 1 9 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (	FA : m/z = 601.5 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 3】

	s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.70 (dq, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)		10
I - 202	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.15 (dt, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H)	FA: m/z = 473.1 (M+H)	20 30
I - 235	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 2.37 - 2.27	FA: m/z = 457.5 (M+H)	40

【表 7 3 - 4】

	(m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.28 (dt, J = 12.8, 9.3 Hz, 1H)	
I - 152	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 553.4 (M+H)
I - 19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)	FA : m/z = 601.2 (M+H)
I - 46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.7	FA : m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 5】

	1 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 1H)	= 604.9 (M+H)
I - 53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 568.3 (M+H)
I - 71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.89 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m	FA: m/z = 523.9 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 6】

	, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	
I - 121	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	FA : m/z = 559.0 (M+H)
I - 32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 545.5 (M+H)
I - 57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (	FA : m/z = 487.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 7】

	s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 4.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.5, 9.2 Hz, 1H)		10
I - 82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.25 (dt, J = 12.5, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 552.9 (M+H)	20 30
I - 239	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.36 - 2.26	FA: m/z = 523.2 (M+H)	40

【表 7 3 - 8】

	(m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.8, 9.1 Hz, 1H)	
I - 200	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 3H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 539.2 (M+H)
I - 302	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 0.5H), 8.58 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 8.53 (s, 0.5H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 1H)	FA: m/z = 580.4 (M+H)
I - 279	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.67 (d	FA: m/z = 564.5 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 9】

	, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 1H)		10
I - 294	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 583.4 (M+H)	20
I - 267	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m	FA : m/z = 549.1 (M+H)	30 40

【表 7 3 - 1 0】

	, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)	
I - 2 9 5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.96 - 4.80 (m, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.70 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H)	FA : m/z = 546.3 (M+H)
I - 2 6 7 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA : m/z = 549.5 (M+H)
I - 2 6 7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ	FA : m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 1】

b	8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.28 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H)	= 549.5 (M+H)
l-294a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.25 (dt, J = 12.6, 9.3 Hz, 1H)	FA: m/z = 583.4 (M+H)
l-294b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 5.92 (s, 1H)	FA: m/z = 583.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2】

	H), 4. 87 (d, J = 4. 6 Hz, 1 H), 4. 75 - 4. 62 (m, 1 H), 4. 17 - 4. 04 (m, 2 H), 3. 98 - 3. 90 (m, 2 H), 3. 90 - 3. 82 (m, 1 H), 3. 06 - 2. 95 (m, 1 H), 2. 80 - 2. 70 (m, 1 H), 2. 35 - 2. 24 (m, 1 H), 2. 16 - 2. 05 (m, 1 H), 1. 96 - 1. 87 (m, 1 H), 1. 78 - 1. 68 (m, 1 H), 1. 26 (d t, J = 12. 7, 9. 2 Hz, 1 H)		10
I - 279 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 60 (s, 1 H), 8. 52 (s, 1 H), 8. 14 (d, J = 7. 5 Hz, 1 H), 7. 35 (s, 1 H), 7. 16 - 7. 11 (m, 2 H), 7. 09 - 7. 03 (m, 1 H), 6. 67 (d, J = 7. 5 Hz, 1 H), 5. 17 (s, 1 H), 5. 04 - 4. 75 (m, 1 H), 4. 73 - 4. 60 (m, 1 H), 4. 08 (d d, J = 9. 7, 6. 0 Hz, 1 H), 3. 98 - 3. 88 (m, 2 H), 3. 22 - 3. 13 (m, 1 H), 3. 00 - 2. 87 (m, 2 H), 2. 75 - 2. 65 (m, 1 H), 2. 34 - 2. 23 (m, 1 H), 2. 14 - 2. 04 (m, 1 H), 1. 95 - 1. 85 (m, 1 H), 1. 76 - 1. 66 (m, 1 H), 1. 25 (d t, J = 12. 7, 9. 2 Hz, 1 H)	FA : m/z = 564. 4 (M + H)	20
I - 279 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 60 (s, 1 H), 8. 52 (s, 1 H), 8. 15 (d, J = 7. 5 Hz, 1 H), 7. 42 (s, 2 H), 7. 36 (s, 1 H), 7. 17 - 7. 11 (m, 2 H), 7. 10 - 7. 02 (m, 1 H), 6. 67 (d, J = 7. 6 Hz, 1 H), 5. 19 (s, 1 H), 4. 87 (d, J = 4. 6 Hz, 1 H), 4. 73 - 4. 61 (m, 1 H), 4. 07 (d d, J = 9. 7, 6. 0 Hz, 1 H), 3. 98 - 3. 89 (m, 2 H), 3. 22 - 3. 13 (m, 1 H), 3. 02 - 2. 88 (m, 2 H), 2. 77 - 2. 65 (m, 1	FA : m/z = 564. 4 (M + H)	30 40

【表 7 3 - 1 3】

	H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.23 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	
I - 260	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 616.0 (M+H)
I - 260 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA : m/z = 616.1 (M+H)
I - 260 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19	FA : m/z = 616.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 4】

	(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 1H)		10
I - 3 1 4 a	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.29 (dt, $J = 13.1, 9.6$ Hz, 1H)	FA: $m/z = 579.2$ (M+H)	20 30
I - 3 1 4 b	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.00 -	FA: $m/z = 579.2$ (M+H)	40

【表 7 3 - 1 5】

	3. 89 (m, 3H), 3. 21 - 3. 11 (m, 1H), 3. 02 - 2. 92 (m, 1H), 2. 37 - 2. 27 (m, 1H), 2. 17 - 2. 07 (m, 1H), 2. 01 - 1. 92 (m, 1H), 1. 86 - 1. 69 (m, 3H), 1. 29 (dt, J = 13. 2, 9. 4 Hz, 1H)	
I - 3 4 3 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 73 (s, 1H), 8. 65 (s, 1H), 8. 27 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 73 (d, J = 3. 9 Hz, 1H), 7. 42 (s, 2H), 7. 34 - 7. 26 (m, 2H), 7. 12 (d, J = 3. 9 Hz, 1H), 6. 81 (d, J = 1. 6 Hz, 1H), 6. 29 (s, 1H), 4. 89 (d, J = 4. 1 Hz, 1H), 4. 79 - 4. 65 (m, 1H), 4. 23 - 4. 15 (m, 1H), 4. 13 - 4. 06 (m, 1H), 4. 02 - 3. 92 (m, 3H), 3. 21 - 3. 11 (m, 1H), 3. 05 - 2. 94 (m, 1H), 2. 39 - 2. 27 (m, 1H), 2. 17 - 2. 07 (m, 1H), 2. 01 - 1. 91 (m, 1H), 1. 84 - 1. 73 (m, 3H), 1. 29 (dt, J = 12. 6, 9. 2 Hz, 1H)	FA : m/z = 579.2 (M+H)
I - 3 4 3 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 74 (s, 1H), 8. 65 (s, 1H), 8. 28 (d, J = 7. 4 Hz, 1H), 7. 73 (d, J = 3. 9 Hz, 1H), 7. 42 (s, 2H), 7. 34 - 7. 27 (m, 2H), 7. 12 (d, J = 3. 9 Hz, 1H), 6. 81 (d, J = 1. 5 Hz, 1H), 6. 29 (s, 1H), 4. 89 (d, J = 4. 5 Hz, 1H), 4. 78 - 4. 66 (m, 1H), 4. 23 - 4. 15 (m, 1H), 4. 13 - 4. 06 (m, 1H), 4. 02 - 3. 92 (m, 3H), 3. 20 - 3. 10 (m, 1H), 3. 05 - 2. 95 (m, 1H), 2. 38 - 2. 28 (m, 1H), 2. 17 - 2. 07 (m, 1H), 2. 01 - 1. 92 (m, 1H), 1. 84 - 1. 73 (m, 3H)	FA : m/z = 579.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6】

	H), 1.29 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	
I - 348	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.31 - 1.17 (m, 1H)	FA : m/z = 615.2 (M+H)
I - 33	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.97 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.41 - 6.01 (br s, 2H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.33 (m, 1H)	FA : m/z = 521.4 (M+H)
I - 72	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.30 - 5.96 (br s, 2H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.97 -	FA : m/z = 541.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 7】

	1. 8 5 (m, 1 H), 1. 3 9 - 1. 2 7 (m, 2 H)	
I - 3 0	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 9. 0 1 (s, 1 H), 8. 5 4 (s, 1 H), 7. 7 9 (d, J = 0. 8 H z, 1 H), 7. 5 4 (t, J = 1. 8 H z, 1 H), 7. 4 1 - 7. 3 6 (m, 1 H), 7. 3 0 (t, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 2 8 - 7. 2 1 (m, 2 H), 4. 8 1 - 4. 7 1 (m, 1 H), 4. 2 5 - 4. 1 1 (m, 3 H), 2. 5 4 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 9 (m, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 3 (m, 4 H), 1. 4 0 (d t, J = 1 2. 9, 9. 1 H z, 1 H)	F A : m / z = 5 3 7. 4 (M + H)
I - 3 0 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 9. 0 3 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 8 1 (d, J = 0. 9 H z, 1 H), 7. 5 4 (t, J = 1. 8 H z, 1 H), 7. 4 2 - 7. 3 7 (m, 1 H), 7. 3 2 (t, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 2 9 - 7. 2 3 (m, 2 H), 4. 8 4 - 4. 7 4 (m, 1 H), 4. 2 3 - 4. 1 2 (m, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 1 0 (m, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 3 (m, 4 H), 1. 4 2 (d t, J = 1 3. 0, 9. 1 H z, 1 H)	
I - 3 0 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 9. 0 4 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7. 8 2 (d, J = 0. 6 H z, 1 H), 7. 5 4 (t, J = 1. 8 H z, 1 H), 7. 4 2 - 7. 3 8 (m, 1 H), 7. 3 2 (t, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 2 9 - 7. 2 3 (m, 2 H), 4. 8 4 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 1 1 (m, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 2 0 - 2. 1 1 (m, 1 H), 1. 9 5 - 1. 8 3 (m, 4 H), 1. 4 2 (d t, J = 1 3. 0, 9. 1 H z, 1 H)	

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 8】

I - 4 2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 3H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.39 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 523.1 (M+H)
I - 4 2 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (dddd, J = 13.5, 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.42 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	
I - 4 2 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.76 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.90 (dddd, J = 13.5, 8.0, 7.1 Hz, 1H), 1.42 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 9】

I - 3 4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.99 - 5.44 (br s, 2H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.23 (dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.26 - 2.63 (br s, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H)	FA : m/z = 565.1 (M+H)	10
I - 7 5	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 4.96 - 4.74 (m, 2H), 4.22 (dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.58 (m, 1H)	FA : m/z = 539.3 (M+H)	20
I - 6 4	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 4.86 - 4.64 (m, 2H), 4.12 (dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.35 (dt, $J = 12.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H)	FA : m/z = 583.2 (M+H)	30 40
I - 2 6 6	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ	FA : m/z	

【表 7 3 - 2 0】

b	8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.82 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	= 566.1 (M+H)
l - 266a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 1H)	F A : m/z = 566.2 (M+H)
l - 266	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4	F A : m/z = 566.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 2 1】

	. 21 - 4. 12 (m, 1H), 4. 12 - 4. 04 (m, 1H), 3. 99 - 3. 88 (m, 3H), 3. 18 - 3. 07 (m, 1H), 2. 88 - 2. 78 (m, 1H), 2. 36 - 2. 24 (m, 2H), 2. 16 - 2. 03 (m, 2H), 1. 98 - 1. 86 (m, 2H), 1. 82 - 1. 68 (m, 2H), 1. 32 - 1. 21 (m, 1H)	
I - 2 7 6 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 8. 17 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 74 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 45 (s, 1H), 7. 45 - 7. 29 (m, 3H), 5. 88 (s, 1H), 4. 88 (s, 1H), 4. 75 - 4. 62 (m, 1H), 4. 18 - 4. 04 (m, 2H), 3. 99 - 3. 86 (m, 3H), 3. 12 - 2. 99 (m, 1H), 2. 88 - 2. 79 (m, 1H), 2. 35 - 2. 25 (m, 1H), 2. 15 - 2. 07 (m, 1H), 1. 95 - 1. 87 (m, 1H), 1. 81 - 1. 67 (m, 1H), 1. 35 - 1. 18 (m, 1H)	FA : m/z = 600.1 (M+H)
I - 2 7 6 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 8. 17 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 74 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 46 (s, 1H), 7. 42 (s, 2H), 7. 38 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 5. 88 (s, 1H), 4. 91 - 4. 85 (m, 1H), 4. 74 - 4. 61 (m, 1H), 4. 19 - 4. 04 (m, 2H), 3. 99 - 3. 86 (m, 3H), 3. 14 - 3. 00 (m, 1H), 2. 88 - 2. 76 (m, 1H), 2. 34 - 2. 25 (m, 1H), 2. 15 - 2. 06 (m, 1H), 1. 99 - 1. 89 (m, 1H), 1. 81 - 1. 67 (m, 1H), 1. 33 - 1. 19 (m, 1H)	FA : m/z = 600.1 (M+H)
I - 2 7 6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 62 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 8. 18 (d, J = 7. 2 Hz, 1H), 7. 74 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 46 (d,	FA : m/z = 600.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 2 2】

	J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)		10
I - 258b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 613.2 (M+H)	20
I - 258a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m	FA: m/z = 613.2 (M+H)	30
			40

【表 7 3 - 2 3】

	, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)	
I - 293 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 2H)	FA: m/z = 567.2 (M+H)
I - 293 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)	FA: m/z = 567.2 (M+H)
I - 258	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.	FA: m/z = 613.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 2 4】

	0.5 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 1H)		10
I - 273	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)	FA: m/z = 567.1 (M+H)	20
I - 293	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.83 - 1.	FA: m/z = 567.1 (M+H)	30 40

【表 7 3 - 2 5】

	7.3 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)		
I - 290 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 3H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H)	FA: m/z = 601.1 (M+H)	10
I - 290 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.76 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 601.1 (M+H)	20 30
I - 24 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4	FA: m/z = 634.3 (M+H)	40

【表 7 3 - 2 6】

	. 54 - 4. 41 (m, 1H), 4. 13 - 3. 99 (m, 2H), 4. 04 - 3. 92 (m, 2H), 3. 83 - 3. 75 (m, 2H), 3. 74 - 3. 67 (m, 2H), 2. 35 - 2. 22 (m, 1H), 2. 24 - 2. 12 (m, 1H), 1. 89 (s, 3H), 1. 22 - 1. 10 (m, 1H)		
I - 2 4 b	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 73 (s, 1H), 8. 67 (s, 1H), 8. 31 (d, $J = 7. 6$ Hz, 1H), 7. 94 (s, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 43 (d, $J = 7. 8$ Hz, 1H), 7. 36 (d, $J = 7. 8$ Hz, 1H), 7. 28 (t, $J = 7. 8$ Hz, 1H), 5. 13 (s, 1H), 4. 51 - 4. 40 (m, 2H), 4. 10 - 4. 01 (m, 2H), 4. 02 - 3. 91 (m, 2H), 3. 83 - 3. 74 (m, 2H), 3. 73 - 3. 66 (m, 2H), 2. 35 - 2. 23 (m, 1H), 2. 23 - 2. 12 (m, 1H), 1. 89 (s, 4H), 1. 21 - 1. 08 (m, 1H)	FA : $m/z = 634.3$ (M+H)	10 20
I - 7 a	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 64 (d, $J = 3. 7$ Hz, 2H), 8. 25 (d, $J = 7. 7$ Hz, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 49 - 7. 25 (m, 6H), 6. 21 (s, 1H), 5. 87 (s, 1H), 4. 90 (s, 1H), 4. 75 - 4. 64 (m, 3H), 4. 13 - 4. 04 (m, 1H), 4. 02 - 3. 88 (m, 2H), 2. 37 - 2. 23 (m, 1H), 2. 18 - 2. 06 (m, 1H), 2. 03 - 1. 89 (m, 1H), 1. 84 - 1. 70 (m, 1H), 1. 33 - 1. 18 (m, 1H)	FA : $m/z = 583.4$ (M+H)	30
I - 7 b	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 64 (d, $J = 3. 4$ Hz, 2H), 8. 25 (d, $J = 7. 5$ Hz, 1H), 7. 60 (s, 1H), 7. 47 - 7. 42 (m, 2H), 7. 40 - 7. 25 (m, 4H), 6. 22 (d, $J = 4. 6$ Hz, 1H), 5. 87 (d, $J = 3. 8$	FA : $m/z = 583.4$ (M+H)	40

【表 7 3 - 2 7】

	H z, 1 H), 4. 8 9 (s, 1 H), 4. 7 2 (s, 3 H), 4. 1 3 - 4. 0 2 (m, 1 H), 4. 0 1 - 3. 8 7 (m, 2 H), 2. 3 5 - 2. 2 6 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 6 (m, 1 H), 2. 0 0 - 1. 8 7 (m, 1 H), 1. 8 1 - 1. 7 2 (m, 1 H), 1. 3 4 - 1. 2 0 (m, 1 H)		
I - 7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 6 4 (d, J = 2. 1 H z, 2 H), 8. 2 6 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 7. 6 0 (s, 1 H), 7. 4 6 - 7. 4 3 (m, 2 H), 7. 4 1 - 7. 3 7 (m, 1 H), 7. 3 4 - 7. 3 1 (m, 1 H), 7. 3 0 - 7. 2 6 (m, 1 H), 6. 2 0 (d, J = 4. 8 H z, 1 H), 5. 8 7 (d, J = 4. 6 H z, 1 H), 4. 9 3 - 4. 8 2 (m, 1 H), 4. 7 6 - 4. 6 4 (m, 2 H), 4. 6 1 (s, 1 H), 4. 1 5 - 4. 0 2 (m, 1 H), 4. 0 2 - 3. 8 8 (m, 2 H), 3. 3 5 (s, 3 H), 2. 3 9 - 2. 2 9 (m, 1 H), 2. 1 7 - 2. 0 5 (m, 1 H), 2. 0 3 - 1. 8 7 (m, 1 H), 1. 8 5 - 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 3 6 - 1. 2 1 (m, 1 H)	FA : m/z = 583.4 (M + H)	10 20
I - 13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 6 4 (d, J = 2. 0 H z, 2 H), 8. 2 5 (d, J = 7. 3 H z, 1 H), 7. 5 9 (s, 1 H), 7. 4 4 (s, 2 H), 7. 3 8 - 7. 2 7 (m, 4 H), 6. 1 4 (d, J = 4. 7 H z, 1 H), 5. 9 2 - 5. 8 6 (m, 1 H), 5. 8 6 - 5. 8 1 (m, 1 H), 4. 8 9 (d, J = 4. 4 H z, 1 H), 4. 7 1 (dd, J = 13. 7, 7. 4 H z, 3 H), 4. 1 4 - 4. 0 4 (m, 1 H), 4. 0 2 - 3. 8 9 (m, 3 H), 2. 3 6 - 2. 2 5 (m, 1 H), 2. 1 7 - 2. 0 6 (m, 1 H), 2. 0 3 - 1. 9 1 (m, 1 H), 1. 8 3 - 1. 7 1 (m, 1 H), 1. 3 3 - 1. 1 8 (m, 1 H)	FA : m/z = 569.2 (M + H)	30 40
I - 44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 6	FA : m/z	

【表 7 3 - 2 8】

	7 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 3H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)	= 567.3 (M+H)
I - 35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 3H), 4.10 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 553.3 (M+H)
I - 22 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.	FA: m/z = 618.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 2 9】

	7.2 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	
I - 2 2 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 618.0 (M+H)
I - 2 5 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 2.91 - 2.59 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 573.2 (M+H)
I - 2 5 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.99 -	FA: m/z = 573.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 3 0】

	3. 91 (m, 2H), 2. 91 - 2. 59 (m, 2H), 2. 35 - 2. 23 (m, 1H), 2. 15 - 2. 05 (m, 1H), 2. 01 - 1. 92 (m, 1H), 1. 83 - 1. 72 (m, 1H), 1. 32 - 1. 20 (m, 1H)	
I - 2 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 72 (s, 1H), 8. 68 (s, 1H), 8. 23 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 94 (s, 1H), 7. 66 (s, 1H), 7. 46 - 7. 41 (m, 3H), 7. 37 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 29 (t, J = 7. 8 Hz, 1H), 5. 18 (s, 1H), 4. 89 (dd, J = 4. 5, 2. 4 Hz, 1H), 4. 78 - 4. 66 (m, 1H), 4. 13 - 4. 04 (m, 1H), 4. 01 - 3. 92 (m, 2H), 3. 08 - 3. 02 (m, 2H), 2. 35 - 2. 29 (m, 1H), 2. 16 - 2. 03 (m, 1H), 2. 00 - 1. 91 (m, 1H), 1. 84 - 1. 72 (m, 1H), 1. 32 - 1. 21 (m, 1H)	FA : m/z = 618.0 (M+H)
I - 2 5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 69 (s, 1H), 8. 67 (s, 1H), 8. 23 (d, J = 7. 7 Hz, 1H), 7. 90 - 7. 82 (m, 2H), 7. 58 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 44 (s, 2H), 7. 39 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 6. 39 (s, 1H), 5. 18 (s, 1H), 4. 89 (dd, J = 4. 5, 2. 3 Hz, 1H), 4. 76 - 4. 68 (m, 1H), 4. 13 - 4. 05 (m, 1H), 3. 99 - 3. 93 (m, 2H), 2. 36 - 2. 26 (m, 2H), 2. 17 - 2. 06 (m, 1H), 2. 02 - 1. 91 (m, 1H), 1. 83 - 1. 74 (m, 1H), 1. 33 - 1. 22 (m, 1H)	FA : m/z = 573.1 (M+H)
I - 7 7	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8. 81 (s, 1H), 8. 67 (s, 1H), 8. 63 - 8. 55 (m, 1H), 7. 35 - 7. 28 (m, 3H), 7. 26 - 7. 19 (m, 2H),	FA : m/z = 580.3 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 3 1】

	7. 12 (s, 1H), 7. 06 - 6. 99 (m, 1H), 4. 88 - 4. 75 (m, 1H), 4. 46 - 4. 32 (m, 2H), 4. 33 - 4. 23 (m, 1H), 4. 03 - 3. 91 (m, 2H), 3. 62 (s, 1H), 2. 65 - 2. 48 (m, 1H), 2. 35 (s, 6H), 2. 19 - 2. 10 (m, 1H), 2. 10 - 1. 99 (m, 1H), 1. 86 - 1. 72 (m, 2H), 1. 58 - 1. 45 (m, 1H)		10
I - 179	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 74 (s, 1H), 8. 69 (s, 1H), 8. 37 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 91 (s, 1H), 7. 46 - 7. 39 (m, 2H), 7. 39 - 7. 34 (m, 1H), 7. 33 - 7. 29 (m, 1H), 7. 28 - 7. 23 (m, 1H), 4. 73 (dd, J = 15. 9, 8. 0 Hz, 1H), 4. 19 (s, 2H), 4. 12 - 4. 05 (m, 1H), 4. 00 - 3. 93 (m, 2H), 2. 55 (s, 2H), 2. 35 - 2. 26 (m, 1H), 2. 16 - 2. 09 (m, 1H), 2. 01 - 1. 91 (m, 1H), 1. 81 - 1. 73 (m, 1H), 1. 33 - 1. 23 (m, 1H)	FA : m/z = 548.2 (M+H)	20
I - 118	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 69 (s, 1H), 8. 65 (s, 1H), 8. 22 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 74 (s, 1H), 7. 45 (s, 2H), 7. 36 - 7. 31 (m, 2H), 7. 31 - 7. 26 (m, 1H), 7. 23 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 4. 91 (s, 1H), 4. 76 - 4. 63 (m, 1H), 4. 13 - 4. 05 (m, 1H), 4. 01 - 3. 89 (m, 4H), 2. 34 - 2. 27 (m, 1H), 2. 14 - 2. 09 (m, 1H), 1. 98 - 1. 92 (m, 1H), 1. 80 - 1. 70 (m, 1H), 1. 31 - 1. 22 (m, 1H)	FA : m/z = 603.0 (M+H)	30
I - 107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 70 (s, 1H), 8. 66 (s, 1H), 8. 2	FA : m/z = 557.2 (	40

【表 7 3 - 3 2】

	0 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 4.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.99 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 1H)	M + H)	10
I - 157	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 1H)	FA : m/z = 523.3 (M + H)	20
I - 165	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 4.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.31 - 1.	FA : m/z = 523.3 (M + H)	30 40

【表 7 3 - 3 3】

	2 2 (m, 1 H)	
I - 9 7	¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 6 8 (s, 1 H), 8. 6 5 (s, 1 H), 8. 2 7 (d, J = 7. 3 H z, 1 H), 7. 8 2 (s, 1 H), 7. 7 0 (s, 1 H), 7. 4 4 (s, 2 H), 7. 3 2 (d d, J = 1 5. 1, 7. 0 H z, 1 H), 7. 1 6 - 7. 1 0 (m, 2 H), 7. 0 5 - 6. 9 8 (m, 1 H), 4. 9 3 - 4. 8 6 (m, 1 H), 4. 7 5 - 4. 6 5 (m, 1 H), 4. 1 2 - 4. 0 6 (m, 1 H), 4. 0 2 (s, 2 H), 3. 9 9 - 3. 9 2 (m, 2 H), 2. 3 6 - 2. 2 8 (m, 1 H), 2. 1 6 - 2. 1 1 (m, 1 H), 1. 9 8 - 1. 9 2 (m, 1 H), 1. 8 0 - 1. 7 1 (m, 1 H), 1. 3 2 - 1. 2 1 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 0 7. 7 (M + H)
I - 8 8	¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 6 7 (s, 1 H), 8. 6 4 (s, 1 H), 8. 2 6 (d, J = 7. 4 H z, 1 H), 7. 7 8 (s, 1 H), 7. 6 5 (d, J = 1. 3 H z, 1 H), 7. 4 4 (s, 2 H), 7. 3 4 - 7. 2 4 (m, 4 H), 7. 2 3 - 7. 1 7 (m, 1 H), 4. 9 0 (d, J = 4. 5 H z, 1 H), 4. 7 4 - 4. 6 6 (m, 1 H), 4. 1 2 - 4. 0 6 (m, 1 H), 4. 0 1 - 3. 9 1 (m, 4 H), 2. 3 4 - 2. 2 8 (m, 1 H), 2. 1 4 - 2. 0 8 (m, 1 H), 1. 9 8 - 1. 9 2 (m, 1 H), 1. 8 1 - 1. 7 4 (m, 1 H), 1. 3 1 - 1. 2 4 (m, 1 H)	F A : m / z = 4 8 9. 4 (M + H)
I - 2 0 5	¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 7 8 (s, 1 H), 8. 7 0 (s, 1 H), 8. 4 4 (t, J = 6. 9 H z, 1 H), 7. 6 7 (d, J = 3. 8 H z, 1 H), 7. 5 1 - 7. 4 5 (m, 2 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7. 4 1 - 7. 3 5 (m, 1 H), 7. 3 2 (t, J = 8. 0 H z, 2 H), 7. 1 3 - 7. 0 9 (m, 1 H), 5. 5 8 - 5. 4 9 (m, 1 H), 4. 8 5 - 4. 6 8 (m, 2 H), 4. 2 9 (s, 2 H), 4. 1 5 - 4. 0 6 (m, 1 H), 4. 0 5 -	F A : m / z = 5 4 1. 2 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 3 4】

	3. 99 (m, 1H), 3. 97 - 3. 85 (m, 1H), 2. 34 - 2. 29 (m, 1H), 2. 21 - 2. 12 (m, 1H), 1. 54 - 1. 44 (m, 1H)	
I - 93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 82 (s, 1H), 8. 64 (s, 1H), 8. 45 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 45 (s, 2H), 7. 43 - 7. 33 (m, 4H), 7. 29 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 6. 54 (d, J = 3. 5 Hz, 1H), 4. 91 (d, J = 4. 4 Hz, 1H), 4. 75 - 4. 67 (m, 1H), 4. 19 (s, 2H), 4. 13 - 4. 06 (m, 1H), 3. 99 - 3. 93 (m, 2H), 2. 36 - 2. 26 (m, 1H), 2. 14 - 2. 10 (m, 1H), 2. 00 - 1. 93 (m, 1H), 1. 80 - 1. 73 (m, 1H), 1. 30 - 1. 24 (m, 1H)	FA : m/z = 507.3 (M+H)
I - 127	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9. 07 (s, 1H), 8. 92 (d, J = 6. 3 Hz, 1H), 8. 67 (s, 1H), 7. 41 - 7. 34 (m, 2H), 7. 33 - 7. 28 (m, 3H), 7. 21 (d, J = 3. 6 Hz, 1H), 6. 26 (d, J = 3. 5 Hz, 1H), 4. 85 - 4. 73 (m, 1H), 4. 45 - 4. 32 (m, 2H), 4. 32 - 4. 24 (m, 1H), 4. 11 (s, 2H), 2. 63 - 2. 50 (m, 1H), 2. 40 - 2. 34 (m, 1H), 2. 17 - 2. 04 (m, 2H)	FA : m/z = 473.5 (M+H)
I - 323	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 65 (s, 1H), 8. 63 (s, 1H), 8. 31 (s, 1H), 8. 22 - 8. 16 (m, 1H), 7. 60 - 7. 55 (m, 1H), 7. 44 (s, 2H), 6. 93 (s, 1H), 5. 95 (s, 1H), 4. 91 - 4. 87 (m, 1H), 4. 75 - 4. 63 (m, 1H), 4. 22 - 4. 14 (m, 1H), 4. 11 - 4. 05 (m, 1H), 3. 98 - 3. 83 (m, 3H), 3. 07 - 2. 96 (m, 1H), 2. 86 - 2. 76	AA : m/z = 600.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 3 5】

	(m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 1H)	
I - 316	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.89 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)	AA : m/z = 580.1 (M+H)
I - 298	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	AA : m/z = 569.2 (M+H)
I - 298 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 4	AA : m/z = 569.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 3 6】

	. 88 (s, 1H), 4. 76 - 4. 63 (m, 1H), 4. 14 - 4. 05 (m, 2H), 3. 99 - 3. 91 (m, 2H), 3. 88 - 3. 79 (m, 1H), 2. 90 - 2. 79 (m, 1H), 2. 70 - 2. 60 (m, 1H), 2. 53 (s, 3H), 2. 35 - 2. 24 (m, 1H), 2. 15 - 2. 05 (m, 1H), 1. 99 - 1. 90 (m, 1H), 1. 81 - 1. 70 (m, 1H), 1. 32 - 1. 21 (m, 1H)		10
l - 298 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 59 (s, 1H), 8. 19 (d, J = 7. 4 Hz, 1H), 7. 42 - 7. 25 (m, 3H), 6. 23 (s, 1H), 5. 74 - 5. 70 (m, 1H), 4. 89 (br s, 1H), 4. 76 - 4. 63 (m, 1H), 4. 14 - 4. 04 (m, 2H), 3. 97 - 3. 91 (m, 2H), 3. 88 - 3. 79 (m, 1H), 2. 90 - 2. 79 (m, 1H), 2. 69 - 2. 60 (m, 1H), 2. 53 (s, 3H), 2. 35 - 2. 25 (m, 1H), 2. 15 - 2. 05 (m, 1H), 1. 98 - 1. 89 (m, 1H), 1. 80 - 1. 70 (m, 1H), 1. 31 - 1. 20 (m, 1H)	AA : m/z = 569.1 (M+H)	20
l - 281	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 65 - 8. 62 (m, 2H), 8. 25 (d, J = 7. 4 Hz, 1H), 7. 90 - 7. 84 (m, 1H), 7. 59 (d, J = 1. 2 Hz, 1H), 7. 43 (s, 2H), 7. 22 - 7. 16 (m, 1H), 7. 12 - 7. 05 (m, 1H), 6. 88 - 6. 82 (m, 2H), 6. 03 (s, 1H), 4. 90 (s, 1H), 4. 76 - 4. 64 (m, 1H), 4. 08 (dd, J = 9. 7, 6. 1 Hz, 1H), 3. 99 - 3. 90 (m, 2H), 3. 72 (d, J = 11. 7 Hz, 1H), 3. 63 (d, J = 11. 7 Hz, 1H), 2. 36 - 2. 24 (m, 1H), 2. 16 - 2. 04 (m, 1H), 2. 00 - 1. 89 (m, 1H), 1. 82 - 1. 70 (m, 1H), 1.	AA : m/z = 557.2 (M+H)	30 40

【表 7 3 - 3 7】

	3 3 - 1. 2 1 (m, 1 H), 1. 0 9 - 0. 8 7 (m, 4 H)	
I - 2 8 1 a	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, D M S O - d_6) δ 8. 6 7 - 8. 6 0 (m, 2 H), 8. 2 5 (d, $J = 7. 6$ H z, 1 H), 7. 9 0 - 7. 8 4 (m, 1 H), 7. 5 9 (d, $J = 1. 2$ H z, 1 H), 7. 4 2 (s, 2 H), 7. 2 3 - 7. 1 5 (m, 1 H), 7. 1 3 - 7. 0 5 (m, 1 H), 6. 8 9 - 6. 8 1 (m, 2 H), 6. 0 3 (s, 1 H), 4. 9 1 - 4. 8 4 (m, 1 H), 4. 7 5 - 4. 6 4 (m, 1 H), 4. 0 9 (dd, $J = 9. 7, 6. 0$ H z, 1 H), 3. 9 9 - 3. 9 1 (m, 2 H), 3. 7 2 (d, $J = 11. 7$ H z, 1 H), 3. 6 4 (d, $J = 11. 6$ H z, 1 H), 2. 3 5 - 2. 2 5 (m, 1 H), 2. 1 6 - 2. 0 5 (m, 1 H), 2. 0 1 - 1. 9 1 (m, 1 H), 1. 8 2 - 1. 7 2 (m, 1 H), 1. 3 2 - 1. 2 1 (m, 1 H), 1. 0 9 - 0. 8 7 (m, 4 H)	A A : m/z = 5 5 7. 2 (M + H)
I - 2 8 1 b	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, D M S O - d_6) δ 8. 6 6 - 8. 6 0 (m, 2 H), 8. 2 4 (d, $J = 7. 5$ H z, 1 H), 7. 8 9 - 7. 8 4 (m, 1 H), 7. 5 9 (d, $J = 1. 3$ H z, 1 H), 7. 4 2 (s, 2 H), 7. 2 3 - 7. 1 5 (m, 1 H), 7. 1 2 - 7. 0 5 (m, 1 H), 6. 8 9 - 6. 8 1 (m, 2 H), 6. 0 3 (s, 1 H), 4. 8 8 (d, $J = 4. 2$ H z, 1 H), 4. 7 6 - 4. 6 4 (m, 1 H), 4. 0 9 (dd, $J = 9. 7, 6. 0$ H z, 1 H), 3. 9 9 - 3. 9 1 (m, 2 H), 3. 7 2 (d, $J = 11. 7$ H z, 1 H), 3. 6 4 (d, $J = 11. 7$ H z, 1 H), 2. 3 6 - 2. 2 6 (m, 1 H), 2. 1 6 - 2. 0 6 (m, 1 H), 1. 9 9 - 1. 9 0 (m, 1 H), 1. 8 1 - 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 3 3 - 1. 2 2 (m, 2 H), 1. 0 8 - 0. 8 8 (m, 4 H)	A A : m/z = 5 5 7. 2 (M + H)
I - 2 4 9 a	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, D M S O - d_6) δ 8. 6 0 (s, 2 H), 8. 2 5 (d, $J = 7.$	F A : m/z = 6 1 4. 1 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 3 8】

	8 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.21 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.20 - 1.09 (m, 1H)	M + H)
l - 249 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 - 8.57 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.17 - 1.06 (m, 1H)	FA : m/z = 614.1 (M + H)
l - 338	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 - 8.68 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 3H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H)	AA : m/z = 678.2 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 3 9】

	H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.04 - 0.92 (m, 6H)	
I - 330	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.90 (br s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)	AA : m/z = 636.2 (M+H)
I - 209	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 5H), 4.88 (s, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 595.1 (M+H)
I - 175	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.	AA : m/z = 575.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 4 0】

	1.1 - 4.05 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)	
I - 9 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H))、LCMS: (AA) M+1 591.1/593.1.	AA: m/z = 591.1 (M+H)
I - 9 6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 - 8.59 (m, 2H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.37 - 7.15 (m, 5H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.27 (dt, J = 12.9, 9.3 Hz, 1H)	FA: m/z = 523.0 (M+H)
I - 1 6 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 5H), 4.92 - 4.61 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 1H)	FA: m/z = 541.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 4 1】

	)	
I - 1 4 0	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 4H), 1.29 (dt, $J = 12.6, 9.3$ Hz, 1H)	FA : $m/z = 493.4$ (M+H)
I - 1 9 9	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.47 (m, 6H), 1.35 - 1.06 (m, 5H), 0.99 - 0.82 (m, 2H)	FA : $m/z = 495.4$ (M+H)
I - 7 6	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 1.45 - 1.23 (m, 2H), 1.22 - 1.06 (m, 1H)	FA : $m/z = 619.2$ (M+H)
I - 1 1 2	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.5	FA : m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 4 2】

	6 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H)	= 604.0 (M+H)
I - 26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.21 - 1.06 (m, 1H)	FA: m/z = 585.3 (M+H)
I - 135 b	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 4H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.53 - 1.43 (m, 1H)	FA: m/z = 551.4 (M+H)
I - 135	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.	FA: m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 4 3】

a	7.7 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H)	= 551.4 (M + H)	10
I - 230	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 429.4 (M + H)	20 30
I - 12a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 3H), 4.76 - 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 4	FA: m/z = 552.4 (M + H)	40

【表 7 3 - 4 4】

	H), 1.31 - 1.17 (m, 1H)	
I - 12 b	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 - 7.15 (m, 3H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.35 - 1.17 (m, 1H)	FA: $m/z = 552.4$ (M+H)
I - 217	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 1H)	FA: $m/z = 443.5$ (M+H)
I - 15 a	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 1H)	FA: $m/z = 572.4$ (M+H)
I - 15 b	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.2	FA: $m/z = 572.4$ (

10

20

30

40

【表 7 3 - 4 5】

	2 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)	M + H	10
I - 6 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 1H)	FA : m/z = 552.2 (M + H)	20
I - 6 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 1H)	FA : m/z = 552.2 (M + H)	30 40
I - 2 5 1	(400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1	FA : m/z	

【表 7 3 - 4 6】

a	H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 1H)	= 644.5 (M+H)
l - 251 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 644.5 (M+H)
l - 259 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 2H), 8.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4	FA: m/z = 660.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 4 7】

	. 7 Hz, 1H), 4. 51 - 4. 39 (m, 1H), 4. 14 - 4. 02 (m, 1H), 4. 02 - 3. 91 (m, 1H), 3. 84 - 3. 74 (m, 1H), 3. 74 - 3. 63 (m, 1H), 3. 25 - 3. 03 (m, 2H), 3. 01 - 2. 79 (m, 2H), 2. 67 (d, J = 14. 4 Hz, 1H), 2. 35 - 2. 11 (m, 2H), 1. 22 - 1. 05 (m, 1H)		10
I - 2 5 9 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 59 (s, 1H), 8. 25 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 44 (s, 3H), 7. 34 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 13 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 6. 82 (s, 1H), 5. 20 (s, 1H), 4. 90 (d, J = 5. 8 Hz, 1H), 4. 72 (d, J = 4. 7 Hz, 1H), 4. 49 - 4. 36 (m, 1H), 4. 10 - 4. 00 (m, 1H), 4. 00 - 3. 90 (m, 1H), 3. 84 - 3. 72 (m, 1H), 3. 72 - 3. 64 (m, 1H), 3. 25 - 3. 12 (m, 1H), 2. 99 - 2. 80 (m, 3H), 2. 69 (d, J = 14. 7 Hz, 1H), 2. 31 - 2. 11 (m, 2H), 1. 16 - 1. 06 (m, 1H)	FA : m/z = 660. 3 (M+H)	20
I - 8 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 64 (s, 1H), 8. 62 (s, 1H), 8. 36 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 88 (s, 1H), 7. 74 (s, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 46 (s, 2H), 7. 37 - 7. 28 (m, 2H), 7. 28 - 7. 21 (m, 1H), 4. 89 (s, 1H), 4. 73 (d, J = 4. 5 Hz, 1H), 4. 51 - 4. 39 (m, 1H), 4. 05 (dd, J = 9. 7, 6. 2 Hz, 1H), 4. 00 - 3. 92 (m, 1H), 3. 78 (s, 1H), 3. 74 - 3. 66 (m, 1H), 2. 88 - 2. 63 (m, 2H), 2. 33 - 2. 22 (m, 1H), 2. 22 - 2. 13 (m, 1H), 1. 74 (s, 3H), 1. 20 -	FA : m/z = 568. 4 (M+H)	30 40

【表 7 3 - 4 8】

	1. 08 (m, 1H)		
I - 8 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.69 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 1H)	FA : m/z = 568.4 (M+H)	10
I - 197	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 1H)	FA : m/z = 453.5 (M+H)	20 30
I - 139	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 10H), 6.39 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m,	FA : m/z = 563.3 (M+H)	40

【表 7 3 - 4 9】

	1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.8, 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H)	
I - 2 3 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 - 8.88 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H)	FA : m/z = 425.4 (M+H)
I - 2 2 3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H)	FA : m/z = 427.5 (M+H)
I - 1 8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8	FA : m/z = 617.3 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 5 0】

	Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H)。LCMS: (FA) M+1 617.3		10
I - 18 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)	FA: m/z = 617.4 (M+H)	20
I - 18 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 617.4 (M+H)	30
I - 10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ	FA: m/z	40

【表 7 3 - 5 1】

	8.73 (app d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (app d, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 1.21 - 1.11 (m, 1H)	= 633.3 (M+H)	10
I - 10 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H)	F A : m/z = 632.9 (M+H)	20 30
I - 10 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4	F A : m/z = 632.9 (M+H)	40

【表 7 3 - 5 2】

	. 47 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 1H)	
I - 280	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.37 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	FA : m/z = 547.2 (M+H)
I - 280 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)	FA : m/z = 547.2 (M+H)
I - 280	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ	FA : m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 5 3】

b	8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)	= 547.1 (M + H)	10
l - 272 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 1H)	FA: m/z = 529.2 (M + H)	20 30
l - 272 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.90 -	FA: m/z = 529.2 (M + H)	40

【表 7 3 - 5 4】

	3. 80 (m, 1H), 3. 08 - 2. 96 (m, 1H), 2. 82 - 2. 72 (m, 1H), 2. 40 (s, 3H), 2. 37 - 2. 27 (m, 1H), 2. 15 - 2. 07 (m, 1H), 1. 99 - 1. 90 (m, 1H), 1. 79 - 1. 70 (m, 1H), 1. 31 - 1. 20 (m, 1H)		
I - 2 7 0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 82 (d, J = 1. 1 Hz, 1H), 8. 62 (s, 1H), 8. 42 - 8. 36 (m, 1H), 7. 44 (s, 2H), 7. 30 - 7. 22 (m, 2H), 7. 11 (s, 1H), 6. 84 (s, 1H), 5. 82 (s, 1H), 4. 89 (dd, J = 4. 6, 1. 8 Hz, 1H), 4. 75 - 4. 61 (m, 1H), 4. 13 - 4. 06 (m, 2H), 4. 00 - 3. 91 (m, 2H), 3. 87 - 3. 79 (m, 1H), 3. 05 - 2. 94 (m, 1H), 2. 81 - 2. 72 (m, 1H), 2. 41 (s, 3H), 2. 38 - 2. 26 (m, 1H), 2. 17 - 2. 06 (m, 1H), 2. 00 - 1. 91 (m, 1H), 1. 80 - 1. 69 (m, 1H), 1. 36 - 1. 20 (m, 1H)	FA : m/z = 563.2 (M+H)	10 20
I - 2 7 0 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 82 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 8. 39 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 42 (s, 2H), 7. 32 - 7. 18 (m, 2H), 7. 10 (s, 1H), 6. 83 (s, 1H), 5. 81 (s, 1H), 4. 88 (d, J = 4. 4 Hz, 1H), 4. 74 - 4. 60 (m, 1H), 4. 15 - 4. 02 (m, 2H), 4. 02 - 3. 88 (m, 2H), 3. 87 - 3. 75 (m, 1H), 3. 06 - 2. 91 (m, 1H), 2. 76 (d, J = 16. 5 Hz, 1H), 2. 40 (s, 3H), 2. 36 - 2. 26 (m, 1H), 2. 09 (d, J = 16. 0 Hz, 1H), 2. 02 - 1. 90 (m, 1H), 1. 82 - 1. 68 (m, 1H), 1. 32 - 1. 18 (m, 1H)	FA : m/z = 563.2 (M+H)	30 40
I - 2 7 0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ	FA : m/z	

【表 7 3 - 5 5】

b	8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	= 563.1 (M+H)
l - 257	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 579.2 (M+H)
l - 257 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1	FA: m/z = 579.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 5 6】

	H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)	
I - 2 6 1 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H)	FA: m/z = 565.1 (M+H)
I - 2 5 9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 1H)	FA: m/z = 658.1 (M+H)
I - 2 5 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8	FA: m/z = 642.1 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 5 7】

	. 17 (d d, J = 7. 4, 5. 0 H z, 1 H), 7. 49 - 7. 40 (m, 3 H), 7. 37 - 7. 31 (m, 1 H), 7. 13 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 6. 82 (s, 1 H), 5. 22 (s, 1 H), 4. 92 - 4. 86 (m, 1 H), 4. 73 - 4. 61 (m, 1 H), 4. 11 - 4. 03 (m, 1 H), 3. 99 - 3. 88 (m, 2 H), 3. 17 (d, J = 5. 2 H z, 2 H), 3. 02 - 2. 82 (m, 2 H), 2. 69 (d, J = 16. 3 H z, 1 H), 2. 34 - 2. 21 (m, 1 H), 2. 15 - 2. 03 (m, 1 H), 1. 99 - 1. 85 (m, 1 H), 1. 80 - 1. 67 (m, 1 H), 1. 31 - 1. 19 (m, 1 H)	M + H)	10
I - 3 3 3	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 71 (s, 1 H), 8. 59 (s, 1 H), 7. 82 (s, 1 H), 7. 62 (d, J = 1. 1 H z, 1 H), 7. 32 (s, 1 H), 6. 00 (s, 1 H), 4. 85 - 4. 76 (m, 1 H), 4. 28 - 4. 10 (m, 6 H), 4. 11 - 4. 01 (m, 1 H), 2. 51 (d t, J = 13. 7, 7. 6 H z, 1 H), 2. 34 - 2. 21 (m, 1 H), 2. 16 (d d d, J = 12. 4, 7. 5, 4. 4 H z, 1 H), 1. 97 - 1. 86 (m, 1 H), 1. 71 (s, 3 H), 1. 43 (d t, J = 13. 0, 9. 1 H z, 1 H)	F A : m / z = 535.1 (M + H)	20
I - 3 3 2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 73 (s, 1 H), 8. 59 (s, 1 H), 7. 92 (s, 1 H), 7. 67 (s, 1 H), 5. 94 (s, 1 H), 5. 79 (s, 1 H), 4. 82 - 4. 76 (m, 1 H), 4. 34 - 4. 05 (m, 7 H), 2. 51 (d t, J = 13. 8, 7. 7 H z, 1 H), 2. 34 - 2. 23 (m, 1 H), 2. 21 (s, 3 H), 2. 19 - 2. 11 (m, 1 H), 1. 91 (d t, J = 14. 0, 7. 6 H z, 1 H), 1. 50 - 1. 38 (m, 1 H)	F A : m / z = 535.2 (M + H)	30
I - 2 9 9	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ	F A : m / z	40

【表 7 3 - 5 8】

	8.96 (s, 0.5H), 8.95 (s, 0.5H), 8.58 (s, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H)	= 582.1 (M+H)
I - 299a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 2.91 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.50 (dt, J = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.4, 7.4, 4.4 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 1.42 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 582.1 (M+H)
I - 299b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.83 (dt, J = 16.2, 4.4 Hz, 1H), 2.49 (dt, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (ddd, J = 12.4, 7.3, 4.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.42 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: m/z = 582.1 (M+H)
I - 271	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ	FA: m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 5 9】

a	8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 3H), 4.08 (dd, J = 20.5, 5.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (dt, J = 15.0, 7.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 1H)	= 563.1 (M+H)
l - 256	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H)	FA: m/z = 545.5 (M+H)
l - 256 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 15.9, 9.8, 5.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (dt, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.13	FA: m/z = 545.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 0】

	(ddd, J = 12.3, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	
I - 256 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.7, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA : m/z = 545.2 (M+H)
I - 250	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H)	FA : m/z = 561.5 (M+H)
I - 250 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 4.00 - 3.8	FA : m/z = 561.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 1】

	6 (m, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (dt, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 1.34 (dt, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H)	
I - 250b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.7, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA : m/z = 561.2 (M+H)
I - 319	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 1H)	FA : m/z = 578.4 (M+H)
I - 283	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7	FA : m/z = 530.4 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 2】

	. 67 (s, 1H), 7. 58 (s, 1H), 7. 19 (d, J = 3. 9 Hz, 2H), 7. 17 - 7. 07 (m, 1H), 6. 89 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 5. 32 (s, 1H), 4. 83 - 4. 73 (m, 1H), 4. 26 - 4. 11 (m, 3H), 3. 26 - 3. 16 (m, 1H), 3. 15 - 2. 90 (m, 3H), 2. 56 - 2. 45 (m, 1H), 2. 33 - 2. 21 (m, 1H), 2. 22 - 2. 09 (m, 1H), 1. 95 - 1. 85 (m, 1H), 1. 49 - 1. 36 (m, 1H)	M + H)
I - 2 8 3 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 73 (s, 1H), 8. 56 (s, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 57 (s, 1H), 7. 21 - 7. 13 (m, 2H), 7. 14 - 7. 05 (m, 1H), 6. 87 (d, J = 7. 7 Hz, 1H), 5. 25 (s, 1H), 4. 82 - 4. 74 (m, 1H), 4. 25 - 4. 10 (m, 3H), 3. 23 - 3. 13 (m, 1H), 3. 10 - 2. 81 (m, 3H), 2. 50 (dt, J = 13. 9, 7. 7 Hz, 1H), 2. 32 - 2. 20 (m, 1H), 2. 14 (ddd, J = 12. 5, 7. 4, 4. 4 Hz, 1H), 1. 89 (dt, J = 14. 9, 7. 5 Hz, 1H), 1. 42 (dt, J = 13. 0, 9. 1 Hz, 1H)	FA : m/z = 530. 6 (M + H)
I - 2 8 3 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 73 (s, 1H), 8. 56 (s, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 57 (s, 1H), 7. 22 - 7. 13 (m, 2H), 7. 15 - 7. 05 (m, 1H), 6. 88 (d, J = 7. 7 Hz, 1H), 5. 25 (s, 1H), 4. 82 - 4. 74 (m, 1H), 4. 25 - 4. 10 (m, 3H), 3. 23 - 3. 14 (m, 1H), 3. 10 - 2. 82 (m, 3H), 2. 50 (dt, J = 14. 0, 7. 7 Hz, 1H), 2. 32 - 2. 20 (m, 1H), 2. 19 - 2. 10 (m, 1H), 1. 96 - 1. 85 (m, 1H), 1. 4	FA : m/z = 530. 6 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 3】

	2 (d t, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	
I - 116	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.50 (d t, J = 14.1, 7.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 4H), 2.06 (s, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 5H), 1.56 (s, 4H), 1.48 - 1.36 (m, 1H)	FA: m/z = 549.2 (M+H)
I - 166	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.51 (d t, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.57 (m, 7H), 1.43 (d t, J = 12.9, 9.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 4H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.87 - 0.76 (m, 1H)	FA: m/z = 551.2 (M+H)
I - 238	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 2.51 (d t, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.07 (m, 4H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.43 (d t, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 0.52 - 0.44 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 3H)	FA: m/z = 509.1 (M+H)
I - 58	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.7	FA: m/z = 503.3 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 4】

	7 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 2.50 (dt, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.87 (s, 3H) 1.42 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	M + H)	10
I - 5 8 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 2.50 (dt, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (dt, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H)	FA : m/z = 503.5 (M + H)	20
I - 5 8 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (dt, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H)	FA : m/z = 503.5 (M + H)	30
I - 2 1 2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.27 - 4.08 (m, 3H), 3.39 (s, 3H)	FA : m/z = 427.4 (M + H)	40

【表 7 3 - 6 5】

	), 2.52 (d t, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 1H), 1.44 (d t, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	
I - 206	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 2.52 (d t, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.44 (d t, J = 12.8, 9.2, 1H)	FA : m/z = 413.2 (M+H)
I - 220	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.48 - 1.39 (m, 1H)	FA : m/z = 397.3 (M+H)
I - 216	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 - 4.10 (m, 3H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.43 (d t, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H)	FA : m/z = 413.2 (M+H)
I - 208	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H),	FA : m/z = 487.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 6】

	7. 6 1 - 7. 5 7 (m, 2 H), 4. 8 4 - 4. 7 7 (m, 1 H), 4. 2 8 - 4. 1 3 (m, 3 H), 2. 5 9 - 2. 4 9 (m, 1 H), 2. 3 5 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 2 3 - 2. 1 4 (m, 1 H), 2. 0 0 - 1. 8 8 (m, 1 H), 1. 4 7 (d t, J = 13. 1, 9. 1 H z, 1 H)	
I - 1 8 9	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 7 1 (s, 1 H), 8. 5 8 (s, 1 H), 7. 6 7 (s, 1 H), 7. 6 2 - 7. 4 1 (m, 4 H), 4. 8 2 - 4. 7 4 (m, 1 H), 4. 2 8 - 4. 0 9 (m, 3 H), 2. 5 9 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 3 - 2. 1 9 (m, 1 H), 2. 2 2 - 2. 0 8 (m, 1 H), 1. 9 1 (d t, J = 13. 5, 7. 2 H z, 1 H), 1. 4 3 (d t, J = 13. 1, 9. 1 H z, 1 H)	FA: m/z = 609.1 (M+H)
I - 1 2 2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 6 5 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 8. 1 1 (s, 1 H), 8. 0 1 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 7. 9 0 (d, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 8 1 (t, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 6 7 (d, J = 1. 5 H z, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 2 5 - 4. 0 9 (m, 3 H), 2. 5 6 - 2. 3 9 (m, 1 H), 2. 2 5 (d, J = 5. 7 H z, 1 H), 2. 2 0 - 2. 0 7 (m, 1 H), 1. 9 6 - 1. 8 0 (m, 1 H), 1. 4 9 - 1. 3 4 (m, 1 H)	FA: m/z = 625.1 (M+H)
I - 2 7 7 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 5 9 (s, 1 H), 8. 5 2 (s, 1 H), 7. 2 4 (s, 1 H), 7. 0 4 (d, J = 7. 9 H z, 1 H), 6. 8 5 (d d, J = 7. 9, 1. 7 H z, 1 H), 6. 4 7 (s, 1 H), 5. 8 6 (s, 1 H), 4. 8 0 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 2 1 - 4. 0 9 (m, 4 H), 3. 9 3 - 3. 8 4 (m, 1 H), 3. 0 7 - 2. 9 6 (m, 1 H), 2. 7 8 - 2. 6 9 (m, 1 H), 2. 5 1 (s, 3 H), 2. 4 9 - 2. 4 2 (m, 1	FA: m/z = 585.3 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 7】

	H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), 0.56 - 0.44 (m, 2H)。	
I - 277 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H)。	FA : m/z = 585.3 (M+H)
I - 277	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 4H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.23 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 0.86 - 0.79 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)。	FA : m/z = 585.5 (M+H)
I - 329	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8	FA : m/z = 602.0 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 6 8】

	. 43 (s, 1H), 7. 31 (s, 2H), 7. 23 (d, J = 9. 7 Hz, 1H), 6. 91 (s, 1H), 5. 94 (s, 1H), 4. 80 - 4. 69 (m, 1H), 4. 22 - 4. 12 (m, 4H), 3. 98 - 3. 90 (m, 1H), 3. 17 - 3. 08 (m, 1H), 2. 86 (d, J = 16. 7 Hz, 1H), 2. 68 (s, 6H), 2. 66 (s, 1H), 2. 54 (d, J = 6. 2 Hz, 3H), 2. 51 - 2. 43 (m, 1H), 2. 29 - 2. 19 (m, 1H), 2. 16 - 2. 08 (m, 1H), 1. 93 - 1. 83 (m, 1H), 1. 46 - 1. 36 (m, 1H)。	M + H)	10
l - 2 5 2 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 62 (s, 1H), 8. 52 (s, 1H), 7. 31 - 7. 24 (m, 2H), 7. 17 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 6. 82 (s, 1H), 5. 86 (s, 1H), 4. 80 - 4. 71 (m, 1H), 4. 23 - 4. 11 (m, 4H), 3. 96 - 3. 86 (m, 1H), 3. 37 (s, 1H), 3. 17 - 3. 02 (m, 1H), 2. 81 (d, J = 16. 9 Hz, 1H), 2. 51 (s, 3H), 2. 46 (dd, J = 13. 4, 7. 2 Hz, 1H), 2. 29 - 2. 20 (m, 1H), 2. 17 - 2. 10 (m, 1H), 1. 92 - 1. 84 (m, 1H), 1. 42 - 1. 33 (m, 1H)。	F A : m/z = 569.2 (M + H)	20
l - 2 5 2 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 65 (s, 1H), 8. 57 (s, 1H), 7. 32 (d, J = 14. 2 Hz, 2H), 7. 22 (d, J = 8. 0 Hz, 1H), 6. 85 (s, 1H), 5. 92 (s, 1H), 4. 83 - 4. 77 (m, 1H), 4. 21 (dd, J = 9. 6, 5. 7 Hz, 2H), 4. 18 - 4. 11 (m, 2H), 3. 99 - 3. 90 (m, 1H), 3. 51 (s, 1H), 3. 14 (s, 1H), 2. 84 (d, J = 16. 9 Hz, 1H), 2. 55 (s, 3H), 2. 49 (dd, J = 14. 1, 6. 8 Hz, 1H), 2. 26 (d, J = 5	F A : m/z = 569.2 (M + H)	30 40

【表 7 3 - 6 9】

	. 7 Hz, 1H), 2. 19 - 2. 08 (m, 1 H), 1. 93 - 1. 84 (m, 1H), 1. 42 (d t, J = 13. 1, 9. 3 Hz, 1H)。	
I - 2 5 2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 52 (s, 1H), 7. 31 - 7. 24 (m, 2H), 7. 16 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 6. 81 (s, 1H), 5. 86 (s, 1H), 4. 79 - 4. 69 (m, 1H), 4. 23 - 4. 11 (m, 4H), 3. 96 - 3. 87 (m, 1H), 3. 36 (s, 1H), 3. 11 (d d d, J = 16. 2, 10. 1, 5. 8 Hz, 1H), 2. 80 (d, J = 16. 9 Hz, 1H), 2. 51 (s, 3H), 2. 49 - 2. 40 (m, 1H), 2. 28 - 2. 18 (m, 1H), 2. 17 - 2. 06 (m, 1H), 1. 91 - 1. 80 (m, 1H), 1. 55 - 1. 46 (m, 1H)。	FA : m/z = 569.4 (M+H)
I - 2 8 8	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 68 (s, 1H), 8. 56 (s, 1H), 7. 76 (d d, J = 8. 4, 1. 3 Hz, 1H), 7. 50 (d d, J = 8. 4, 2. 0 Hz, 1H), 7. 37 (s, 1H), 6. 90 (s, 1H), 6. 02 (d, J = 3. 6 Hz, 1H), 4. 84 - 4. 74 (m, 1H), 4. 39 - 4. 31 (m, 1H), 4. 24 - 4. 11 (m, 4H), 2. 51 (s, 3H), 2. 50 - 2. 42 (m, 1H), 2. 31 - 2. 22 (m, 1H), 2. 20 - 2. 10 (m, 1H), 1. 96 - 1. 85 (m, 1H), 1. 48 - 1. 37 (m, 1H)。	FA : m/z = 615.0 (M+H)
I - 2 6 4 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 68 (s, 1H), 8. 57 (s, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 18 (d, J = 1. 2 Hz, 2H), 6. 73 (s, 1H), 5. 88 (s, 1H), 4. 84 - 4. 72 (m, 1H), 4. 23 - 4. 12 (m, 3H), 4. 12 - 4. 02 (m, 1H), 3. 91 (d d d, J = 11. 5, 10. 1, 3. 8 Hz, 1H), 3. 13 -	FA : m/z = 597.4 (M+H)

10

20

30

40

	3. 0 1 (m, 1H), 2. 8 2 – 2. 7 3 (m, 1H), 2. 5 2 (s, 3H), 2. 4 7 – 2. 3 7 (m, 1H), 2. 3 0 – 2. 1 8 (m, 1H), 1. 6 1 – 1. 4 9 (m, 1H)。	
I – 2 6 4 b	¹ H NMR (4 0 0 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 7 1 (s, 1H), 8. 5 9 (s, 1H), 7. 3 2 (s, 1H), 7. 2 0 (d, J = 1. 2 Hz, 2H), 6. 7 5 (s, 1H), 5. 9 0 (s, 1H), 4. 8 3 – 4. 7 5 (m, 1H), 4. 2 5 – 4. 1 3 (m, 3H), 4. 0 9 (dd, J = 20. 4, 5. 1 Hz, 1H), 3. 9 3 (ddd, J = 11. 5, 10. 1, 3. 9 Hz, 1H), 3. 0 9 (ddd, J = 15. 7, 9. 9, 6. 2 Hz, 1H), 2. 8 5 – 2. 7 5 (m, 1H), 2. 5 3 (s, 3H), 2. 4 6 (dt, J = 14. 4, 7. 1 Hz, 1H), 2. 2 8 (dq, J = 12. 8, 5. 9 Hz, 1H), 1. 5 9 (q, J = 11. 5 Hz, 1H)。	F A : m/z = 5 9 7. 4 (M + H)
I – 2 6 4	¹ H NMR (4 0 0 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 7 1 (s, 1H), 8. 5 9 (s, 1H), 7. 3 2 (s, 1H), 7. 2 0 (d, J = 1. 2 Hz, 2H), 6. 7 6 (s, 1H), 5. 9 1 (s, 1H), 4. 8 4 – 4. 7 6 (m, 1H), 4. 1 9 (ddd, J = 14. 6, 6. 0, 3. 3 Hz, 3H), 4. 0 9 (dd, J = 20. 5, 5. 0 Hz, 1H), 3. 9 7 – 3. 8 9 (m, 1H), 3. 1 4 – 3. 0 3 (m, 1H), 2. 8 4 – 2. 7 5 (m, 1H), 2. 5 3 (s, 3H), 2. 5 0 – 2. 3 9 (m, 1H), 2. 3 4 – 2. 2 2 (m, 1H), 1. 6 4 – 1. 5 3 (m, 1H)。	F A : m/z = 5 9 7. 2 (M + H)
I – 3 2 5	¹ H NMR (4 0 0 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 7 5 (s, 1H), 8. 5 9 (s, 1H), 7. 6 0 (d, J = 3. 7 Hz, 1H), 7. 3 6 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 2 3 – 7. 1 2 (m, 2H), 7. 0 3 (d, J = 7. 4 Hz, 1H), 6. 1 3 (s, 1H), 4. 8 3 –	F A : m/z = 5 6 5. 2 (M + H)

20

30

40

【表 7 3 - 7 1】

	4. 74 (m, 1H), 4. 23 - 4. 09 (m, 4H), 4. 03 - 3. 93 (m, 1H), 2. 96 - 2. 89 (m, 2H), 2. 55 - 2. 44 (m, 1H), 2. 31 - 2. 10 (m, 2H), 1. 95 - 1. 84 (m, 1H), 1. 46 - 1. 36 (m, 1H)。	
I - 282a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 60 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 7. 29 (s, 1H), 7. 20 (d, J = 1. 5 Hz, 2H), 6. 76 (s, 1H), 5. 94 (s, 1H), 4. 81 - 4. 72 (m, 1H), 4. 25 - 4. 10 (m, 4H), 3. 97 - 3. 88 (m, 1H), 3. 15 - 3. 07 (m, 1H), 2. 82 - 2. 72 (m, 1H), 2. 51 - 2. 40 (m, 1H), 2. 29 - 2. 18 (m, 1H), 2. 17 - 2. 07 (m, 1H), 1. 94 - 1. 82 (m, 1H), 1. 44 - 1. 33 (m, 1H)。	FA : m/z = 599.2 (M+H)
I - 282b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 21 (d, J = 1. 5 Hz, 2H), 6. 77 (s, 1H), 5. 95 (s, 1H), 4. 83 - 4. 73 (m, 1H), 4. 27 - 4. 13 (m, 4H), 3. 98 - 3. 88 (m, 1H), 3. 15 - 3. 06 (m, 1H), 2. 83 - 2. 74 (m, 1H), 2. 53 - 2. 43 (m, 1H), 2. 30 - 2. 21 (m, 1H), 2. 17 - 2. 07 (m, 1H), 1. 92 - 1. 83 (m, 1H), 1. 47 - 1. 36 (m, 1H)。	FA : m/z = 599.2 (M+H)
I - 282	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 59 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 18 (d, J = 1. 1 Hz, 2H), 6. 75 (s, 1H), 5. 91 (s, 1H), 4. 81 - 4. 68 (m, 1H), 4. 26 - 4. 10 (m, 4H), 3. 96 - 3. 86 (m, 1H), 3. 15 - 3. 01 (m, 1H), 2. 81 - 2. 71 (m, 1H), 2. 52 -	FA : m/z = 599.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 7 2】

	2. 3 9 (m, 1 H), 2. 2 9 - 2. 1 9 (m, 1 H), 2. 1 7 - 2. 0 6 (m, 1 H), 1. 9 2 - 1. 8 0 (m, 1 H), 1. 5 8 - 1. 4 5 (m, 1 H)。	
I - 4 1 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 6 (s, 1 H), 8. 5 5 (d, J = 3. 9 H z, 1 H), 7. 4 0 (s, 1 H), 7. 2 8 (t, J = 7. 9 H z, 1 H), 7. 2 1 (d, J = 6. 9 H z, 2 H), 7. 1 3 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 5. 2 2 (t, J = 7. 1 H z, 1 H), 4. 7 7 (dd, J = 15. 9, 8. 1 H z, 1 H), 4. 2 2 - 4. 1 2 (m, 3 H), 4. 1 1 - 4. 0 5 (m, 1 H), 4. 0 4 - 3. 9 3 (m, 2 H), 3. 8 8 (dd, J = 14. 6, 7. 4 H z, 1 H), 2. 5 3 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 6 - 2. 2 2 (m, 2 H), 2. 1 6 - 2. 0 5 (m, 2 H), 2. 0 4 (s, 1 H), 1. 9 3 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 8 1 - 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 4 6 - 1. 3 6 (m, 1 H)。	10 20 F A : m / z = 5 9 3. 4 (M + H)
I - 4 1 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 5 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 7. 3 9 (s, 1 H), 7. 3 0 - 7. 2 4 (m, 1 H), 7. 2 0 (d, J = 6. 9 H z, 2 H), 7. 1 3 (d, J = 7. 4 H z, 1 H), 5. 2 1 (t, J = 7. 1 H z, 1 H), 4. 7 7 (dd, J = 7. 8 H z, 1 H), 4. 2 2 - 4. 1 1 (m, 3 H), 4. 1 0 - 4. 0 4 (m, 1 H), 4. 0 4 - 3. 9 2 (m, 2 H), 3. 8 8 (dd, J = 14. 6, 7. 4 H z, 1 H), 2. 5 3 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 6 - 2. 2 2 (m, 2 H), 2. 1 7 - 2. 0 5 (m, 2 H), 2. 0 4 (s, 1 H), 1. 9 3 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 8 0 - 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 4 5 - 1. 3 5 (m, 1 H)。	30 F A : m / z = 5 9 3. 4 (M + H)
I - 1 5 4	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 4 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 7. 5 1 (s, 1 H), 7. 4 0 (s, 1 H), 7. 2	40 F A : m / z = 5 9 3. 4 (M + H)

【表 7 3 - 7 3】

	9 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H)。		10
I - 110	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 15.6, 7.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.89 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.18 (dddd, J = 17.9, 16.8, 6.2 Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.55 - 1.16 (m, 4H)。	FA: m/z = 623.5 (M+H)	20
I - 103	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.80 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.01 (m, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.43 (dd, J = 21.5, 9.9 Hz, 1H)。	FA: m/z = 579.3 (M+H)	30
I - 9a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 5.8	FA: m/z = 573.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 7 4】

	8 (s, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H)。	
I - 141	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H)。	FA: m/z = 503.3 (M+H)
I - 9b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 16.0, 8.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 2.48 (dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H)。	FA: m/z = 573.1 (M+H)
I - 207	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.85 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H),	FA: m/z = 571.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 7 5】

	1. 9 5 - 1. 8 7 (m, 1 H), 1. 4 8 - 1. 4 0 (m, 1 H)。		
I - 9 0 a	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 4 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 7. 5 2 (s, 1 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7. 3 8 - 7. 2 8 (m, 3 H), 5. 5 0 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 1 1 (m, 3 H), 3. 4 1 (s, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 0 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 2 0 - 2. 1 0 (m, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 4 6 - 1. 3 7 (m, 1 H)。	F A : m/z = 5 8 7. 1 (M + H)	10
I - 9 0 b	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 5 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 7. 5 1 (s, 1 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7. 3 9 - 7. 2 6 (m, 3 H), 5. 5 0 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 4 (m, 1 H), 4. 2 5 - 4. 1 1 (m, 3 H), 3. 4 1 (s, 3 H), 2. 5 3 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 0 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 1 0 (m, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 6 (m, 1 H), 1. 4 5 - 1. 3 7 (m, 1 H)。	F A : m/z = 5 8 7. 1 (M + H)	20
I - 9 0	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 5 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 7. 5 1 (s, 1 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7. 3 7 - 7. 2 5 (m, 3 H), 5. 4 9 (s, 1 H), 4. 8 2 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 2 3 - 4. 0 9 (m, 3 H), 3. 4 0 (s, 3 H), 2. 5 3 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 0 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 9 (m, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 5 (m, 1 H)。	F A : m/z = 5 8 7. 1 (M + H)	30
I - 1 1 a	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 6 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 4 7 (s, 1 H), 7. 4 1 (s, 1 H), 7. 3 5 - 7. 3 0 (m, 1 H), 7. 3 0 - 7. 2 2 (m, 2 H), 5. 8 8 (s, 1 H), 4. 8 1 - 4. 7 2 (m, 1 H), 4. 2 3 - 4. 1 2 (m	F A : m/z = 5 5 3. 1 (M + H)	40

【表 7 3 - 7 6】

	, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.30 - 2.22 (m, 1 H), 2.18 - 2.11 (m, 1 H), 1.93 - 1.87 (m, 1 H), 1.45 - 1.37 (m, 1 H)。	
I - 11 b	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1 H), 8.56 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.37 - 7.20 (m, 3 H), 5.89 (s, 1 H), 4.81 - 4.73 (m, 1 H), 4.23 - 4.09 (m, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.51 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 - 2.22 (m, 1 H), 2.18 - 2.10 (m, 1 H), 1.93 - 1.85 (m, 1 H), 1.44 - 1.37 (m, 1 H)。	FA : m/z = 553.1 (M+H)
I - 11	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.34 - 7.23 (m, 3 H), 5.87 (s, 1 H), 4.81 - 4.74 (m, 1 H), 4.33 - 4.08 (m, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.34 - 2.20 (m, 1 H), 2.19 - 2.06 (m, 1 H), 1.94 - 1.82 (m, 1 H), 1.75 - 1.56 (m, 1 H), 1.54 - 1.34 (m, 2 H)。	FA : m/z = 553.1 (M+H)
I - 100	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.35 - 7.27 (m, 3 H), 7.22 (dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 4.81 - 4.69 (m, 1 H), 4.25 - 4.13 (m, 3 H), 2.52 - 2.45 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.30 - 2.21 (m, 1 H), 2.19 - 2.09 (m, 1 H), 1.94 - 1.85 (m, 1 H), 1.45 - 1.37 (m, 1 H)。	FA : m/z = 549.1 (M+H)
I - 102 a	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.5	FA : m/z = 587.1 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 7 7】

	1 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H)。	M + H)	10
I - 102 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 3H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.94 - 1.90 (m, 1H), 1.48 - 1.42 (m, 1H)。	FA : m/z = 587.1 (M + H)	20
I - 102	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H)。	FA : m/z = 587.1 (M + H)	30
I - 9	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 1H)。	FA : m/z = 573.0 (M + H)	40

【表 7 3 - 7 8】

I - 1 6 8	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 4H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 1H)。	F A : m/z = 550.1 (M+H)
I - 4 1	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 5.19 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H)。	F A : m/z = 593.4 (M+H)
I - 1 8 1	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.00 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 9.8, 6.0 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (dt, J = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (ddd, J = 12.5, 7.6, 4.4 Hz, 1H), 1.90	F A : m/z = 587.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 7 9】

	(d t, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 1.43 (d t, J = 12.9, 9.1 Hz, 1H)。	
I - 203	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.18 (t d, J = 10.7, 10.3, 5.8 Hz, 3H), 2.50 (d t, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (d t, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 1.44 (d t, J = 12.8, 9.0 Hz, 1H)。	FA : m/z = 607.1 (M+H)
I - 143	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d d d, J = 8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d d d, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 4.80 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.26 (t q, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.15 (d d d, J = 12.4, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.43 (d t, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)。	FA : m/z = 555.0 (M+H)
I - 28	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.73 (d d, J = 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 4.77 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 4.17 (d d d t, J = 15.9, 9.7, 7.1, 3.5 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.52 - 2	FA : m/z = 571.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 8 0】

	. 4 3 (m, 1 H), 2. 2 4 (d t, J = 1 3 . 4, 6. 7 H z, 1 H), 2. 1 3 (d d t, J = 1 2. 5, 8. 5, 4. 6 H z, 1 H), 1 . 9 3 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 5 6 - 1. 4 2 (m, 1 H)。	
I - 2 8 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d 4) δ 8. 6 0 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7 . 7 5 - 7. 7 2 (m, 1 H), 7. 6 0 - 7. 5 5 (m, 3 H), 7. 5 4 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 4 (m, 1 H), 4. 1 5 (t t, J = 9. 8, 5. 2 H z, 3 H), 2. 7 8 (s, 3 H), 2. 4 8 (d t, J = 1 3. 3, 7. 4 H z, 1 H), 2. 2 9 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 2 (d d d, J = 1 2. 4, 7. 6, 4 . 6 H z, 1 H), 1. 9 1 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 1 (d t, J = 1 3. 1, 9. 1 H z, 1 H)。	F A : m / z = 5 7 1. 1 (M + H)
I - 2 8 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d 4) δ 8. 6 0 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7 . 7 5 - 7. 7 3 (m, 1 H), 7. 6 1 - 7. 5 6 (m, 3 H), 7. 5 4 (s, 1 H), 4. 7 7 (q, J = 7. 9 H z, 1 H), 4. 2 4 - 4 . 1 3 (m, 3 H), 2. 7 8 (s, 3 H), 2 . 5 1 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 2 5 (d, J = 5. 9 H z, 1 H), 2. 1 8 - 2. 1 1 (m, 1 H), 1. 9 3 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1 . 4 6 - 1. 3 8 (m, 1 H)。	F A : m / z = 5 7 1. 0 (M + H)
I - 6 8	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d 4) δ 8. 5 6 (d, J = 7. 7 H z, 2 H), 7. 6 9 (d t, J = 8. 7, 2. 4 H z, 2 H), 7. 6 2 - 7. 5 5 (m, 3 H), 7. 5 1 (s, 1 H), 4. 7 6 (p, J = 8. 1 H z, 1 H), 4. 1 6 (d d t d, J = 1 3. 3, 9. 7, 7. 1, 6. 3, 3. 8 H z, 3 H), 2. 7 5 (s, 3 H), 2. 4 6 (d q, J = 1 4. 6, 7. 4 H z, 1 H), 2. 2 9 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 1 2 (d d t, J = 1 2. 3, 8. 2, 4. 4 H z, 1 H), 1. 9 3 - 1. 8	F A : m / z = 5 3 7. 0 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 8 1】

	3 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 1H)。	
I - 137	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 4.77 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 9.8, 5.8 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.5, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.41 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)。	FA : m/z = 522.2 (M+H)
I - 69	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 12.6, 7.8 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 4.77 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (ddd, J = 15.9, 9.7, 7.0, 3.4 Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.47 (dq, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.13 (ddt, J = 12.4, 8.3, 4.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H)。	FA : m/z = 606.0 (M+H)
I - 145	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.17 (qd, J = 9.8, 5.9 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (dt, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (ddd, J = 12.3, 7.5, 4.4	FA : m/z = 589.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 8 2】

	H z, 1 H), 1. 9 0 (d t, J = 1 3. 5, 7. 2 H z, 1 H), 1. 4 2 (d t, J = 1 3. 0, 9. 1 H z, 1 H)。	
I - 6 5	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 9. 0 5 (s, 1 H), 8. 6 0 (d, J = 4. 1 H z, 1 H), 7. 2 7 - 7. 1 3 (m, 2 H), 7. 0 2 (d d, J = 1 3. 8, 5. 9 H z, 3 H), 4. 8 8 (s, 2 H), 4. 3 1 - 4. 0 4 (m, 3 H), 3. 7 5 (s, 2 H), 2. 5 5 - 2. 3 6 (m, 4 H), 2. 3 5 - 2. 2 3 (m, 4 H), 1. 6 9 - 1. 5 1 (m, 1 H)。	F A : m / z = 5 1 9. 2 (M + H)
I - 2 9 2 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 5 9 (s, 1 H), 8. 5 3 (d, J = 1 0. 0 H z, 1 H), 7. 2 5 (s, 1 H), 7. 1 6 (d, J = 4. 0 H z, 2 H), 7. 1 2 - 7. 0 4 (m, 1 H), 6. 7 4 (d, J = 7. 7 H z, 1 H), 5. 2 7 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 6 9 (m, 1 H), 4. 2 9 - 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 3 0 - 3. 2 4 (m, 1 H), 3. 1 8 - 3. 0 0 (m, 2 H), 2. 9 4 - 2. 8 0 (m, 1 H), 2. 6 1 (s, 3 H), 2. 5 4 - 2. 4 1 (m, 1 H), 2. 3 2 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 8 - 2. 0 8 (m, 1 H), 1. 9 6 - 1. 7 9 (m, 1 H), 1. 4 9 - 1. 3 5 (m, 1 H)。	F A : m / z = 5 4 4. 5 (M + H)
I - 2 9 2 b	NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 5 9 (s, 1 H), 8. 5 2 (s, 1 H), 7. 2 5 (s, 1 H), 7. 1 5 (t, J = 6. 4 H z, 2 H), 7. 1 3 - 7. 0 1 (m, 1 H), 6. 7 4 (d, J = 7. 6 H z, 1 H), 5. 2 7 (s, 1 H), 4. 8 4 - 4. 7 1 (m, 1 H), 4. 3 0 - 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 3 1 - 3. 2 2 (m, 1 H), 3. 1 8 - 2. 9 8 (m, 2 H), 2. 9 5 - 2. 7 8 (m, 1 H), 2. 6 1 (s, 3 H), 2. 5 4 - 2. 4 0 (m, 1 H), 2. 3 3 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 8 (m, 1 H), 1. 9 6 - 1. 7 9 (m, 1 H), 1. 4 9 - 1. 3 4 (m, 1 H)。LCMS :	F A : m / z = 5 4 4. 5 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 8 3】

	(F A) M+1 5 4 4. 5	
I - 2 4 7 a	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 6 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 7. 3 7 - 7. 2 5 (m, 2 H), 7. 1 6 - 7. 0 6 (m, 1 H), 6. 8 6 (s, 1 H), 5. 2 6 (s, 1 H), 4. 6 1 - 4. 5 0 (m, 1 H), 4. 2 6 - 4. 1 3 (m, 2 H), 4. 0 2 - 3. 8 3 (m, 2 H), 3. 1 8 - 2. 9 5 (m, 2 H), 2. 9 0 - 2. 7 8 (m, 1 H), 2. 6 2 (s, 3 H), 2. 5 4 - 2. 4 2 (m, 1 H), 2. 4 2 - 2. 3 1 (m, 1 H), 1. 4 4 - 1. 2 7 (m, 2 H)。	F A : m/z = 6 4 0. 4 (M+H)
I - 2 4 7 b	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 0 - 8. 6 2 (m, 1 H), 8. 5 9 - 8. 5 0 (m, 1 H), 7. 3 6 - 7. 2 6 (m, 2 H), 7. 1 1 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 6. 8 6 (d, J = 1. 2 H z, 1 H), 5. 2 6 (s, 1 H), 4. 6 2 - 4. 4 9 (m, 1 H), 4. 2 7 - 4. 1 3 (m, 2 H), 4. 0 0 - 3. 8 5 (m, 2 H), 3. 1 8 - 2. 9 5 (m, 2 H), 2. 9 0 - 2. 7 7 (m, 1 H), 2. 6 1 (s, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 2 (m, 1 H), 2. 4 2 - 2. 2 9 (m, 1 H), 1. 4 1 - 1. 2 6 (m, 2 H)。	F A : m/z = 6 4 0. 4 (M+H)
I - 2 4 8 a	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 5 3 (s, 1 H), 7. 3 7 - 7. 2 4 (m, 2 H), 7. 1 5 - 7. 0 5 (m, 1 H), 6. 8 6 (s, 1 H), 5. 2 3 (s, 1 H), 4. 8 4 - 4. 7 1 (m, 1 H), 4. 2 9 - 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 3 1 - 3. 2 4 (m, 1 H), 3. 1 7 - 2. 9 1 (m, 2 H), 2. 8 8 - 2. 7 4 (m, 1 H), 2. 6 1 (s, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 1 (m, 1 H), 2. 3 4 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 8 (m, 1 H), 1. 9 5 - 1. 8 1 (m, 1 H), 1. 5 1 - 1. 3 3 (m, 1 H)。	F A : m/z = 6 2 4. 1 (M+H)
I - 2 4 8 b	$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 5 3 (s, 1 H), 7. 3	F A : m/z = 6 2 4. 1 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 8 4】

	7 - 7. 2 4 (m, 2 H), 7. 1 7 - 7. 0 7 (m, 1 H), 6. 8 6 (s, 1 H), 5. 2 4 (s, 1 H), 4. 8 4 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 2 9 - 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 3 0 - 3. 2 3 (m, 1 H), 3. 1 6 - 2. 9 2 (m, 2 H), 2. 8 6 - 2. 7 5 (m, 1 H), 2. 6 1 (s, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 1 (m, 1 H), 2. 3 4 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 9 (m, 1 H), 1. 9 6 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 9 - 1. 3 3 (m, 1 H)。	M + H)	10
I - 2 6 1 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 2 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 7. 8 0 (d, J = 0. 9 H z, 1 H), 7. 5 8 (d, J = 1. 3 H z, 1 H), 7. 2 5 - 7. 1 8 (m, 2 H), 6. 9 1 (s, 1 H), 5. 9 0 (s, 1 H), 4. 8 8 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 2 7 - 4. 0 8 (m, 4 H), 3. 9 7 - 3. 8 6 (m, 1 H), 3. 0 9 - 2. 9 5 (m, 1 H), 2. 9 0 - 2. 7 9 (m, 1 H), 2. 5 8 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 4 - 2. 2 2 (m, 1 H), 2. 2 2 - 2. 1 1 (m, 1 H), 1. 9 8 - 1. 8 7 (m, 1 H), 1. 5 0 - 1. 3 6 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 6 5. 3 (M + H)	20
I - 2 6 1 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 1 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7. 7 9 (s, 1 H), 7. 5 6 (d, J = 1. 0 H z, 1 H), 7. 2 4 - 7. 1 5 (m, 2 H), 6. 8 9 (s, 1 H), 5. 8 7 (s, 1 H), 4. 8 6 - 4. 7 2 (m, 1 H), 4. 2 7 - 4. 0 4 (m, 4 H), 3. 9 8 - 3. 8 4 (m, 1 H), 3. 1 2 - 2. 9 4 (m, 1 H), 2. 8 9 - 2. 7 6 (m, 1 H), 2. 5 7 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 6 - 2. 2 2 (m, 1 H), 2. 2 0 - 2. 0 9 (m, 1 H), 1. 9 8 - 1. 8 1 (m, 1 H), 1. 5 0 - 1. 3 7 (m, 1 H)。	F A : m / z = 5 6 5. 3 (M + H)	30
I - 2 6 3 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 5 3 (s, 1 H), 7. 2	F A : m / z = 5 7 8. 4 (	40

【表 7 3 - 8 5】

	9 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 3H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H)。	M + H)	10
l - 263 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 3.41 - 3.24 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 1H)。	F A : m/z = 578.4 (M + H)	20
l - 306	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 1H)。	F A : m/z = 592.4 (M + H)	30
l - 322	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.55 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.2 Hz,	F A : m/z = 564.1 (M + H)	40

【表 7 3 - 8 6】

	1H), 7.55 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.46 (m, 4H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H)。		10
I - 2 6 1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.34 (m, 1H)。	FA : m/z = 565.3 (M+H)	20
I - 1 4 9	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 1H), 4.28 - 4.07 (m, 3H), 2.57 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 1H)。	FA : m/z = 609.3 (M+H)	30
I - 6 3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.	FA : m/z = 603.3 (M+H)	40

【表 7 3 - 8 7】

	5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.58 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.48 - 1.31 (m, 1H)。		
I - 240	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 3H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H),	FA : m/z = 457.3 (M+H)	10
I - 142	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 4H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 2.60 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H)。	FA : m/z = 553.3 (M+H)	20
I - 229	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H)。	FA : m/z = 441.0 (M+H)	30
I - 85	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (	FA : m/z = 569.2 (M+H)	40

【表 7 3 - 8 8】

	s, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H)。	
I - 86	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 - 7.67 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 3H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H)。	FA: m/z = 573.1 (M+H)
I - 40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 1H)。	FA: m/z = 591.1 (M+H)
I - 48	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.52 - 1.33 (m, 1H)。	FA: m/z = 591.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 8 9】

	H)。	
I - 1 3 6	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.15 (s, 2H), 5.08 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 3H), 3.10 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.64 - 2.42 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 1H)。	FA : m/z = 553.5 (M+H)
I - 1 6 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 3H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 1H)。	FA : m/z = 618.9 (M+H)
I - 1 6 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.07 (m, 3H), 2.59 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 1H)。	FA : m/z = 618.9 (M+H)
I - 1 3 8	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (	FA : m/z = 552.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 9 0】

	d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 7.9$, 1.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.29 - 4.11 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H),		10
I - 183	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (td, $J = 8.2$, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.4$, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.83 (td, $J = 7.4$, 1.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 1H)。	FA: $m/z = 533.2$ (M+H)	20
I - 83	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 3H), 3.40 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.58 - 1.35 (m, 1H)。	FA: $m/z = 564.2$ (M+H)	30
I - 114	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (d, $J = 24.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.59	FA: $m/z = 528.1$ (	40

【表 7 3 - 9 1】

	(d d, J = 11.2, 4.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d d, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.51 (d d, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 1H)。	M + H)	10
I - 108	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.42 (m, 2H), 7.59 (d d, J = 42.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d d, J = 18.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H)。	FA : m/z = 503.2 (M + H)	20
I - 196		FA : m/z = 495.0 (M + H)	30
I - 66	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H)。	FA : m/z = 513.0 (M + H)	40

【表 7 3 - 9 2】

I - 1 4 6	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 - 8.55 (m, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.10 (m, 4H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.51 - 1.35 (m, 1H)。	FA : m/z = 537.3 (M+H)	10
I - 1 1 9	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 1H)。	FA : m/z = 547.1 (M+H)	20
I - 4 3	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.41 (br, 2H), 4.87 - 4.68 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 1H)。	FA : m/z = 523.2 (M+H)	30
I - 2 5 3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 - 8.10 (m, 1H), 7.64 (d,	FA : m/z = 599.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 9 3】

	J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (br s, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H)		10
I - 2 5 3 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.48 (dt, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 599.1 (M+H)	20 30
I - 2 5 3 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.48 (dt, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.88 (	FA: m/z = 599.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 9 4】

	dt, $J = 13.6, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.39 (dt, $J = 12.9, 9.2 \text{ Hz}$, 1H)	
I - 2 9 1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 3H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H)	FA: $m/z = 560.2$ (M+H)
I - 2 9 1 a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 - 7.37 (br s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.93 (ddd, $J = 11.7, 7.5, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.25 (dt, $J = 12.7, 9.3 \text{ Hz}$, 1H)	FA: $m/z = 560.2$ (M+H)
I - 2 9 1 b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.50	FA: $m/z = 560.2$ (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 9 5】

	(d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 - 7.40 (br s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (ddd, $J = 11.6, 8.9, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.92 (ddd, $J = 12.1, 7.5, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.24 (dt, $J = 12.7, 9.3 \text{ Hz}$, 1H)		10
I - 3 1 7	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H)	FA: $m/z = 579.1$ (M+H)	20 30
I - 3 0 7	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H)	FA: $m/z = 578.4$ (M+H)	40

【表 7 3 - 9 6】

	H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 1H)	
I - 307 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (br s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.96 (ddd, J = 12.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H)	FA : m/z = 578.4 (M + H)
I - 307 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (br s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1	FA : m/z = 578.4 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 9 7】

	. 73 (d t, J = 13. 3, 6. 9 Hz, 1 H), 1. 27 (d t, J = 12. 3, 9. 1 Hz, 1 H)	
I - 2 7 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 68 (s, 1H), 8. 64 (s, 1H), 8. 28 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 73 (s, 1H), 7. 67 (s, 1H), 7. 44 - 7. 40 (b r s, 2H), 7. 24 - 7. 14 (m, 2H), 6. 87 (s, 1H), 5. 16 (s, 1H), 4. 91 - 4. 86 (m, 1H), 4. 77 - 4. 63 (m, 1H), 4. 13 - 4. 05 (m, 1H), 4. 00 - 3. 90 (m, 2H), 3. 06 - 2. 98 (m, 1H), 2. 93 - 2. 65 (m, 4H), 2. 37 - 2. 27 (m, 1H), 2. 16 - 2. 06 (m, 1H), 2. 01 - 1. 91 (m, 1H), 1. 83 - 1. 70 (m, 1H), 1. 32 - 1. 26 (m, 1H)	FA : m/z = 564.4 (M+H)
I - 2 7 4 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 68 (s, 1H), 8. 64 (s, 1H), 8. 27 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 72 (s, 1H), 7. 67 (d, J = 1. 1 Hz, 1H), 7. 48 - 7. 12 (m, 4H), 6. 87 (d, J = 1. 6 Hz, 1H), 5. 14 (s, 1H), 4. 88 (d, J = 4. 2 Hz, 1H), 4. 77 - 4. 63 (m, 1H), 4. 09 (d d, J = 9. 8, 6. 0 Hz, 1H), 4. 02 - 3. 89 (m, 2H), 3. 11 - 2. 94 (m, 2H), 2. 93 - 2. 64 (m, 3H), 2. 37 - 2. 27 (m, 1H), 2. 17 - 2. 08 (m, 1H), 1. 94 (d d d, J = 11. 8, 7. 4, 3. 7 Hz, 1H), 1. 82 - 1. 70 (m, 1H), 1. 28 (d t, J = 12. 7, 9. 2 Hz, 1H)	FA : m/z = 564.4 (M+H)
I - 2 7 4 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 68 (s, 1H), 8. 64 (s, 1H), 8. 27 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 72 (s, 1H), 7. 67 (d, J = 1. 2 Hz, 1H), 7. 54 - 7. 08 (m, 4H), 6. 8	FA : m/z = 564.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 9 8】

	7 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.65 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.96 (ddd, J = 11.7, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)		10
I - 3 3 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (br s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 - 1.19 (m, 1H)	FA : m/z = 664.4 (M+H)	20
I - 3 1 1 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m	FA : m/z = 612.3 (M+H)	30 40

	, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.89 (ddd, J = 11.9, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 1H)	
I – 311a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.94 (ddd, J = 11.7, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 1H)	FA : m/z = 612.3 (M+H)
I – 255b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.33 – 1.17 (m, 1H)	FA : m/z = 598.3 (M+H)
I – 255a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8	FA : m/z = 598.2 (

20

30

40

【表 7 3 - 1 0 0】

	. 1 6 (d, J = 7. 4 H z, 1 H), 7. 4 7 - 7. 3 5 (m, 3 H), 7. 2 5 - 7. 1 4 (m, 2 H), 6. 6 8 (s, 1 H), 5. 1 7 (s, 1 H), 4. 8 7 (d, J = 4. 5 H z, 1 H), 4. 7 4 - 4. 6 0 (m, 1 H), 4. 0 7 (dd, J = 9. 5, 5. 8 H z, 1 H), 4. 0 0 - 3. 8 8 (m, 2 H), 3. 2 3 - 3. 0 2 (m, 2 H), 2. 9 8 - 2. 8 2 (m, 2 H), 2. 7 5 - 2. 6 4 (m, 1 H), 2. 3 5 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 1 0 (s, 1 H), 1. 9 4 (s, 1 H), 1. 8 2 - 1. 6 9 (m, 1 H), 1. 3 1 - 1. 1 6 (m, 1 H)	M + H)	10
I - 3 4 9	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 7 1 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7. 6 3 (s, 1 H), 7. 5 3 (s, 1 H), 7. 2 5 (d, J = 8. 1 H z, 1 H), 7. 1 7 (dd, J = 8. 1, 1. 6 H z, 1 H), 6. 9 8 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 5 1 (t, J = 8. 0 H z, 1 H), 4. 2 3 - 4. 1 2 (m, 3 H), 3. 0 8 - 2. 8 6 (m, 2 H), 2. 6 7 - 2. 4 5 (m, 2 H), 2. 3 2 - 2. 0 7 (m, 3 H), 1. 9 6 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 7 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 4 9. 0 (M + H)	20
I - 3 4 9 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 7 1 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7. 6 3 (d, J = 1. 0 H z, 1 H), 7. 5 3 (d, J = 1. 3 H z, 1 H), 7. 2 5 (d, J = 8. 0 H z, 1 H), 7. 1 7 (dd, J = 8. 1, 1. 5 H z, 1 H), 6. 9 8 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 5 1 (t, J = 8. 0 H z, 1 H), 4. 2 3 - 4. 1 2 (m, 3 H), 3. 0 8 - 2. 8 7 (m, 2 H), 2. 6 5 - 2. 4 5 (m, 2 H), 2. 3 2 - 2. 1 0 (m, 3 H), 1. 9 5 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 6 (m, 1 H)。	F A : m / z = 5 4 9. 2 (M + H)	30
I - 3 4 9 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 7 0 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7	F A : m / z = 5 4 8. 9 (	40

【表 7 3 - 1 0 1】

	. 63 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.51 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.08 - 2.85 (m, 2H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 2.32 - 2.09 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H)	M + H)	10
I - 300 a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 4H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 4H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H)	FA : $m/z = 580.4$ (M + H)	20
I - 300 b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 4H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 4H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H)	FA : $m/z = 580.4$ (M + H)	30
I - 268	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 2H), 8.26 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H)	FA : $m/z = 611.1$ (M + H)	40

【表 7 3 - 1 0 2】

	), 4.14 - 3.91 (m, 4H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)	
I - 268 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 4H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)	FA: m/z = 611.2 (M+H)
I - 268 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 4H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H)	FA: m/z = 611.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 0 3】

	H)		
I - 2 8 6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H)	FA : m/z = 582.1 (M+H)	10
I - 2 8 6 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 1H)	FA : m/z = 580.1 (M+H)	20 30
I - 2 8 6 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 3H)	FA : m/z = 580.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 0 4】

	), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	
I - 297	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.31 - 1.17 (m, 1H)	FA: m/z = 614.1 (M+1)
I - 297 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 614.1 (M+H)
I - 297 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94	FA: m/z = 615.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 0 5】

	(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 3.88 (m, 5H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)		10
I - 3 0 3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 597.1 (M+H)	20
I - 3 4 1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.87 - 2.65 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.0	FA : m/z = 575.3 (M+H)	30 40

【表 7 3 - 1 0 6】

	8 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 1H)	
I - 339	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.72 - 4.53 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.76 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 576.3 (M + H)
I - 339 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.31 - 1.17 (m, 1H)	FA : m/z = 576.3 (M + H)
I - 339	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d	FA : m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 0 7】

b	δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 1H)	= 576.3 (M+H)
I - 7 9	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 4.88 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.6, 9.2 Hz, 1H)	FA: m/z = 507.2 (M+H)
I - 8 7	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40	FA: m/z = 489.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 0 8】

	- 7. 2 2 (m, 6 H), 6. 4 9 (d, J = 3. 6 H z, 1 H), 4. 8 7 (d, J = 6. 0 H z, 1 H), 4. 7 2 (d, J = 4. 9 H z, 1 H), 4. 4 8 - 4. 3 6 (m, 1 H), 4. 1 5 (s, 2 H), 4. 0 6 (d d, J = 9. 7, 6. 1 H z, 1 H), 3. 9 6 (d d, J = 9. 7, 6. 7 H z, 1 H), 3. 7 6 (d d, J = 12. 8, 5. 8 H z, 1 H), 3. 6 9 (d d, J = 9. 7, 4. 8 H z, 1 H), 2. 3 5 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 2 3 - 2. 1 1 (m, 1 H), 1. 1 2 (d t, J = 12. 9, 8. 8 H z, 1 H)		10
I - 2 3 6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 8 6 (s, 1 H), 8. 7 9 (d, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 9 5 - 7. 8 3 (m, 2 H), 7. 6 4 (d, J = 3. 8 H z, 1 H), 7. 5 9 - 7. 5 0 (m, 2 H), 7. 5 0 - 7. 4 1 (m, 3 H), 7. 3 3 (d, J = 3. 8 H z, 1 H), 4. 9 1 (d, J = 6. 1 H z, 1 H), 4. 7 8 (d, J = 4. 6 H z, 1 H), 4. 4 8 - 4. 3 5 (m, 1 H), 4. 0 6 (d d, J = 9. 7, 6. 3 H z, 1 H), 3. 9 7 (d d, J = 9. 7, 6. 5 H z, 1 H), 3. 8 3 (d d, J = 13. 2, 5. 9 H z, 1 H), 3. 7 2 (d d, J = 8. 9, 4. 5 H z, 1 H), 2. 3 5 - 2. 1 3 (m, 2 H), 1. 1 8 (d t, J = 12. 1, 8. 8 H z, 1 H)	FA: m/z = 508.9 (M+H)	20 30
I - 1 5 8	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9. 2 1 (s, 1 H), 8. 6 2 (s, 1 H), 7. 9 6 (d d, J = 7. 7, 1. 7 H z, 1 H), 7. 6 2 - 7. 5 2 (m, 2 H), 7. 5 1 - 7. 3 8 (m, 2 H), 7. 3 6 (d, J = 3. 8 H z,	FA: m/z = 509.4 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 0 9】

	1 H), 4.60 (td, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 1.40 (dt, J = 13.3, 8.6 Hz, 1H)	
I - 134	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 1.40 (dt, J = 13.3, 8.6 Hz, 1H)	FA: m/z = 475.4 (M+H)
I - 150	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 0.82 - 0.76 (m, 2H), 0.67 - 0.60 (m, 2H)	FA: m/z = 527.1 (M+H)
I - 144	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 10H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.30 -	FA: m/z = 579.4 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 1 0】

	2. 0 8 (m, 2 H), 1. 9 3 - 1. 8 1 (m, 1 H), 1. 4 6 - 1. 3 4 (m, 1 H)		
I - 2 1 8	^1H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 6 (s, 1 H), 8. 6 0 (s, 1 H), 7. 6 1 (s, 1 H), 4. 8 6 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 4 6 (s, 2 H), 4. 2 4 - 4. 1 2 (m, 3 H), 3. 4 0 (s, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 6 (m, 1 H), 2. 3 2 - 2. 1 0 (m, 2 H), 1. 9 6 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 4 8 - 1. 3 8 (m, 1 H)	F A : m/z = 4 7 9. 1 (M + H)	10
I - 1 7 2	^1H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 3 (s, 1 H), 8. 6 0 (s, 1 H), 7. 5 6 (s, 1 H), 4. 8 8 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 5 3 (d, J = 7. 6 H z, 1 H), 4. 2 4 - 4. 1 1 (m, 3 H), 2. 5 7 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 3 - 2. 1 0 (m, 2 H), 2. 0 6 - 1. 8 6 (m, 2 H), 1. 8 3 - 1. 5 6 (m, 4 H), 1. 4 9 - 1. 3 7 (m, 2 H), 1. 3 3 - 0. 9 6 (m, 5 H)	F A : m/z = 5 4 5. 1 (M + H)	20
I - 2 2 6	^1H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 6 (s, 1 H), 8. 6 1 (s, 1 H), 7. 6 4 (s, 1 H), 4. 9 9 (q, J = 6. 6 H z, 2 H), 4. 8 6 - 4. 7 6 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 1 2 (m, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 6 (m, 1 H), 2. 3 2 - 2. 1 1 (m, 2 H), 1. 9 5 - 1. 8 6 (m, 1 H), 1. 4 8 - 1. 3 8 (m, 4 H)	F A : m/z = 4 7 7. 1 (M + H)	30
I - 2 4 2	^1H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 8 2 (s, 1 H), 8. 6 2 (s, 1 H), 7. 9 5 (s, 1 H), 4. 8 7 - 4. 7 7 (m, 1 H), 4. 2 5 - 4. 1 2 (m, 3 H), 2. 6 2 (s, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3	F A : m/z = 4 7 5. 1 (M + H)	40

【表 7 3 - 1 1 1】

	2 - 2. 1 1 (m, 2 H), 1. 9 6 - 1. 8 6 (m, 1 H), 1. 5 0 - 1. 3 9 (m, 1 H)	
I - 2 1 5	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 8 1 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 7. 9 1 - 7. 8 4 (m, 2 H), 7. 7 4 - 7. 6 5 (m, 2 H), 7. 6 0 - 7. 5 2 (m, 2 H), 4. 8 7 - 4. 7 6 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 1 2 (m, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 3 - 2. 1 0 (m, 2 H), 1. 9 8 - 1. 8 6 (m, 1 H), 1. 5 2 - 1. 3 9 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 3 7. 4 (M + H)
I - 5 6	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 7 (s, 1 H), 8. 5 8 (s, 1 H), 7. 5 6 (s, 1 H), 7. 4 3 - 7. 2 3 (m, 5 H), 5. 9 3 (s, 1 H), 4. 8 7 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 2 5 - 4. 0 9 (m, 3 H), 2. 5 7 - 2. 4 2 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 0 9 (m, 2 H), 1. 9 5 - 1. 8 2 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 5 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 3 9. 0 (M + H)
I - 2 1 1	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 7 (s, 1 H), 8. 6 1 (s, 1 H), 7. 6 4 (s, 1 H), 4. 8 7 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 5 9 (s, 2 H), 4. 2 4 - 4. 1 2 (m, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 2 - 2. 1 1 (m, 2 H), 1. 9 6 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 4 9 - 1. 3 7 (m, 1 H)	F A : m / z = 4 6 3. 2 (M + H)
I - 2 2 8	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 8 (s, 1 H), 8. 6 0 (s, 1 H), 7. 8 1 (s, 1 H), 7. 6 9 (s, 1 H), 4. 8 6 - 4. 7 6 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 1 2 (m, 3 H), 3. 7 1 (s, 2 H), 2. 9 3 (t, J	F A : m / z = 5 1 8. 1 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 1 2】

	= 1 3 . 1 H z , 2 H) , 2 . 7 9 (t , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 2 . 5 8 - 2 . 4 7 (m , 1 H) , 2 . 3 6 - 2 . 1 1 (m , 4 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 4 9 - 1 . 3 9 (m , 1 H)	
I - 2 2 4	¹ H NMR (4 0 0 M H z , M e O D) δ 8 . 7 8 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 4 . 8 6 - 4 . 7 6 (m , 1 H) , 4 . 2 4 - 4 . 1 2 (m , 3 H) , 3 . 6 6 (s , 2 H) , 2 . 6 5 (t , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 5 7 - 2 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 3 4 - 2 . 1 2 (m , 2 H) , 1 . 9 6 - 1 . 7 1 (m , 6 H) , 1 . 5 0 - 1 . 3 7 (m , 1 H)	F A : m / z = 5 3 2 . 2 (M + H)
I - 1 1 7 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z , M e O D) δ 8 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 1 5 (m , 4 H) , 4 . 8 4 - 4 . 7 3 (m , 1 H) , 4 . 2 9 - 4 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 5 4 - 2 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 3 2 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 4 (m , 1 H) , 1 . 6 5 (d , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 1 . 4 7 - 1 . 3 5 (m , 1 H)	F A : m / z = 5 3 9 . 1 (M + H)
I - 1 1 7 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z , M e O D) δ 8 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 1 5 (m , 4 H) , 4 . 8 4 - 4 . 7 2 (m , 1 H) , 4 . 3 0 - 4 . 0 9 (m , 4 H) , 2 . 5 5 - 2 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 3 1 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 3 (m , 1 H) , 1 . 6 5 (d , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 1 . 4 8 - 1 . 3 5 (m , 1 H)	F A : m / z = 5 4 0 . 1 (M + H)
I - 1 1 7	¹ H NMR (4 0 0 M H z , M e O D) δ	F A : m / z

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 1 3】

	8. 6 4 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 6 8 (s, 1 H), 7. 4 9 (s, 1 H), 7. 3 3 - 7. 1 5 (m, 4 H), 4. 8 4 - 4. 7 2 (m, 1 H), 4. 3 0 - 4. 0 6 (m, 4 H), 2. 5 4 - 2. 4 3 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 0 9 (m, 2 H), 1. 9 5 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 6 5 (d, J = 7. 2 H z, 3 H), 1. 4 7 - 1. 3 5 (m, 1 H)	= 5 3 7. 4 (M + H)	10
I - 1 0 6 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 2 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 6 4 (s, 1 H), 7. 4 6 (s, 1 H), 7. 3 6 - 7. 0 8 (m, 5 H), 4. 8 3 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 2 7 - 4. 1 0 (m, 4 H), 2. 5 4 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 0 9 (m, 2 H), 1. 9 5 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 6 5 (d, J = 7. 2 H z, 3 H), 1. 4 7 - 1. 3 6 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 0 3. 1 (M + H)	20
I - 1 0 6 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 2 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 6 4 (s, 1 H), 7. 4 6 (d, J = 1. 2 H z, 1 H), 7. 3 4 - 7. 1 5 (m, 5 H), 4. 8 5 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 2 8 - 4. 1 1 (m, 4 H), 2. 5 6 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 1 0 (m, 2 H), 1. 9 4 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 6 5 (d, J = 7. 2 H z, 3 H), 1. 4 9 - 1. 3 6 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 0 3. 4 (M + H)	30
I - 1 0 6	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 2 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 6 4 (s, 1 H), 7. 4 6 (s, 1 H), 7. 3 4 - 7. 1 6 (m, 5 H), 4. 8 4 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 2 8 - 4. 1 0 (m, 4 H), 2. 5	F A : m / z = 5 0 3. 3 (M + H)	40

【表 7 3 - 1 1 4】

	4 - 2. 4 3 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 0 9 (m, 2 H), 1. 9 4 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 6 5 (d, J = 7. 2 H z, 3 H), 1. 4 7 - 1. 3 5 (m, 1 H)	
I - 5 9	¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 6 8 (s, 1 H), 8. 6 4 (s, 1 H), 8. 2 6 (d, J = 7. 4 H z, 1 H), 7. 8 2 (s, 1 H), 7. 7 0 (s, 1 H), 7. 5 1 (s, 1 H), 7. 4 7 - 7. 3 5 (m, 3 H), 7. 3 3 - 7. 2 1 (m, 2 H), 4. 8 8 (d, J = 4. 5 H z, 1 H), 4. 7 8 - 4. 6 3 (m, 1 H), 4. 0 9 (d d, J = 9. 6, 6. 1 H z, 1 H), 4. 0 3 - 3. 8 8 (m, 4 H), 2. 3 6 - 2. 2 5 (m, 1 H), 2. 1 6 - 2. 0 5 (m, 1 H), 2. 0 1 - 1. 9 0 (m, 1 H), 1. 8 2 - 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 3 3 - 1. 1 9 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 6 9. 1 (M + H)
I - 5 2	¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 6 5 (s, 1 H), 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 2 2 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 7. 6 1 (s, 1 H), 7. 4 7 - 7. 4 1 (m, 3 H), 7. 4 1 - 7. 3 6 (m, 1 H), 7. 2 9 - 7. 2 0 (m, 2 H), 4. 8 9 (d, J = 4. 5 H z, 1 H), 4. 7 4 - 4. 6 3 (m, 1 H), 4. 1 2 - 4. 0 5 (m, 1 H), 3. 9 9 - 3. 9 0 (m, 4 H), 2. 4 5 (s, 3 H), 2. 2 9 (d d, J = 13. 4, 7. 3 H z, 1 H), 2. 1 5 - 2. 0 5 (m, 1 H), 1. 9 9 - 1. 9 1 (m, 1 H), 1. 8 0 - 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 2 6 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 8 2. 9 (M + H)
I - 2 0 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 6 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 7. 8 2 (s, 1 H), 7. 5 9 (	F A : m / z = 5 7 9. 4 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 1 5】

	s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.20 (tt, J = 15.9, 7.8 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 3H), 1.42 (dt, J = 12.6, 9.2 Hz, 1H)		10
I - 20 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 4.69 (dq, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (dt, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.36 - 1.19 (m, 2H)	FA: m/z = 579.4 (M+H)	20 30
I - 49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz,	FA: m/z = 619.2 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 1 6】

	1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.50 - 7.41 (m, 3 H), 7.41 - 7.28 (m, 3 H), 6.15 (s, 1 H), 4.90 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.80 - 4.67 (m, 1 H), 4.59 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1 H), 4.01 - 3.92 (m, 2 H), 3.47 - 3.35 (m, 2 H), 2.66 - 2.56 (m, 1 H), 2.45 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 2.37 - 2.27 (m, 1 H), 2.19 - 2.07 (m, 1 H), 2.02 - 1.92 (m, 1 H), 1.84 - 1.74 (m, 1 H), 1.44 - 1.35 (m, 1 H)		10
I - 6 7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.49 - 7.33 (m, 5 H), 4.89 (dd, J = 4.5, 0.8 Hz, 1 H), 4.78 - 4.65 (m, 1 H), 4.66 - 4.53 (m, 2 H), 4.13 - 4.04 (m, 1 H), 4.01 - 3.90 (m, 2 H), 3.44 - 3.34 (m, 1 H), 3.21 - 3.10 (m, 1 H), 2.37 - 2.25 (m, 1 H), 2.17 - 2.05 (m, 1 H), 2.00 - 1.90 (m, 1 H), 1.83 - 1.72 (m, 1 H), 1.34 - 1.21 (m, 1 H)	FA: m/z = 601.2 (M+H)	20 30
I - 8 9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.49 - 7.39 (b r s,	FA: m/z = 542.9 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 1 7】

	2 H), 7.39 - 7.31 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.76 - 4.61 (m, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1 H), 3.99 - 3.88 (m, 4 H), 2.32 - 2.23 (m, 1 H), 2.15 - 2.04 (m, 1 H), 1.98 - 1.87 (m, 1 H), 1.81 - 1.69 (m, 1 H), 1.32 - 1.19 (m, 1 H)		10
I - 1 1 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 2 H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.48 - 7.38 (br s, 2 H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.01 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.75 - 4.62 (m, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1 H), 3.99 - 3.86 (m, 4 H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.34 - 2.25 (m, 1 H), 2.15 - 2.04 (m, 1 H), 1.98 - 1.89 (m, 1 H), 1.80 - 1.70 (m, 1 H), 1.31 - 1.20 (m, 1 H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)	FA: m/z = 531.1 (M+H)	20 30
I - 4 5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.48 - 7.38 (br s, 2 H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.07 - 6.96 (m, 3 H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.75 - 4	FA: m/z = 517.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 1 8】

	. 6 2 (m, 1 H), 4. 0 8 (d d, J = 9. 7, 6. 1 H z, 1 H), 3. 9 9 - 3. 9 1 (m, 2 H), 3. 8 9 (s, 2 H), 2. 4 6 (s, 3 H), 2. 3 5 - 2. 2 0 (m, 4 H), 2. 1 6 - 2. 0 4 (m, 1 H), 1. 9 8 - 1. 8 9 (m, 1 H), 1. 8 0 - 1. 6 9 (m, 1 H), 1. 3 1 - 1. 2 0 (m, 1 H)		10
I - 1 2 3	¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 6 6 (s, 1 H), 8. 6 4 (s, 1 H), 8. 2 6 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 7. 7 8 (s, 1 H), 7. 6 6 (s, 1 H), 7. 4 9 - 7. 3 8 (b r s, 2 H), 7. 2 1 (t, J = 7. 9 H z, 1 H), 6. 8 8 - 6. 8 0 (m, 2 H), 6. 7 7 (d d, J = 8. 2, 1. 8 H z, 1 H), 4. 8 9 (d, J = 4. 5 H z, 1 H), 4. 7 6 - 4. 6 2 (m, 1 H), 4. 1 3 - 4. 0 3 (m, 1 H), 4. 0 0 - 3. 8 8 (m, 4 H), 3. 7 2 (s, 2 H), 2. 2 9 (d d, J = 12. 9, 7. 7 H z, 1 H), 2. 1 7 - 2. 0 4 (m, 1 H), 2. 0 0 - 1. 8 8 (m, 1 H), 1. 8 2 - 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 3 3 - 1. 1 9 (m, 1 H)	F A : m / z = 5 1 9. 1 (M + H)	20
I - 1 1 5	¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 6 7 (s, 1 H), 8. 6 2 (s, 1 H), 8. 2 7 (d, J = 7. 6 H z, 1 H), 7. 6 3 (d, J = 3. 8 H z, 1 H), 7. 5 4 - 7. 3 9 (b r s, 2 H), 7. 3 9 - 7. 2 9 (m, 4 H), 7. 2 9 - 7. 2 2 (m, 1 H), 7. 0 8 (d, J = 3. 8 H z, 1 H), 4. 8 6 (d, J = 5. 9 H z, 1 H), 4. 7 9 - 4. 6 2 (b r s, 1 H), 4. 5 0 - 4. 3 7 (m, 1 H), 4. 0 6 (d d, J = 9. 7, 6. 2 H z, 1	F A : m / z = 5 0 5. 4 (M + H)	30 40

【表 7 3 - 1 1 9】

	H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 2.28 (dt, J = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.13 (dt, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H)	
I - 60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (br s, 2H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 1H)	FA: m/z = 503.1 (M+H)
I - 70	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.3	FA: m/z = 513.2 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 0】

	3 - 1. 1 9 (m, 1 H)		
I - 1 0 4	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 5 9 (s, 1 H), 8. 4 7 (s, 1 H), 7. 5 3 (d, J = 1. 3 H z, 1 H), 7. 4 4 (d, J = 1. 3 H z, 1 H), 7. 3 3 (m, 2 H), 7. 0 9 (dd, J = 8. 3, 2. 1 H z, 1 H), 4. 6 9 (s, 1 H), 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 9 2 (s, 2 H), 2. 5 6 (s, 2 H), 2. 3 9 (m, 1 H), 2. 2 5 - 2. 1 1 (m, 1 H), 2. 1 0 - 1. 9 8 (m, 1 H), 1. 8 8 - 1. 6 9 (m, 1 H), 1. 3 2 (m, 1 H)。	FA : m/z = 5 5 7. 2 (M + H)	10
I - 1 6 7	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 8 4 (s, 1 H), 8. 6 2 (s, 1 H), 8. 3 0 (s, 1 H), 8. 0 1 (s, 1 H), 7. 8 2 (s, 1 H), 7. 2 5 - 7. 1 4 (m, 3 H), 7. 1 0 (d, J = 7. 0 H z, 1 H), 4. 8 9 - 4. 7 4 (m, 2 H), 4. 2 9 - 4. 1 2 (m, 4 H), 4. 0 8 (s, 2 H), 3. 9 7 (s, 2 H), 3. 1 5 - 3. 0 9 (m, 2 H), 3. 0 9 - 3. 0 0 (m, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 6 (m, 1 H), 2. 3 4 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 2 1 - 2. 0 9 (m, 1 H), 1. 9 8 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 5 3 - 1. 3 6 (m, 1 H)。	FA : m/z = 5 4 4. 3 (M + H)	20 30
I - 9 1	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 7 7 (s, 1 H), 8. 6 2 (s, 1 H), 7. 9 5 (s, 1 H), 7. 7 6 (s, 1 H), 7. 3 0 (dd, J = 8. 8, 7. 4 H z, 2 H), 7. 0 1 (d, J = 7. 9 H z, 2 H), 6. 9 6 (t, J = 7. 4 H z, 1 H), 5. 1 5 (s, 2 H), 4. 8 3 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 3 5 - 3. 9 9 (m, 4 H),	FA : m/z = 5 0 4. 8 (M + H)	40

【表 7 3 - 1 2 1】

	2. 5 7 - 2. 4 6 (m, 1 H), 2. 3 3 - 2. 2 5 (m, 1 H), 2. 2 2 - 2. 1 1 (m, 1 H), 2. 0 0 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 5 4 - 1. 3 6 (m, 1 H)。	
I - 6 1		$FA : m/z = 540.8 (M+H)$
I - 1 9 3		$FA : m/z = 480.9 (M+H)$
I - 1 5 5		$FA : m/z = 556.8 (M+H)$
I - 1 7 3		$FA : m/z = 510.9 (M+H)$
I - 2 1 0		$FA : m/z = 523.8 (M+H)$
I - 1 8 5		$FA : m/z = 513.9 (M+H)$
I - 1 1 3		$FA : m/z = 554.8 (M+H)$
I - 8 4		$FA : m/z = 540.8 (M+H)$
I - 8 1		$FA : m/z = 534.8 (M+H)$
I - 2 0 4		$FA : m/z = 493.9 (M+H)$
I - 1 9 2		$FA : m/z = 529.3 (M+H)$

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 2】

I - 2 4 1		F A : m / z = 5 7 3 . 3 (M + H)	
I - 2 2 2		F A : m / z = 5 1 8 . 3 (M + H)	
I - 2 1 9		F A : m / z = 4 8 0 . 3 (M + H)	10
I - 1 8 7		F A : m / z = 5 3 0 . 1 (M + H)	
I - 2 2 5		F A : m / z = 5 1 0 . 3 (M + H)	
I - 1 6 8		F A : m / z = 5 5 0 . 1 (M + H)	20
I - 3 2 4	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 4H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 1H)	A A : m / z = 5 5 6 . 2 (M + H)	30
I - 3 1 3	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 4H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.	A A : m / z = 5 7 0 . 2 (M + H)	40

【表 7 3 - 1 2 3】

	9.7 - 2.84 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 4H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 1H)	
I - 301 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 4H), 3.96 (d, J = 12.1, 7.6, 5.1 Hz, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 1H)	AA : m/z = 565.1 (M+H)
I - 301 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.09 (m, 3H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 2H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H)	AA : m/z = 565.1 (M+H)
I - 301	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.28 - 4.0	AA : m/z = 565.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 4】

	8 (m, 4H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H)	
I - 289 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 1H), 6.08 - 5.95 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.34 - 4.07 (m, 5H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H)	AA : m/z = 601.1 (M+H)
I - 289 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.06 - 5.97 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.35 - 4.08 (m, 5H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H)	AA : m/z = 601.1 (M+H)
I - 289	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.03 - 5.95 (m, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.32 - 4.05 (m, 5H), 2.58 - 2.43 (m	AA : m/z = 601.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 5】

	, 1 H), 2. 32 - 2. 21 (m, 1 H), 2. 20 - 2. 10 (m, 1 H), 1. 97 - 1. 85 (m, 1 H), 1. 49 - 1. 37 (m, 1 H)	
I - 2 5 4 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 70 (s, 1 H), 8. 58 (s, 1 H), 7. 82 - 7. 74 (m, 1 H), 7. 59 - 7. 52 (m, 1 H), 7. 26 - 7. 12 (m, 3 H), 6. 96 - 6. 87 (m, 1 H), 5. 92 (s, 1 H), 4. 85 - 4. 75 (m, 1 H), 4. 28 - 4. 07 (m, 4 H), 4. 00 - 3. 89 (m, 1 H), 3. 10 - 2. 97 (m, 1 H), 2. 95 - 2. 82 (m, 1 H), 2. 60 - 2. 47 (m, 1 H), 2. 34 - 2. 22 (m, 1 H), 2. 22 - 2. 11 (m, 1 H), 1. 98 - 1. 84 (m, 1 H), 1. 51 - 1. 37 (m, 1 H)	F A : m/z = 531.6 (M+H)
I - 2 5 4 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 70 (s, 1 H), 8. 58 (s, 1 H), 7. 82 - 7. 75 (m, 1 H), 7. 58 - 7. 52 (m, 1 H), 7. 25 - 7. 12 (m, 3 H), 6. 95 - 6. 88 (m, 1 H), 5. 92 (s, 1 H), 4. 85 - 4. 75 (m, 1 H), 4. 28 - 4. 07 (m, 4 H), 4. 00 - 3. 89 (m, 1 H), 3. 10 - 2. 98 (m, 1 H), 2. 94 - 2. 82 (m, 1 H), 2. 58 - 2. 46 (m, 1 H), 2. 35 - 2. 23 (m, 1 H), 2. 22 - 2. 12 (m, 1 H), 1. 98 - 1. 87 (m, 1 H), 1. 50 - 1. 37 (m, 1 H)	F A : m/z = 531.5 (M+H)
I - 2 5 4	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 69 (s, 1 H), 8. 57 (s, 1 H), 7. 80 - 7. 72 (m, 1 H), 7. 56 - 7. 51 (m, 1 H), 7. 25 - 7. 09 (m, 3 H), 6. 93 - 6. 86 (m, 1 H), 5. 91 (s, 1 H), 4. 83 - 4. 74 (m, 1 H), 4. 27 - 4. 05 (m, 4 H), 3. 98 - 3. 88 (m, 1 H), 3. 08 - 2. 96 (m, 1 H), 2. 92 - 2. 80 (m, 1 H), 2. 56 -	F A : m/z = 531.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 6】

	2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 2 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 2 0 - 2. 0 9 (m, 1 H), 1. 9 7 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 4 9 - 1. 3 6 (m, 1 H)	
I - 2 5 7 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール- d_4) δ 8. 6 2 (s, 1 H), 8. 5 3 (s, 1 H), 7. 2 9 (s, 1 H), 7. 2 4 - 7. 1 4 (m, 2 H), 6. 7 7 - 6. 6 9 (m, 1 H), 5. 8 8 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 2 5 - 4. 0 9 (m, 4 H), 3. 9 8 - 3. 8 5 (m, 1 H), 3. 1 5 - 2. 9 8 (m, 1 H), 2. 8 6 - 2. 7 1 (m, 1 H), 2. 5 6 - 2. 4 2 (m, 4 H), 2. 3 1 - 2. 1 9 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 8 (m, 1 H), 1. 9 5 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 6 - 1. 3 3 (m, 1 H)	A A : m/z = 5 7 9. 1 (M + H)
I - 3 0 8	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール- d_4) δ 8. 7 2 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 8. 2 8 - 8. 1 7 (m, 1 H), 8. 0 4 - 7. 9 7 (m, 1 H), 7. 6 0 - 7. 5 3 (m, 1 H), 7. 4 0 - 7. 2 4 (m, 3 H), 7. 0 1 - 6. 9 3 (m, 1 H), 5. 1 4 - 5. 0 4 (m, 1 H), 4. 5 1 - 4. 4 0 (m, 1 H), 4. 1 9 - 4. 0 8 (m, 1 H), 4. 0 4 - 3. 9 4 (m, 1 H), 3. 7 0 - 3. 5 5 (m, 2 H), 2. 6 7 (s, 3 H), 2. 5 3 - 2. 3 9 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 0 1 (m, 2 H), 1. 9 6 - 1. 8 2 (m, 1 H), 1. 4 4 - 1. 3 2 (m, 1 H)	F A : m/z = 4 5 1. 5 (M + H)
I - 3 0 4	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール- d_4) δ 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 5 2 (s, 1 H), 7. 3 5 - 7. 1 7 (m, 4 H), 6. 9 3 - 6. 8 5 (m, 1 H), 4. 9 9 - 4. 9 3 (m, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 1 (m, 1 H), 4. 3 7 - 4. 2 8 (m, 1 H), 4. 2 5 - 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 8 5 - 3. 7 5 (m, 1 H), 2. 5 8 - 2. 4 1 (m, 4 H), 2. 3 0 - 2. 1 9 (m, 1 H), 2. 1 8 - 2. 0 6 (m, 1 H),	F A : m/z = 5 6 3 (M - H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 7】

	1. 96 - 1. 81 (m, 1H), 1. 48 - 1. 33 (m, 1H)	
I - 284 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 65 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 32 - 7. 24 (m, 2H), 6. 88 (s, 1H), 5. 00 - 4. 93 (m, 1H), 4. 83 - 4. 72 (m, 1H), 4. 36 - 4. 26 (m, 1H), 4. 26 - 4. 10 (m, 3H), 3. 82 - 3. 71 (m, 1H), 2. 55 - 2. 44 (m, 4H), 2. 32 - 2. 20 (m, 1H), 2. 17 - 2. 07 (m, 1H), 1. 94 - 1. 83 (m, 1H), 1. 49 - 1. 36 (m, 1H)	FA : m/z = 598 (M + H)
I - 284 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 65 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 7. 36 (s, 1H), 7. 32 - 7. 23 (m, 2H), 6. 87 (s, 1H), 5. 01 - 4. 91 (m, 1H), 4. 81 - 4. 70 (m, 1H), 4. 36 - 4. 27 (m, 1H), 4. 25 - 4. 10 (m, 3H), 3. 81 - 3. 72 (m, 1H), 2. 56 - 2. 42 (m, 4H), 2. 32 - 2. 19 (m, 1H), 2. 19 - 2. 08 (m, 1H), 1. 95 - 1. 83 (m, 1H), 1. 48 - 1. 34 (m, 1H)	FA : m/z = 600 (M + H)
I - 335	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 68 (s, 1H), 8. 56 (s, 1H), 7. 50 - 7. 41 (m, 2H), 7. 14 - 7. 08 (m, 2H), 6. 93 - 6. 86 (m, 1H), 4. 84 - 4. 72 (m, 1H), 4. 32 - 4. 24 (m, 1H), 4. 23 - 4. 12 (m, 3H), 2. 93 - 2. 74 (m, 2H), 2. 56 - 2. 44 (m, 1H), 2. 32 - 2. 21 (m, 1H), 2. 21 - 2. 08 (m, 2H), 1. 99 - 1. 71 (m, 4H), 1. 44 - 1. 36 (m, 1H)	FA : m/z = 563.5 (M + H)
I - 335 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 70 (s, 1H), 8. 58 (s, 1H), 7. 52 - 7. 44 (m, 2H), 7. 17 - 7. 1	FA : m/z = 563 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 8】

	0 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 1H)	
I - 335b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.75 (m, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 1H)	FA : m/z = 563 (M + H)
I - 309	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 - 8.68 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.26 - 4.01 (m, 7H), 2.56 - 2.44 (m, 4H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)	AA : m/z = 549.2 (M + H)
I - 296	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 3.90 (m, 6H), 2.56 - 2.43 (m, 4H), 2.31 - 2.19 (m, 4H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m	AA : m/z = 549.1 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 2 9】

	, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)	
I - 2 2 7	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.66 - 2.46 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 7H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H)	AA : m/z = 592.1 (M+H)
I - 3 8	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H)	AA : m/z = 578.1 (M+H)
I - 2 7 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 1H)	FA : m/z = 614.3 (M+H)
I - 5 0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.6	FA : m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 0】

	7 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.40 - 7.24 (m, 3H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 0.68 - 0.48 (m, 4H)	= 579.1 (M+H)	10
I - 99	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.65 - 1.33 (m, 2H)	FA: m/z = 633.4 (M+H)	20
I - 62	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.65 - 1.33 (m, 2H)	FA: m/z = 615.1 (M+H)	30
I - 101	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.22	FA: m/z = 587.2 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 3 1】

	(m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H)	
I - 3 3 7	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (m, 5H), 3.33 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.41 (m, 1H)。	AA : m/z = 603.0 (M + H)
I - 3 2 0	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.58 (ブロード, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H)。	AA : m/z = 581 (M + H)
I - 3 2 0 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.19 (m, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 1H)。	AA : m/z = 581 (M + H)
I - 3 2 0 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7	AA : m/z = 581 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 2】

	. 28 - 7. 19 (m, 2H), 7. 07 (s, 1H), 5. 31 (s, 1H), 4. 81 (m, 1H), 4. 25 - 4. 12 (m, 3H), 3. 11 - 3. 03 (m, 2H), 2. 93 - 2. 75 (m, 2H), 2. 52 (m, 1H), 2. 34 - 2. 24 (m, 1H), 2. 17 (m, 1H), 1. 98 - 1. 88 (m, 1H), 1. 45 (m, 1H)。		10
I - 278	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 90 (s, 1H), 8. 68 (d, J = 4. 8 Hz, 2H), 7. 63 (s, 1H), 7. 24 (d, J = 6. 6 Hz, 2H), 7. 16 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 7. 02 (s, 1H), 5. 14 (s, 1H), 4. 44 - 4. 25 (m, 3H), 4. 09 (s, 1H), 4. 02 - 3. 94 (m, 1H), 3. 07 (m, 2H), 2. 93 - 2. 76 (m, 2H), 2. 59 - 2. 45 (m, 2H), 1. 62 - 1. 50 (m, 1H)。	AA : m/z = 597 (M + H)	20
I - 278 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 76 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 31 - 7. 20 (m, 2H), 7. 08 (s, 1H), 5. 32 (s, 1H), 4. 69 - 4. 50 (m, 1H), 4. 21 (m, 2H), 4. 06 - 3. 91 (m, 2H), 3. 10 (m, 1H), 2. 87 (m, 2H), 2. 55 - 2. 45 (m, 1H), 2. 45 - 2. 34 (m, 1H), 1. 39 (m, 1H)。	AA : m/z = 597 (M + H)	30
I - 278 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 76 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 23 (d, J = 8. 7 Hz, 2H), 7. 08 (s, 1H), 5. 32 (s, 1H), 4. 61 (m, 1H), 4. 20 (m, 2H), 3. 96 (m, 2H), 3. 17 - 3. 04 (m, 2H), 2	AA : m/z = 597 (M + H)	40

【表 7 3 - 1 3 3】

	. 95 - 2. 75 (m, 2H), 2. 56 - 2. 47 (m, 1H), 2. 38 (s, 1H), 1. 45 - 1. 34 (m, 1H)。	
I - 3 1 0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8. 63 (s, 1H), 8. 56 (s, 1H), 7. 40 - 7. 30 (m, 3H), 7. 15 (s, 1H), 6. 37 (s, 1H), 5. 29 (dd, $J = 12. 5, 2. 6$ Hz, 1H), 5. 15 (dd, $J = 12. 5, 1. 9$ Hz, 1H), 4. 77 (q, $J = 8. 0$ Hz, 1H), 4. 24 - 4. 14 (m, 3H), 2. 56 - 2. 42 (m, 1H), 2. 31 - 2. 20 (m, 1H), 2. 19 - 2. 09 (m, 1H), 1. 96 - 1. 84 (m, 1H), 1. 49 - 1. 35 (m, 1H)。	AA : $m/z = 565$ (M + H)
I - 3 1 0 a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8. 62 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H), 7. 34 (s, 3H), 7. 14 (s, 1H), 6. 37 (s, 1H), 5. 28 (dd, $J = 12. 5, 2. 3$ Hz, 1H), 5. 14 (d, $J = 12. 4$ Hz, 1H), 4. 84 - 4. 72 (m, 1H), 4. 26 - 4. 05 (m, 3H), 2. 54 - 2. 41 (m, 1H), 2. 30 - 2. 18 (m, 1H), 2. 17 - 2. 08 (m, 1H), 1. 94 - 1. 81 (m, 1H), 1. 45 - 1. 33 (m, 1H)。	AA : $m/z = 565$ (M + H)
I - 3 1 0 b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8. 62 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H), 7. 40 - 7. 27 (m, 3H), 7. 14 (s, 1H), 6. 36 (s, 1H), 5. 28 (dd, $J = 12. 5, 2. 2$ Hz, 1H), 5. 13 (d, $J = 12. 4$ Hz, 1H), 4. 81 - 4. 72 (m, 1H), 4. 22 - 4. 08 (m, 3H), 2. 55 - 2. 36 (m, 1H), 2. 31 - 2. 19 (m, 1H), 2. 18 - 2. 07 (m, 1H), 1. 93 - 1. 81 (m, 1H), 1. 48 - 1. 34 (m, 1H)。	AA : $m/z = 565$ (M + H)
I - 3 3 6	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8. 55 (s, 2H), 7. 28 (s, 1H), 7	AA : $m/z = 698$ (M

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 4】

	. 2 3 (s, 2 H), 7. 1 0 (s, 1 H), 6 . 3 2 (s, 1 H), 4. 8 2 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 2 2 - 4. 0 5 (m, 4 H), 3. 4 6 - 3. 3 6 (m, 1 H), 2. 9 6 - 2. 8 4 (m, 2 H), 2. 5 3 - 2. 4 0 (m, 1 H), 2. 2 8 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 6 - 2. 0 7 (m, 1 H), 1. 9 3 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 6 (s, 9 H), 1. 4 1 - 1. 3 0 (m, 1 H)。	+ H)
I - 3 2 7	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 6 6 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 7 . 9 1 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 7. 7 2 - 7. 6 3 (m, 1 H), 7. 5 9 (s, 1 H), 7. 3 9 (d, J = 1. 9 H z, 1 H), 6. 7 6 (s, 1 H), 4. 8 4 - 4. 7 1 (m, 1 H) , 4. 2 5 - 4. 0 7 (m, 3 H), 2. 5 3 - 2. 3 8 (m, 1 H), 2. 3 0 - 2. 2 0 (m , 1 H), 2. 1 8 - 2. 0 5 (m, 1 H), 1. 9 6 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 4 9 - 1. 4 2 (m, 1 H)。	A A : m / z = 5 9 9 (M + H)
I - 3 2 1	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 7 4 (s, 1 H), 8. 5 9 (s, 1 H), 7 . 6 2 (s, 1 H), 7. 3 2 (s, 1 H), 7 . 2 6 - 7. 1 2 (m, 3 H), 4. 8 4 - 4. 7 9 (m, 1 H), 4. 2 6 - 4. 0 8 (m, 3 H) , 3. 1 1 - 3. 0 2 (m, 1 H), 3. 0 1 - 2. 6 5 (m, 4 H), 2. 5 5 - 2. 4 5 (m , 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 2 0 - 2. 1 2 (m, 1 H), 1. 8 7 (s, 3 H), 1. 4 9 - 1. 3 9 (m, 1 H)。	A A : m / z = 5 7 8 (M + H)
I - 3 1 8	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 7 1 (s, 1 H), 8. 5 8 (s, 1 H), 8 . 5 5 - 8. 4 6 (m, 2 H), 7. 5 6 (s, 1 H), 7. 4 2 (s, 1 H), 7. 2 3 (s, 3 H), 4. 8 4 - 4. 7 4 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 0 9 (m, 3 H), 3. 1 8 - 2. 9 1 (m , 4 H), 2. 5 6 - 2. 4 7 (m, 1 H), 2. 3 4 - 2. 2 2 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 1 1	A A : m / z = 5 4 4 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 5】

	(m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 1H)。	
I - 3 3 1	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 2.52 - 2.49 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 1H)。	AA : m/z = 574 (M + H)
I - 2 8 7	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.91 - 5.78 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 4H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)。	AA : m/z = 566 (M + H)
I - 2 8 7 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.90 - 5.76 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 4H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.95	AA : m/z = 566 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 6】

	- 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 5 (m, 1 H)。	
l - 2 8 7 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 5 5 (s, 1 H), 8. 4 4 (s, 1 H), 7 . 1 1 (s, 1 H), 5. 8 1 - 5. 6 8 (m, 1 H), 4. 7 2 - 4. 6 0 (m, 1 H), 4. 1 3 - 4. 0 2 (m, 4 H), 3. 9 1 - 3. 7 3 (m, 1 H), 3. 0 1 - 2. 8 5 (m, 1 H), 2. 8 3 - 2. 7 0 (m, 1 H), 2. 5 2 (s , 3 H), 2. 4 5 (s, 3 H), 2. 4 2 - 2. 3 3 (m, 1 H), 2. 2 2 - 2. 1 0 (m, 1 H), 2. 1 0 - 2. 0 0 (m, 1 H), 1. 8 4 - 1. 7 4 (m, 1 H), 1. 3 9 - 1. 2 6 (m , 1 H)。	A A : m / z = 5 6 6 (M + H)
l - 3 0 5	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 6 1 (s, 1 H), 8. 5 4 (s, 1 H), 7 . 3 6 (s, 1 H), 5. 9 6 (s, 1 H), 4 . 8 5 - 4. 7 1 (m, 1 H), 4. 3 0 - 4. 2 2 (m, 1 H), 4. 2 2 - 4. 1 2 (m, 3 H) , 4. 0 0 - 3. 9 1 (m, 1 H), 3. 0 8 - 2. 9 3 (m, 1 H), 2. 8 4 - 2. 7 3 (m , 1 H), 2. 6 4 (s, 3 H), 2. 5 4 (s , 3 H), 2. 5 0 - 2. 4 1 (m, 1 H), 2. 2 9 - 2. 2 0 (m, 1 H), 2. 1 7 - 2. 0 6 (m, 1 H), 1. 9 6 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 3 (m, 1 H)。	A A : m / z = 5 6 6 (M + H)
l - 3 0 5 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, メタノール-d ₄) δ 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7 . 3 8 (s, 1 H), 5. 9 8 (s, 1 H), 4 . 8 3 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 3 1 - 4. 2 4 (m, 1 H), 4. 2 3 - 4. 1 4 (m, 3 H) , 4. 0 4 - 3. 9 2 (m, 1 H), 3. 0 7 - 2. 9 5 (m, 1 H), 2. 8 5 - 2. 7 5 (m , 1 H), 2. 6 6 (s, 3 H), 2. 5 7 (s , 3 H), 2. 5 3 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 0 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 1 0 (m, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 5 (m, 1 H), 1. 4 8 - 1. 3 5 (m, 1 H)。	A A : m / z = 5 6 6 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 7】

I - 3 0 5 b	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 3H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H)。	AA : m/z = 566 (M + H)
I - 3 1 5	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 3H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H)。	AA : m/z = 620 (M + H)
I - 2 7 5	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H)。	AA : m/z = 551 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 8】

	H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)。	
I - 2 8 5	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 4H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H)。	AA : m/z = 546 (M + H)
I - 2 8 5 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 4H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 1H)。	AA : m/z = 546 (M + H)
I - 2 8 5 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.25 -	AA : m/z = 546 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 3 9】

	4. 11 (m, 4H), 4. 02 - 3. 91 (m, 1H), 3. 22 - 3. 08 (m, 1H), 2. 99 - 2. 88 (m, 1H), 2. 55 (s, 3H), 2. 52 - 2. 45 (m, 1H), 2. 33 - 2. 21 (m, 1H), 2. 20 - 2. 09 (m, 1H), 1. 93 - 1. 84 (m, 1H), 1. 50 - 1. 36 (m, 1H)。	
I - 3 4 2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8. 73 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 8. 05 (dd, $J = 7. 8, 1. 2 \text{ Hz}$, 1H), 7. 79 (s, 1H), 7. 71 - 7. 57 (m, 2H), 7. 51 (t, $J = 7. 4 \text{ Hz}$, 1H), 7. 10 (d, $J = 7. 7 \text{ Hz}$, 1H), 6. 13 (s, 1H), 4. 86 - 4. 75 (m, 1H), 4. 47 - 4. 38 (m, 2H), 4. 26 - 4. 14 (m, 3H), 2. 55 - 2. 45 (m, 1H), 2. 35 - 2. 23 (m, 1H), 2. 21 - 2. 10 (m, 1H), 1. 96 - 1. 87 (m, 1H), 1. 52 - 1. 38 (m, 1H)。	AA : $m/z = 545$ (M + H)
I - 2 6 9	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 53 (s, 1H), 7. 98 (s, 1H), 7. 36 (s, 1H), 7. 27 (dd, $J = 5. 1, 0. 8 \text{ Hz}$, 1H), 6. 87 (d, $J = 5. 1 \text{ Hz}$, 1H), 5. 96 (s, 1H), 4. 82 - 4. 67 (m, 1H), 4. 28 - 4. 12 (m, 4H), 3. 98 - 3. 84 (m, 1H), 2. 98 - 2. 88 (m, 1H), 2. 76 - 2. 65 (m, 1H), 2. 54 (s, 3H), 2. 51 - 2. 42 (m, 1H), 2. 30 - 2. 21 (m, 1H), 2. 18 - 2. 08 (m, 1H), 1. 92 - 1. 82 (m, 1H), 1. 48 - 1. 32 (m, 1H)。	AA : $m/z = 551$ (M + H)
I - 2 6 9 a	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8. 62 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 27 (dd, $J = 5. 1, 0. 8 \text{ Hz}$, 1H), 6. 87 (d, $J = 5. 1 \text{ Hz}$, 1H), 5. 97 (s, 1H), 4	AA : $m/z = 551$ (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 4 0】

	. 83 - 4. 70 (m, 1H), 4. 26 - 4. 09 (m, 4H), 3. 94 - 3. 84 (m, 1H), 2. 99 - 2. 85 (m, 2H), 2. 75 - 2. 67 (m, 1H), 2. 55 (s, 3H), 2. 52 - 2. 41 (m, 1H), 2. 30 - 2. 19 (m, 1H), 2. 21 - 2. 08 (m, 1H), 1. 94 - 1. 84 (m, 1H), 1. 47 - 1. 32 (m, 1H)。		10
I - 2 6 9 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8. 63 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 28 (dd, J = 5. 1, 0. 8 Hz, 1H), 6. 88 (d, J = 5. 1 Hz, 1H), 5. 98 (s, 1H), 4. 83 - 4. 72 (m, 1H), 4. 28 - 4. 13 (m, 4H), 3. 98 - 3. 87 (m, 1H), 3. 02 - 2. 89 (m, 2H), 2. 78 - 2. 68 (m, 1H), 2. 56 (s, 3H), 2. 52 - 2. 42 (m, 1H), 2. 33 - 2. 20 (m, 1H), 2. 21 - 2. 09 (m, 1H), 1. 97 - 1. 84 (m, 1H), 1. 49 - 1. 36 (m, 1H)。	AA : m/z = 551 (M + H)	20
I - 2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8. 71 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 8. 00 (s, 1H), 7. 84 (t, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 61 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 59 (s, 1H), 7. 35 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 5. 92 (s, 1H), 4. 85 - 4. 74 (m, 1H), 4. 25 - 4. 15 (m, 3H), 2. 56 - 2. 44 (m, 1H), 2. 33 - 2. 21 (m, 1H), 2. 21 - 2. 10 (m, 1H), 1. 96 - 1. 84 (m, 1H), 1. 49 - 1. 38 (m, 1H)。	AA : m/z = 574 (M + H)	30
I - 3 6	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8. 73 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 8. 54 (ブロード, 2H), 7. 85 (s, 1H), 7. 68 (s, 1H), 7. 51 (s, 1H), 7. 46 - 7. 37 (m, 3H), 5. 55 (s, 1H), 4. 84 - 4. 77 (m, 1H), 4	AA : m/z = 538 (M + H)	40

【表 7 3 - 1 4 1】

	. 25 - 4. 12 (m, 3H), 2. 57 - 2. 45 (m, 1H), 2. 33 - 2. 23 (m, 1H), 2. 20 - 2. 11 (m, 1H), 1. 91 (dd, J = 13. 7, 7. 4 Hz, 1H), 1. 51 - 1. 38 (m, 1H)。	
I - 3 1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 67 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 8. 39 (s, 1H), 7. 97 (s, 1H), 7. 59 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 41 (s, 1H), 7. 38 (d, J = 7. 7 Hz, 1H), 7. 33 (d, J = 6. 9 Hz, 1H), 4. 58 (dd, J = 14. 9, 7. 1 Hz, 1H), 4. 18 (t, J = 7. 9 Hz, 2H), 4. 00 - 3. 85 (m, 2H), 3. 27 (dd, J = 17. 4, 9. 7 Hz, 3H), 2. 78 (dt, J = 13. 3, 6. 8 Hz, 1H), 2. 50 (dt, J = 22. 7, 8. 9 Hz, 2H), 2. 38 (dd, J = 8. 9, 4. 6 Hz, 1H), 2. 03 (d, J = 19. 0 Hz, 2H), 1. 44 - 1. 29 (m, 1H)。	AA : m/z = 594 (M + H)
I - 15 1 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 76 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 7. 56 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 42 - 7. 29 (m, 3H), 6. 10 (s, 1H), 4. 87 - 4. 72 (m, 1H), 4. 24 - 4. 12 (m, 3H), 2. 57 - 2. 46 (m, 1H), 2. 31 - 2. 23 (m, 1H), 2. 22 - 2. 12 (m, 1H), 1. 97 - 1. 87 (m, 1H), 1. 44 (dt, J = 13. 0, 9. 2 Hz, 1H)。	AA : m/z = 539.1 (M + H)
I - 15 1 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 76 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 7. 57 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 4	AA : m/z = 539.1 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 4 2】

	4 - 7. 3 0 (m, 3 H), 6. 1 0 (s, 1 H), 4. 8 8 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 1 9 (q d, J = 9. 8, 6. 0 H z, 3 H), 2. 5 8 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 4 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 2 1 - 2. 1 2 (m, 1 H), 1. 9 7 - 1. 8 7 (m, 1 H), 1. 4 5 (d t, J = 13. 0, 9. 2 H z, 1 H)。	
I - 1 5 1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 7 6 (s, 1 H), 8. 6 1 (s, 1 H), 7. 5 7 (s, 1 H), 7. 4 9 (s, 1 H), 7. 4 4 - 7. 3 0 (m, 3 H), 6. 1 0 (s, 1 H), 4. 8 8 - 4. 7 5 (m, 1 H), 4. 1 9 (q d, J = 9. 8, 6. 0 H z, 3 H), 2. 5 8 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 4 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 2 1 - 2. 1 2 (m, 1 H), 1. 9 9 - 1. 8 7 (m, 1 H), 1. 4 5 (d t, J = 13. 0, 9. 2 H z, 1 H)。	AA : m/z = 539.1 (M+H)
I - 9 5	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 7 2 (s, 1 H), 8. 6 3 (s, 1 H), 7. 7 4 (s, 1 H), 7. 5 4 - 7. 4 4 (m, 1 H), 7. 4 3 - 7. 3 1 (m, 3 H), 5. 1 1 (s, 1 H), 4. 8 1 (d d, J = 7. 7 H z, 1 H), 4. 3 0 - 4. 0 7 (m, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 7 (m, 1 H), 2. 4 5 (s, 3 H), 2. 3 3 - 2. 0 8 (m, 2 H), 1. 9 1 (d d d, J = 13. 4, 7. 6, 4. 1 H z, 1 H), 1. 4 9 - 1. 3 2 (m, 1 H)。	AA : m/z = 586.1 (M+H)
I - 2 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 7 2 (s, 1 H), 8. 6 4 (s, 1 H), 7. 8 4 (t, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 6 2 (d d, J = 8. 0, 3. 6 H z, 2 H), 7. 3 5 (d, J = 7. 9 H z, 1 H), 5. 9 3 (s, 1 H), 4. 8 6 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 2 8 - 4. 1 0 (m, 3 H), 2. 5 7 - 2. 4 1 (m, 1 H), 2. 2 1 (	AA : m/z = 574.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 4 3】

	dd, $J = 46.9, 5.5 \text{ Hz}$, 2 H), 1.92 (dt, $J = 15.2, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 1.53 - 1.35 (m, 1 H)。	
I - 2 b	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.84 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 3.6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.35 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 4.86 - 4.70 (m, 1 H), 4.28 - 4.10 (m, 3 H), 2.59 - 2.41 (m, 1 H), 2.21 (dd, $J = 46.9, 5.5 \text{ Hz}$, 2 H), 1.92 (dt, $J = 15.2, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 1.53 - 1.35 (m, 1 H)。	AA: $m/z = 574.0$ (M+H)
I - 174	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.87 - 4.75 (m, 1 H), 4.58 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.28 - 4.11 (m, 3 H), 4.00 (dd, $J = 11.3, 3.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.92 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.45 - 3.35 (m, 2 H), 2.58 - 2.45 (m, 1 H), 2.28 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H), 2.17 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 1.92 (t, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 3 H), 1.52 - 1.34 (m, 3 H)。	AA: $m/z = 547.1$ (M+H)
I - 195	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 4.81 (dd, $J = 16.0, 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.52 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 4.27 - 4.10 (m, 3 H), 2.58 - 2.46 (m, 1 H), 2.	AA: $m/z = 505.1$ (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 4 4】

	2.7 (d t, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (d d d, J = 12.1, 7.5, 4.3 Hz, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.44 (d t, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H), 1.01 (d d, J = 27.3, 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。		10
I - 5 4	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.80 (d d, J = 19.9, 12.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 2.50 (t, J = 15.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.45 (s, 1H)。	AA: m/z = 598.0 (M+H)	20
I - 1 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d d, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.59 (d d, J = 14.6, 8.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.38 (d t, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H)。	AA: m/z = 614.0 (M+H)	30
I - 1 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.67 (t, J = 7.7	AA: m/z = 614.0 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 4 5】

	H z, 1 H), 7.44 (d d, J = 7.7, 1.0 H z, 1 H), 4.59 (d d, J = 14.6, 8.4 H z, 1 H), 4.25 - 4.14 (m, 2 H), 3.98 - 3.88 (m, 2 H), 2.56 - 2.44 (m, 1 H), 2.38 (d, J = 4.9 H z, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 1.36 (d t, J = 13.1, 8.7 H z, 1 H)。		10
I - 2 1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 6.29 (d, J = 3.3, 0.6 H z, 1 H), 6.22 (d, J = 3.3 H z, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.85 - 4.75 (m, 1 H), 4.27 - 4.13 (m, 3 H), 2.59 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 (d t, J = 14.5, 7.2 H z, 1 H), 2.22 - 2.13 (m, 1 H), 1.97 - 1.85 (m, 1 H), 1.44 (d t, J = 12.9, 9.2 H z, 1 H)。	AA: m/z = 529.1 (M+H)	20
I - 2 9	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.87 - 7.75 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 1.3 H z, 1 H), 7.62 (d, J = 7.6 H z, 1 H), 7.35 (d, J = 7.9 H z, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.85 - 4.74 (m, 1 H), 4.18 (t t, J = 8.1, 4.2 H z, 3 H), 2.56 - 2.46 (m, 1 H), 2.34 - 2.21 (m, 1 H), 2.20 - 2.10 (m, 1 H), 1.97 - 1.86 (m, 1 H), 1.43 (d t, J = 13.0, 9.2 H z, 1 H)。	AA: m/z = 540.0 (M+H)	30 40
I - 2 9 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ	AA: m/z	

【表 7 3 - 1 4 6】

	8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.18 (tt, J = 8.1, 4.2 Hz, 3H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.45 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H)。	= 540.1 (M+H)	10
I - 29b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.18 (tt, J = 8.1, 4.2 Hz, 3H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.41 (dt, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H)。	AA: m/z = 540.1 (M+H)	20 30
I - 5	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.19 (tt, J = 15.8, 7.8 Hz, 3H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.27 (td, J = 14.3, 5.7 Hz, 1H),	AA: m/z = 553.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 4 7】

	2. 21 - 2. 11 (m, 1H), 1. 98 - 1. 83 (m, 4H), 1. 43 (ddd, J = 14. 5, 9. 2, 4. 5 Hz, 1H)。	
I - 5 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 66 (s, 1H), 8. 58 (s, 1H), 7. 81 (s, 1H), 7. 59 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 36 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 31 (t, J = 7. 7 Hz, 1H), 7. 25 (d, 1H), 4. 84 - 4. 73 (m, 1H), 4. 19 (tt, J = 15. 8, 7. 8 Hz, 3H), 2. 55 - 2. 42 (m, 1H), 2. 27 (td, J = 14. 3, 5. 7 Hz, 1H), 2. 21 - 2. 11 (m, 1H), 1. 98 - 1. 83 (m, 4H), 1. 47 (ddd, J = 14. 5, 9. 2, 4. 5 Hz, 1H)。	AA : m/z = 553.1 (M+H)
I - 5 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 68 (s, 1H), 8. 58 (s, 1H), 7. 81 (s, 1H), 7. 59 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 36 (d, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 31 (t, J = 7. 7 Hz, 1H), 7. 25 (d, 1H), 4. 84 - 4. 73 (m, 1H), 4. 19 (tt, J = 15. 8, 7. 8 Hz, 3H), 2. 55 - 2. 42 (m, 1H), 2. 27 (td, J = 14. 3, 5. 7 Hz, 1H), 2. 21 - 2. 11 (m, 1H), 1. 98 - 1. 87 (m, 4H), 1. 46 (ddd, J = 14. 5, 9. 2, 4. 5 Hz, 1H)。	AA : m/z = 553.1 (M+H)
I - 4 7	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 58 (s, 1H), 8. 48 (s, 1H), 7. 70 (d, J = 0. 7 Hz, 1H), 7. 54 (d, J = 1. 3 Hz	AA : m/z = 552.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 4 8】

	, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 1 H), 7.29 - 7.22 (m, 2 H), 7.22 - 7.14 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.74 - 4.57 (m, 1 H), 4.07 (dddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3 H), 2.46 - 2.32 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.15 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1 H), 2.08 - 2.00 (m, 1 H), 1.84 - 1.74 (m, 1 H), 1.35 - 1.29 (m, 1 H)。		10
I - 4 7 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 1 H), 7.29 - 7.22 (m, 2 H), 7.22 - 7.14 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.74 - 4.57 (m, 1 H), 4.07 (dddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3 H), 2.46 - 2.32 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.15 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1 H), 2.08 - 2.00 (m, 1 H), 1.84 - 1.74 (m, 1 H), 1.35 - 1.27 (m, 1 H)。	AA: m/z = 552.1 (M+H)	20 30
I - 4 7 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 1 H), 7.29 - 7.22 (m, 2 H), 7.22 - 7.14 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.74 - 4.57 (m, 1 H), 4.07 (dddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3 H), 2.4	AA: m/z = 552.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 4 9】

	6 - 2. 3 2 (m, 1 H), 2. 2 7 (s, 3 H), 2. 1 5 (td, J = 8. 6, 5. 6 Hz, 1 H), 2. 0 8 - 2. 0 0 (m, 1 H), 1. 8 4 - 1. 7 4 (m, 1 H), 1. 3 5 - 1. 2 8 (m, 1 H)。	
I - 1 5	¹ H NMR (4 0 0 MHz, MeOD) δ 8. 7 5 (s, 1 H), 8. 6 2 (s, 1 H), 7. 7 7 (s, 1 H), 7. 4 5 (s, 1 H), 7. 3 9 - 7. 2 5 (m, 3 H), 5. 3 3 (s, 1 H), 4. 8 1 (dd, J = 15. 9, 7. 9 Hz, 1 H), 4. 1 9 (qd, J = 9. 8, 5. 9 Hz, 3 H), 2. 5 8 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 2 (m, 1 H), 2. 1 9 - 2. 1 0 (m, 1 H), 1. 9 5 - 1. 8 4 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 8 (m, 1 H)。	AA: m/z = 572.1 (M+H)
I - 3	¹ H NMR (4 0 0 MHz, MeOD) δ 8. 6 7 (s, 1 H), 8. 5 8 (s, 1 H), 7. 8 2 (s, 1 H), 7. 6 7 (t, 1 H), 7. 5 7 (s, 1 H), 7. 4 0 (d, 2 H), 7. 2 5 (t, 1 H), 4. 8 5 - 4. 7 2 (m, 1 H), 4. 2 3 - 4. 1 4 (m, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 3 (m, 1 H), 2. 3 3 - 2. 2 2 (m, 1 H), 2. 2 1 - 2. 1 0 (m, 1 H), 1. 9 5 - 1. 8 5 (m, 4 H), 1. 4 2 (dtd, J = 12. 8, 9. 2, 3. 4 Hz, 1 H)。	AA: m/z = 597.0 (M+H)
I - 3 a	¹ H NMR (4 0 0 MHz, CDCl ₃) δ 8. 6 5 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 7. 8 0 (s, 1 H), 7. 6 6 (s, 1 H), 7. 5 5 (s, 1 H), 7. 3 8 (dd, J = 8. 0, 1. 8 Hz, 2 H), 7. 2 3 (t, 1 H), 4. 8 4 - 4. 7 1 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 0 3 (m, 3 H), 2. 5 5 - 2. 4 1 (	AA: m/z = 597.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 5 0】

	m, 1 H), 2.32 - 2.21 (m, 1 H), 2.19 - 2.09 (m, 1 H), 1.99 - 1.78 (m, 4 H), 1.40 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1 H)。	
I - 3 b	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 2 H), 7.23 (t, 1 H), 4.84 - 4.71 (m, 1 H), 4.24 - 4.03 (m, 3 H), 2.55 - 2.41 (m, 1 H), 2.32 - 2.21 (m, 1 H), 2.19 - 2.09 (m, 1 H), 1.98 - 1.79 (m, 4 H), 1.43 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1 H)。	AA : m/z = 597.0 (M+H)
I - 153	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 4.78 - 4.66 (m, 1 H), 4.17 - 4.06 (m, 3 H), 2.48 - 2.33 (m, 1 H), 2.24 - 2.18 (m, 1 H), 2.16 (s, 6 H), 2.12 - 2.02 (m, 1 H), 1.81 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1 H), 1.38 - 1.27 (m, 1 H)。	AA : m/z = 566.1 (M+H)
I - 2 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 5.93 (s,	AA : m/z = 574.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 5 1】

	1 H), 4.86 - 4.70 (m, 1 H), 4.28 - 4.10 (m, 3 H), 2.57 - 2.41 (m, 1 H), 2.21 (dd, J = 46.9, 5.5 Hz, 2 H), 1.92 (dt, J = 15.2, 7.0 Hz, 1 H), 1.53 - 1.35 (m, 1 H)。		
I - 1 5 3 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 7.9, 2.0, 1.2 Hz, 1 H), 4.80 - 4.66 (m, 1 H), 4.13 (qd, J = 9.8, 5.9 Hz, 3 H), 2.51 - 2.40 (m, 1 H), 2.30 - 2.15 (m, 7 H), 2.09 (ddd, J = 19.0, 12.1, 7.4 Hz, 1 H), 1.90 - 1.77 (m, 1 H), 1.37 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1 H)。	AA: m/z = 566.1 (M+H)	10 20
I - 1 5 3 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 7.9, 2.0, 1.2 Hz, 1 H), 4.80 - 4.66 (m, 1 H), 4.13 (qd, J = 9.8, 5.9 Hz, 3 H), 2.51 - 2.40 (m, 1 H), 2.30 - 2.15 (m, 7 H), 2.09 (ddd, J = 19.0, 12.1, 7.4 Hz, 1 H), 1.93 - 1.79 (m, 1 H), 1.39 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1 H)。	AA: m/z = 566.1 (M+H)	30 40

【表 7 3 - 1 5 2】

	, 1 H)。	
I - 1 6 4	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.82 (dd, J = 16.2, 8.0 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 9.9, 5.9 Hz, 3H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (dddd, J = 12.8, 7.9, 4.6 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 1.46 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)。	AA : m/z = 579.0 (M+H)
I - 3 6 a	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 9.9, 5.8 Hz, 3H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.29 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.17 (dddd, J = 12.6, 11.2, 7.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H)。	AA : m/z = 538.1 (M+H)
I - 3 6 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 9.9, 5.8 Hz, 3H),	AA : m/z = 538.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 5 3】

	2. 5 7 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 2 9 (d t, J = 1 4. 0, 7. 0 H z, 1 H), 2. 1 7 (d d d, J = 1 2. 6, 1 1. 2, 7. 4 H z, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 0 (m, 1 H), 1. 4 8 - 1. 3 9 (m, 1 H)。	
I - 1 7	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 8 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 7 3 (s, 1 H), 7. 5 9 (s, 1 H), 7. 5 5 (d, J = 1. 2 H z, 1 H), 7. 4 6 - 7. 4 0 (m, 1 H), 7. 3 6 (d, J = 7. 8 H z, 1 H), 7. 2 6 (t, J = 7. 8 H z, 1 H), 5. 8 4 (s, 1 H), 4. 8 4 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 1 7 (q d, J = 9. 8, 5. 8 H z, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 2 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 1 9 (m, 1 H), 2. 1 3 (d d d, J = 1 4. 4, 9. 3, 5. 6 H z, 1 H), 1. 9 1 - 1. 8 0 (m, 1 H), 1. 4 0 (d t, J = 1 2. 9, 9. 1 H z, 1 H)。	AA : m/z = 5 8 3. 0 (M+H)
I - 4	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 7 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 7 2 (s, 1 H), 7. 5 4 (s, 1 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7. 3 4 - 7. 2 9 (m, 2 H), 7. 2 8 - 7. 2 0 (m, 1 H), 5. 8 4 (s, 1 H), 4. 8 2 - 4. 7 0 (m, 1 H), 4. 2 2 - 4. 1 1 (m, 3 H), 2. 5 3 - 2. 4 0 (m, 1 H), 2. 2 8 - 2. 1 8 (m, 1 H), 2. 1 7 - 2. 0 8 (m, 1 H), 1. 4 0 - 1. 3 3 (m, 1 H)。	AA : m/z = 5 3 9. 1 (M+H)
I - 4 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 7 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 7 2 (s, 1 H), 7. 5 4 (s, 1 H), 7. 4 3 (s, 1 H), 7.	AA : m/z = 5 3 9. 1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 5 4】

	3.4 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H)。	
I - 4 b	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 1H)。	AA: m/z = 539.1 (M+H)
I - 2 3 7	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。	AA: m/z = 493.1 (M+H)
I - 2 3 1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H),	AA: m/z = 479.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 5 5】

	2. 5 6 - 2. 4 4 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 1 7 (d d, J = 1 2. 4, 1 0. 9, 7. 1 H z, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 6 (m, 1 H), 1. 4 3 (d t, J = 1 3. 0, 9. 1 H z, 1 H)。	
I - 5 1	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 7 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 7. 4 0 (s, 1 H), 7. 2 7 (t, 1 H), 7. 1 9 (d, 2 H), 7. 1 2 (d, J = 7. 8 H z, 1 H), 4. 7 6 (d d, J = 1 5. 9, 7. 9 H z, 1 H), 4. 2 6 - 4. 1 5 (m, 3 H), 2. 5 4 - 2. 4 1 (m, 4 H), 2. 3 1 - 2. 2 1 (m, 1 H), 2. 1 8 - 2. 0 9 (m, 1 H), 1. 9 3 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 7 - 1. 3 7 (m, 1 H)。	AA : m/z = 5 3 7. 1 (M+H)
I - 7 3 a	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 9 (s, 1 H), 8. 6 0 (s, 1 H), 7. 7 9 (s, 1 H), 7. 5 9 (s, 1 H), 7. 5 6 (s, 1 H), 7. 4 8 (d, 1 H), 7. 3 9 (d, 1 H), 7. 3 2 (t, J = 7. 8 H z, 1 H), 5. 4 3 (s, 1 H), 4. 8 6 - 4. 7 8 (m, 1 H), 4. 2 7 - 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 4 0 (s, 3 H), 2. 5 6 - 2. 4 7 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 3 (m, 1 H), 2. 2 3 - 2. 1 6 (m, 1 H), 1. 9 7 - 1. 9 2 (m, 1 H), 1. 5 0 - 1. 4 2 (m, 1 H)。	AA : m/z = 5 9 7. 0 (M+H)
I - 7 3 b	¹ H NMR (4 0 0 M H z, M e O D) δ 8. 6 4 (s, 1 H), 8. 5 6 (s, 1 H), 7. 7 5 (s, 1 H), 7. 5 5 (s, 1 H), 7. 5 2 (s, 1 H), 7. 4 4 (d, 1 H), 7. 3 5 (d, 1 H), 7. 2 8 (t, J = 7. 8 H z, 1	AA : m/z = 5 9 7. 0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 5 6】

	H), 5.39 (s, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.23 - 4.03 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H)。		
I - 314		FA: m/z = 579.4 (M+H)	10
I - 178	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (dd, J = 29.4, 15.7 Hz, 2H), 7.72 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 3H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.57 - 1.34 (m, 2H)	AA: m/z = 537.1 (M+H)	20
I - 6	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 20.4, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H)	FA: m/z = 552.2 (M+H)	30
I - 8	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-	FA: m/z	40

【表 7 3 - 1 5 7】

	d) δ 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 4.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.78 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H)	= 568.2 (M+H)
I - 1 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 2H), 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.13 - 2.70 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.95 (td, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.31 - 1.22 (m, 1H)	FA: m/z = 552.3 (M+H)
I - 1 4 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (	

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 5 8】

	s, 1 H), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.49 - 7.30 (br s, 2 H), 7.37 - 7.25 (m, 3 H), 5.13 (s, 1 H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.47 (p, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1 H), 3.83 - 3.74 (m, 1 H), 3.70 (q, J = 4.6 Hz, 1 H), 2.77 - 2.54 (br s, 2 H), 2.28 (dt, J = 12.7, 8.3 Hz, 1 H), 2.23 - 2.12 (m, 1 H), 1.16 (dt, J = 12.7, 8.8 Hz, 1 H)		10
			20
I - 1 4 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.59 - 8.36 (br s, 2 H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.50 - 7.41 (br s, 2 H), 7.41 - 7.30 (m, 3 H), 5.29 (s, 1 H), 4.95 - 4.81 (br s, 1 H), 4.74 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.54 - 4.41 (m, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1 H), 3.97 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 2 H), 3.84 - 3.76 (m, 1 H), 3.74 - 3.67 (m, 1 H), 2.28 (dt, J = 12.6, 8.4 Hz, 1 H), 2.23 - 2.14 (m, 1 H), 1.19 - 1.14 (m, 1 H)		30
			40
I - 1 3 5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d	FA : m / z	

【表 7 3 - 1 5 9】

	δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 4.88 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (td, J = 12.2, 7.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)	= 551.4 (M+H)	10
I - 347	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H)	FA: m/z = 559.2 (M+H)	30
I - 346	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.24	FA: m/z = 573.2 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 6 0】

	- 4. 09 (m, 4H), 3. 96 - 3. 87 (m, 1H), 3. 11 - 2. 98 (m, 1H), 2. 83 - 2. 72 (m, 1H), 2. 59 - 2. 42 (m, 6H), 2. 32 - 2. 20 (m, 1H), 2. 19 - 2. 07 (m, 1H), 1. 95 - 1. 83 (m, 1H), 1. 47 - 1. 33 (m, 1H), 1. 12 (t, J = 7. 6 Hz, 3H)	
I - 1	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 74 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 7. 85 (s, 1H), 7. 79 - 7. 64 (m, 3H), 7. 43 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 4. 64 - 4. 54 (m, 1H), 4. 26 - 4. 16 (m, 2H), 4. 00 - 3. 91 (m, 2H), 3. 37 - 3. 30 (m, 2H), 2. 56 - 2. 45 (m, 1H), 2. 45 - 2. 34 (m, 1H), 1. 93 (s, 3H), 1. 42 - 1. 31 (m, 1H)	FA : m/z = 616.0 (M+H)
I - 2 9	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 73 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 7. 89 - 7. 80 (m, 2H), 7. 71 (d, J = 1. 3 Hz, 1H), 7. 62 (d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 35 (d, J = 7. 9 Hz, 1H), 5. 86 (s, 1H), 4. 86 - 4. 75 (m, 1H), 4. 25 - 4. 14 (m, 3H), 2. 52 (m, 1H), 2. 28 (m, 1H), 2. 22 - 2. 12 (m, 1H), 1. 98 - 1. 88 (m, 1H), 1. 43 (m, 1H)	
I - 2 3 3	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 67 (s, 1H), 8. 61 (s, 1H), 8. 57 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 7. 29 - 7. 20 (m, 3H), 7. 12 (d, J = 6. 6 Hz, 1H), 6. 71 (s, 1H), 5. 75 - 5. 58 (br s, 2H), 4. 81 - 4. 69 (m, 1H), 4. 38 - 4. 28 (m, 2H), 4. 23 (dd, J = 9. 9, 5. 8 Hz, 1H), 4. 08 (s, 2H), 2. 73 - 2. 24 (m, 6H), 2. 20 - 2. 09 (m,	FA : m/z = 537.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6 1】

	1 H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H)	
I - 3 2 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 545.5 (M+H)
I - 3 2 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.80	FA: m/z = 545.5 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6 2】

	- 1. 7 0 (m, 1 H), 1. 3 0 - 1. 2 0 (m, 1 H)		
I - 3 4 4	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 7 2 (s, 1 H), 8. 5 3 (s, 1 H), 7. 6 1 (d, J = 7. 1, 0. 9 Hz, 1 H), 7. 5 7 (d, J = 7. 3, 1. 1 Hz, 1 H), 7. 5 0 (s, 1 H), 7. 3 8 - 7. 2 8 (m, 2 H), 6. 1 9 (s, 1 H), 4. 8 3 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 5 3 - 4. 4 4 (m, 1 H), 4. 4 3 - 4. 3 4 (m, 2 H), 4. 3 3 - 4. 2 7 (m, 1 H), 4. 2 3 - 4. 1 3 (m, 3 H), 2. 5 5 (s, 3 H), 2. 5 3 - 2. 4 5 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 2 (m, 1 H), 2. 1 8 - 2. 1 0 (m, 1 H), 1. 9 4 - 1. 8 3 (m, 1 H), 1. 4 8 - 1. 3 6 (m, 1 H)。	AA : m/z = 585.1 (M+H)	10
I - 3 8 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7. 8 7 (d, J = 1. 4 Hz, 1 H), 7. 5 6 (d, J = 1. 4 Hz, 1 H), 7. 5 2 - 7. 4 8 (m, 1 H), 7. 4 1 - 7. 3 7 (m, 1 H), 7. 3 3 (t, J = 7. 8 Hz, 1 H), 7. 2 9 - 7. 2 3 (m, 1 H), 4. 8 2 - 4. 7 3 (m, 1 H), 4. 2 4 - 4. 0 9 (m, 3 H), 3. 2 1 - 3. 0 6 (m, 2 H), 2. 7 1 - 2. 6 0 (m, 1 H), 2. 5 5 - 2. 3 4 (m, 2 H), 2. 3 1 - 2. 1 9 (m, 1 H), 2. 2 0 - 2. 0 8 (m, 1 H), 2. 0 0 - 1. 8 3 (m, 3 H), 1. 4 6 - 1. 3 5 (m, 1 H)	FA : m/z = 578.1 (M+H)	20 30
I - 3 8 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 6 3 (s, 1 H), 8. 5 7 (s, 1 H), 7. 8 9 (d, J = 1. 4 Hz, 1 H), 7. 5 6 (d, J = 1. 5 Hz, 1 H), 7. 5 3 - 7. 4 8 (m, 1 H), 7. 4 3 - 7. 3 1 (m, 2 H), 7. 3 1 - 7. 2 5 (m, 1 H), 4. 8 2 - 4. 7 1 (m, 1 H), 4. 2 7 - 4. 0 8 (m, 3 H), 3. 2 6 - 3. 1 0 (m, 2 H), 2. 7 5 - 2. 6 4 (m, 1 H), 2. 5 3 - 2. 3 9	FA : m/z = 578.1 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 6 3】

	(m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 1H)		
I - 2 6 2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H)	AA : m/z = 584.2 (M+H)	10
I - 2 6 2 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.73 - 3.59 (br s, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 1H)	FA : m/z = 584.2 (M+H)	20 30
I - 2 6 2 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.94 - 4.81 (br s, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.03	FA : m/z = 584.2 (M+H)	40

【表 7 3 - 1 6 4】

	(m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.56 (br s, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 1H)	
I - 2 6 5	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H)	AA : m/z = 564.0 (M+H)
I - 2 6 5 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 2H), 4.29 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 4H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.43 (dt, J = 12.8, 9.1 Hz, 1H)	AA : m/z = 564.0 (M+H)
I - 2 6 5 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 2H), 4.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (	AA : m/z = 564.0 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6 5】

	m, 3H), 3.74 (dd, J = 13.2, 2.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.42 (dt, J = 12.9, 9.1 Hz, 1H)	
I - 3 4 5	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.64 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 5.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.20 (dddd, J = 11.4, 5.6, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 11.4, 10.8, 3.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.11 (dddd, J = 14.1, 9.7, 7.1 Hz, 1H), 1.64 (dt, J = 12.5, 9.8 Hz, 1H)	FA : m/z = 792.9 (M+H)
I - 3 5 6	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.71 (s, 1H) 8.58 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.42 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 5.94 (s, 1H) 4.73 - 4.85 (m, 1H) 4.31 - 4.39 (m, 1H) 3.95 - 4.23 (m, 6H) 2.45 - 2.57 (m, 4H) 2.24 - 2.32 (m, 1H) 2.20 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 1.86 - 1.97 (m, 1H) 1.43 (m, 1H)	AA : m/z = 563.1 (M+H)
I - 3 5 6 a	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.70 (s, 1H) 8.55 (s, 1	AA : m/z = 563.1 (

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6 6】

	H) 7. 3 7 (s, 1 H) 5. 8 7 (s, 1 H)) 4. 7 3 - 4. 8 4 (m, 1 H) 4. 2 6 - 4. 3 2 (m, 1 H) 4. 1 3 - 4. 2 3 (m, , 3 H) 3. 9 1 - 4. 1 2 (m, 4 H) 2 . 4 4 - 2. 5 5 (m, 4 H) 2. 2 6 (m, 1 H) 2. 1 2 - 2. 1 8 (m, 4 H) 2. 0 8 (s, 3 H) 1. 8 6 - 1. 9 8 (m, 1 H)) 1. 4 1 (m, 1 H)	M+H)
I - 3 5 6 b	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8. 6 9 (s, 1 H) 8. 5 4 (s, 1 H) 7. 3 5 (s, 1 H) 5. 8 5 (s, 1 H)) 4. 7 7 (quin, J=7. 9 1 Hz, 1 H)) 4. 2 3 - 4. 3 1 (m, 1 H) 4. 1 1 - 4. 2 0 (m, 3 H) 3. 9 1 - 4. 1 1 (m, , 4 H) 2. 4 5 - 2. 5 4 (m, 4 H) 2 . 2 5 (m, 1 H) 2. 1 0 - 2. 1 6 (m, 4 H) 2. 0 7 (s, 3 H) 1. 8 4 - 1. 9 5 (m, 1 H) 1. 4 1 (m, 1 H)	AA : m/z = 5 6 3. 1 (M+H)
I - 3 5 7	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8. 7 0 (s, 1 H) 8. 5 9 (s, 1 H) 7. 7 9 (s, 1 H) 7. 5 6 (s, 1 H)) 7. 2 5 (s, 1 H) 7. 1 3 - 7. 1 8 (m, 1 H) 6. 8 8 - 6. 9 3 (m, 1 H) 5 . 8 9 (s, 1 H) 4. 7 7 - 4. 8 4 (m, 1 H) 4. 0 7 - 4. 2 5 (m, 4 H) 3. 8 8 - 3. 9 7 (m, 1 H) 2. 9 8 - 3. 0 7 (m, 1 H) 2. 8 1 - 2. 9 1 (m, 1 H) 2. 4 7 - 2. 5 7 (m, 1 H) 2. 2 3 - 2 . 3 3 (m, 1 H) 2. 1 2 - 2. 2 3 (m, 1 H) 1. 8 8 - 2. 0 4 (m, 1 H) 1. 3 9 - 1. 4 9 (m, 1 H)	AA : m/z = 5 6 5. 1 (M+H)
I - 3 5 8	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8. 8 8 (s, 1 H) 8. 5 7 - 8. 6 0 (m, 1 H) 8. 5 7 (s, 1 H) 8. 0 3 - 8. 1 0 (m, 1 H) 7. 8 9 - 7. 9 5 (m, 1 H) 7. 7 5 - 7. 8 4 (m, 3 H) 4 . 7 7 - 4. 8 4 (m, 1 H) 4. 1 5 - 4. 2 6 (m, 3 H) 2. 4 8 - 2. 5 8 (m, 1	AA : m/z = 5 7 4. 1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6 7】

	H) 2.42 (s, 3 H) 2.14 - 2.37 (m, 2 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 1.40 - 1.51 (m, 1 H)	
I - 359 a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.32 (m, 2 H), 7.04 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.90 - 4.86 (m, 1 H), 4.73 - 4.61 (m, 1 H), 4.43 (d, J=2.4, 14.7 Hz, 1 H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 4.10 - 4.05 (m, 1 H), 3.97 - 3.90 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.32 - 2.23 (m, 1 H), 2.13 - 2.05 (m, 2 H), 1.98 - 1.88 (m, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H), 1.29 - 1.20 (m, 1 H)、	AA: m/z = 581.1 (M+H)
I - 359 b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.47 - 7.37 (m, 3 H), 7.36 - 7.32 (m, 2 H), 7.05 - 7.02 (m, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.88 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 4.73 - 4.61 (m, 1 H), 4.43 (dd, J=2.4, 14.7 Hz, 1 H), 4.30 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 4.10 - 4.05 (m, 1 H), 3.97 - 3.90 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.32 - 2.25 (m, 1 H), 2.15 - 2.04 (m, 1 H), 1.97 - 1.88 (m, 1 H), 1.78 - 1.69 (m, 1 H), 1.30 - 1.20 (m, 1 H)	FA: m/z = 581.1 (M+H)
I - 360	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.82 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H)	FA: m/z = 576.1 (M+H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6 8】

	7. 11 - 7. 15 (m, 1 H) 4. 76 - 4. 85 (m, 1 H) 4. 13 - 4. 26 (m, 3 H) 3. 81 - 3. 92 (m, 2 H) 2. 81 - 2. 93 (m, 2 H) 2. 42 - 2. 56 (m, 4 H) 2. 12 - 2. 33 (m, 2 H) 2. 00 (s, 1 H) 1. 89 - 1. 98 (m, 1 H) 1. 35 - 1. 53 (m, 1 H)	
I - 3 6 1	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8. 64 (br s, 1 H) 8. 56 (s, 1 H) 7. 39 (s, 1 H) 7. 22 (s, 1 H) 7. 27 (br t, J=54. 59 Hz, 1 H) 7. 06 - 7. 19 (m, 1 H) 6. 78 (d, J=8. 53 Hz, 1 H) 6. 01 (s, 1 H) 4. 73 - 4. 83 (m, 1 H) 4. 09 - 4. 25 (m, 4 H) 3. 87 - 3. 99 (m, 1 H) 3. 05 - 3. 27 (m, 1 H) 2. 79 (br d, J=16. 81 Hz, 1 H) 2. 66 (s, 1 H) 2. 39 - 2. 56 (m, 1 H) 2. 08 - 2. 31 (m, 2 H) 1. 84 - 1. 97 (m, 1 H) 1. 34 - 1. 55 (m, 1 H)	FA : m/z = 615 (M + H)
I - 3 6 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 72 (s, 1 H), 8. 63 - 8. 55 (m, 2 H), 8. 39 - 8. 28 (m, 3 H), 7. 2 (br s, 2 H), 7. 46 (s, 1 H), 7. 29 - 7. 22 (m, 2 H), 6. 71 (s, 1 H), 5. 90 (s, 1 H), 5. 11 - 5. 05 (m, 1 H), 4. 81 - 4. 71 (m, 1 H), 4. 20 - 3. 74 (m, 11 H, プロトンが広範な酸H ₂ Oピークとオーバーラップしている), 3. 88 - 3. 79 (m, 2 H), 3. 08 - 2. 95 (m, 1 H), 2. 78 (br s, 1 H), 2. 81 - 2. 71 (m, 1 H), 2. 48 (m, 5 H), 2. 38 - 2. 29 (m, 1 H), 2. 15 - 2. 02 (m, 2 H), 1. 53 - 1. 43 (m, 1 H), 1. 41 (d, J=7. 3 Hz, 3 H)	FA : m/z = 579. 1 (M + H)
I - 3 6 3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8	AA : m/z

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 6 9】

	. 64 - 8. 55 (m, 2H), 8. 19 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 71 - 7. 38 (m, 2H), 7. 35 (s, 1H), 7. 29 - 7. 21 (m, 2H), 6. 77 - 6. 72 (m, 1H), 5. 90 (s, 1H), 4. 99 - 4. 93 (m, 1H), 4. 73 - 4. 61 (m, 1H), 4. 15 - 4. 01 (m, 3H), 3. 86 - 3. 78 (m, 1H), 3. 16 - 3. 13 (m, 1H), 3. 06 - 2. 96 (m, 1H), 2. 80 - 2. 72 (m, 1H), 2. 47 (s, 3H), 2. 42 - 2. 27 (m, 2H), 2. 10 - 1. 53 (m, 5H), 1. 49 - 1. 36 (m, 2H), 1. 15 - 1. 08 (m, 1H), 0. 91 - 0. 74 (m, 7H)	= 692. 2 (M + H)
I - 364	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 62 (s, 1H) 8. 57 (s, 1H) 7. 29 (s, 1H) 7. 14 - 7. 23 (m, 6H) 6. 74 (s, 1H) 5. 89 (s, 1H) 5. 05 - 5. 12 (m, 1H) 4. 68 - 4. 79 (m, 1H) 4. 12 - 4. 25 (m, 3H) 3. 92 (td, J = 10. 79, 3. 76 Hz, 1H) 3. 60 (s, 2H) 3. 01 - 3. 12 (m, 1H) 2. 74 - 2. 84 (m, 1H) 2. 52 (s, 3H) 2. 37 - 2. 49 (m, 2H) 2. 16 - 2. 26 (m, 1H) 1. 89 - 2. 00 (m, 4H) 1. 43 - 1. 56 (m, 1H)	FA : m/z = 793. 1 (M + H)
I - 365	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8. 73 (s, 1H) 8. 60 (s, 1H) 7. 57 (s, 1H) 7. 45 (s, 1H) 7. 21 - 7. 33 (m, 3H) 6. 06 (s, 1H) 4. 78 - 4. 85 (m, 1H) 4. 11 - 4. 26 (m, 3H) 3. 75 - 3. 91 (m, 2H) 3. 02 - 3. 16 (m, 1H) 2. 75 - 2. 83 (m, 1H) 2. 48 - 2. 57 (m, 1H) 2. 24 - 2. 33 (m, 1H) 2. 13 - 2. 22 (m, 1H) 1. 88 - 1. 98 (m, 1H) 1. 40 - 1.	AA : m/z = 565. 1 (M + H)

10

20

30

40

【表 7 3 - 1 7 0】

	5 0 (m, 1 H)	
1 - 3 6 6	¹ H NMR (4 0 0 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8. 6 6 (s, 1 H) 8. 5 5 (s, 1 H) 7 . 3 7 (d, J = 1. 2 5 Hz, 1 H) 7. 1 9 (s, 2 H) 6. 8 2 (s, 1 H) 5. 9 1 (s, 1 H) 4. 9 0 - 4. 9 8 (m, 2 H) 4. 7 4 - 4. 8 5 (m, 1 H) 4. 6 5 (d , J = 15. 0 6 Hz, 1 H) 4. 1 3 - 4. 2 2 (m, 4 H) 3. 8 7 - 3. 9 4 (m, 1 H) 3. 0 3 - 3. 1 4 (m, 1 H) 2. 7 5 - 2. 8 3 (m, 1 H) 2. 4 5 - 2. 5 4 (m, 1 H) 2. 1 0 - 2. 3 0 (m, 2 H) 1 . 8 6 - 1. 9 4 (m, 1 H) 1. 4 1 (m, J = 13. 3 0, 9. 0 0, 9. 0 0, 4. 4 0 H z, 1 H)	FA : m/z = 5 9 6 (M + H)

10

【1 0 3 1】

実施例 2 1 5 : SAE HTRF 酵素アッセイ

20

SAE 酵素反応物は、全量で 5 0 μ l であり、5 0 mM HEPES 半ナトリウム (pH 7. 5)、0. 0 5 % BSA、5 mM MgCl₂、0. 5 μ M ATP、2 5 0 μ M GSH、0. 0 1 μ M Ub c 9 - GST、0. 1 2 5 μ M Sumo - Flag、及び 0. 1 1 nM 組換えヒト SAE 酵素を含有する。阻害薬を含む、及び含まない酵素反応混合物を 3 8 4 ウェルプレート内で 2 4 °C で 1 0 5 分間にわたってインキュベートし、その後、2 5 μ M 停止 / 検出緩衝液 (0. 1 M HEPES 半ナトリウム pH 7. 5、0. 0 5 % Tween 2 0、2 0 mM EDTA、4 1 0 mM KF、0. 5 3 nM ユロピウム - クリプタート標識モノクローナル抗 Flag M2 抗体 (Cis Bio International)、及び 8. 1 2 5 μ g / ml PHYCOLINK ヤギ抗 GST アロフィコシアニン (XL - APC) 抗体 (Prozyme)) で終了させる。2 時間

にわたる 2 4 °C でのインキュベーションの後に、Pherostar (商標) (BMG Labtech) で、FRET の定量化を行う。単一濃度での阻害値パーセンテージまたは酵素阻害 (IC₅₀) 値を、それらの曲線から決定する。当業者であれば、単一濃度での阻害パーセンテージまたは IC₅₀ 値のいずれかとして生成したそれらの値が、実験によって変化することを理解するであろう。

30

【1 0 3 2】

実施例 2 1 6 : 細胞生存率アッセイ

細胞生存率アッセイを使用して、がん細胞の増殖に対する様々な化合物の効果を測定する。Promega's CellTiter - Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay を使用して、すべての代謝活性細胞中に存在する ATP 濃度を測定する。この濃度は、細胞で壊死またはアポトーシスが生じると急速に低下する。

40

【1 0 3 3】

対象のがん細胞系を、1 0 % ウシ胎児血清 (Hyclone または ATCC) 及び 1 0 0 I. U. ペニセリン (Penicellin) / 1 0 0 μ g / mL ストレプトマイシン (Invitrogen) を含有する推奨成長培地 (Invitrogen) 中で増殖させ、3 7 °C で 5 % CO₂ の組織培養インキュベーター内で維持する。1 日目に、付着細胞を、3 7 °C で 2 分間にわたって、または細胞が剥離するまで、0. 2 5 % トリプシン - EDTA (Invitrogen) 4. 5 mL でトリプシン処理する。懸濁細胞を収集し、洗浄する。所望の数の細胞を、組織培養処理済みのブラックウォール透明ボトム 3 8 4 ウ

50

エルプレート (BD Biosciences) 内で16～24時間にわたって、1ウェル当たり培地25μL中で培養する。1ウェル当たりの正確な細胞数を、それぞれ個別の細胞系に対して最適化する。2日目に、Echo液体ハンドラー (Labcyte) を使用して、62.5nLの試験化合物含有DMSO (10ポイント3倍希釈列で10mM～508μMの範囲) を直接、384ウェルプレート内の細胞に添加する。この結果、細胞プレート内において、3倍希釈で、最終濃度が0.0013～25μMとなる。5日目に、組織培養インキュベーター内で72時間にわたってインキュベートした後、Cell Titer-Glo (登録商標) (Promega) 25μLを、化合物処理された細胞プレートに添加する。その細胞プレートを室温で15分間にわたってインキュベートし、次いで、Pherastarプレートリーダー (BMG) でルミネセンスを読み取る。DMSO及び培地のみの対照と比較して、ルミネセンス読取りから計算された生存率を使用して、試験化合物濃度対細胞生存率曲線を生成する。単一濃度での成長阻害値パーセンテージ (LD_{50}) 値を、曲線から決定する。

10

【1034】

実施例217: *in vivo* 腫瘍有効性モデル

標準的な異種移植片腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を阻害する能力について、SAE阻害薬を試験する。例えば、23-ga針を使用して、雌のCD-1ヌードマウス (5～8週齢、Charles River) の右背側側腹部の皮下空間に、HCT-116細胞 (1×10^6) を含むリン酸緩衝生理食塩水100μLを無菌で注射する。接種後7日目から、バーニヤカリパスを使用して、腫瘍を週に2回測定する。標準的な手順 ($0.5 \times$ 長さ $\times$ 幅²) を使用して、腫瘍体積を計算する。腫瘍が約200mm³の体積に達したときに、マウスを、腫瘍体積によって処置群に無作為化し、様々な用量及びスケジュールで、試験化合物 (300μL) を皮下注射する。すべての対照群に、ビヒクルのみを投与する。腫瘍サイズ及び体重を週に2回測定し、対照腫瘍が約2000mm³に達したときに、試験を終了する。結腸 (colo205またはHCT-116細胞)、AML (THP-1またはHL-60細胞)、DLBCL (Ly10またはWSU-DLCL2)、黒色腫 (A375またはA2058細胞)、及び肺 (H460細胞) 腫瘍モデルについて、類似の手順に従う。

20

【1035】

上記で詳述したとおりに、本開示の化学成分は、SAEを阻害する。ある特定の実施形態では、本開示の化学成分は、下記の表に示す濃度での阻害パーセントで、SAEを阻害する。ある特定の実施形態では、本開示の化学成分は、下記の表に示す IC_{50} 値でSAEを阻害する。

30

【表 7 4 - 1】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 1	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 1 a	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 b	0 . 1 1 1	6 1	B
I - 3	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 a	0 . 1 1 1	9 2	B
I - 3 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 4	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 5	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 5 a	0 . 1 1 1	8 6	B
I - 5 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 6	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 6 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 6 b	0 . 1 1 1	9 8	A

10

20

【表 7 4 - 2】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μ M)
I - 7	0.111	98	A
I - 7 a	0.111	96	A
I - 7 b	0.111	98	A
I - 8	0.111	99	A
I - 8 a	0.111	96	A
I - 8 b	0.111	99	A
I - 9	0.111	99	A
I - 9 a	0.111	99	A
I - 9 b	0.111	97	A
I - 10	0.111	99	A
I - 10 a	0.111	100	A
I - 10 b	0.111	97	A
I - 11	0.111	99	A
I - 11 a	0.111	93	A
I - 11 b	0.111	99	A
I - 12	0.111	99	A
I - 12 a	0.111	84	B
I - 12 b	0.111	100	A
I - 13	0.111	100	A
I - 14 a	0.111	101	A
I - 14 b	0.111	95	A
I - 15	0.111	100	A
I - 15 a	0.111	66	B
I - 15 b	0.111	100	A
I - 16 a	0.111	99	A
I - 16 b	0.111	98	A
I - 17	0.111	99	A
I - 18	0.111	99	A
I - 18 a	0.111	82	B

10

20

30

40

【表 7 4 - 3】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μ M)
I - 1 8 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 1 9	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 1 9 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 1 9 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 0 a	0 . 1 1 1	8 1	B
I - 2 0 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 1	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 2	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 2 a	0 . 1 1 1	8 3	B
I - 2 2 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 4 a	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 4 b	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 5	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 5 a	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 5 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 6	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 7 a	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 2 7 b	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 8	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 8 a	0 . 1 1 1	6 6	B
I - 2 8 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 9	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 9 a	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 9 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 0	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 0 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 0 b	0 . 1 1 1	8 8	B
I - 3 1	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 2	0 . 1 1 1	9 8	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 4】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μ M)
I - 3 2 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 2 b	0 . 1 1 1	9 0	B
I - 3 3	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 4	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 5	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 6	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 6 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 6 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 7	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 8	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 3 8 a	0 . 1 1 1	7 5	B
I - 3 8 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 9	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 4 0	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 4 1	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 1 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 4 1 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 4 2	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 4 2 a	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 4 2 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 3	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 4	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 4 5	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 6	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 4 7	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 4 7 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 7 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 8	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 4 9	0 . 1 1 1	9 8	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 5】

化合物番号	濃度 (μM)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μM)
I - 5 0	0. 1 1 1	9 9	A
I - 5 1	0. 1 1 1	1 0 0	A
I - 5 2	0. 1 1 1	9 9	A
I - 5 3	0. 1 1 1	9 9	A
I - 5 4	0. 1 1 1	9 9	A
I - 5 5	0. 1 1 1	9 7	A
I - 5 6	0. 1 1 1	9 8	A
I - 5 7	0. 1 1 1	9 8	A
I - 5 8	0. 1 1 1	9 6	A
I - 5 8 a	0. 1 1 1	8 7	B
I - 5 8 b	0. 1 1 1	1 0 0	A
I - 5 9	0. 1 1 1	9 9	A
I - 6 0	0. 1 1 1	9 9	A
I - 6 1	0. 1 1 1	9 8	A
I - 6 2	0. 1 1 1	9 8	A
I - 6 3	0. 1 1 1	9 7	A
I - 6 4	0. 1 1 1	9 9	A
I - 6 5	0. 1 1 1	9 9	A
I - 6 6	0. 1 1 1	9 8	A
I - 6 7	0. 1 1 1	9 9	A
I - 6 8	0. 1 1 1	9 8	A
I - 6 9	0. 1 1 1	1 0 0	A
I - 7 0	0. 1 1 1	9 8	A
I - 7 1	0. 1 1 1	9 8	A
I - 7 2	0. 1 1 1	9 8	A
I - 7 3 a	0. 1 1 1	9 8	A
I - 7 3 b	0. 1 1 1	9 8	A
I - 7 4	0. 1 1 1	9 8	A
I - 7 5	0. 1 1 1	9 8	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 6】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 7 6	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 7 7	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 7 8	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 7 9	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 8 0	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 8 1	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 8 2	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 8 3	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 8 4	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 8 5	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 8 6	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 8 7	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 8 8	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 8 9	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 9 0	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 9 0 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 9 0 b	0 . 1 1 1	9 2	B
I - 9 1	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 9 2	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 9 3	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 9 4	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 9 5	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 9 6	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 9 7	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 9 8	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 9 9	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 0 0	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 0 1	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 0 2	0 . 1 1 1	9 4	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 7】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μ M)
I - 1 0 2 a	0 . 1 1 1	3 6	C
I - 1 0 2 b	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 0 3	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 0 4	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 0 5	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 0 6	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 0 6 a	0 . 1 1 1	6 2	B
I - 1 0 6 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 1 0 7	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 0 8	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 0 9	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 1 0	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 1 1 1	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 1 1 2	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 1 3	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 1 4	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 1 5	0 . 1 1 1	9 0	A
I - 1 1 6	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 1 7	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 1 1 7 a	0 . 1 1 1	7 3	B
I - 1 1 7 b	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 1 8	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 1 9	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 2 0	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 2 1	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 1 2 2	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 1 2 3	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 2 4	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 2 5	0 . 1 1 1	9 7	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 8】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 1 2 6	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 1 2 7	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 2 8	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 2 9	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 3 0	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 3 1	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 3 2	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 3 4	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 1 3 5	0 . 1 1 1	9 4	B
I - 1 3 5 a	0 . 1 1 1	8 2	B
I - 1 3 5 b	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 3 6	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 3 7	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 3 8	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 1 3 9	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 1 4 0	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 1 4 1	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 4 2	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 1 4 3	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 1 4 4	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 1 4 5	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 1 4 6	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 1 4 7	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 1 4 8	0 . 1 1 1	9 1	A
I - 1 4 9	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 1 5 0	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 1 5 1	0 . 1 1 1	8 8	B
I - 1 5 1 a	0 . 1 1 1	8 0	B
I - 1 5 1 b	0 . 1 1 1	9 3	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 9】

化合物番号	濃度 (μM)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μM)
I - 1 5 2	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 1 5 3	0 . 1 1 1	8 6	B
I - 1 5 3 a	0 . 1 1 1	3 0	C
I - 1 5 3 b	0 . 1 1 1	9 2	A
I - 1 5 4	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 1 5 5	0 . 1 1 1	9 2	A
I - 1 5 6	0 . 1 1 1	9 2	A
I - 1 5 7	0 . 1 1 1	9 2	A
I - 1 5 8	0 . 1 1 1	8 6	A
I - 1 5 9	0 . 1 1 1	9 1	A
I - 1 6 0	0 . 1 1 1	9 2	A
I - 1 6 1	0 . 1 1 1	9 1	A
I - 1 6 2	0 . 1 1 1	9 1	B
I - 1 6 3	0 . 1 1 1	9 2	B
I - 1 6 4	0 . 1 1 1	9 2	B
I - 1 6 5	0 . 1 1 1	9 1	B
I - 1 6 6	0 . 1 1 1	9 3	B
I - 1 6 7	0 . 1 1 1	8 9	B
I - 1 6 8	0 . 1 1 1	9 0	B
I - 1 6 9	0 . 1 1 1	9 1	B
I - 1 7 0	0 . 1 1 1	9 1	B
I - 1 7 1	0 . 1 1 1	9 0	B
I - 1 7 2	0 . 1 1 1	8 8	B
I - 1 7 3	0 . 1 1 1	8 6	B
I - 1 7 4	0 . 1 1 1	8 9	B
I - 1 7 5	0 . 1 1 1	9 0	B
I - 1 7 6	0 . 1 1 1	8 7	B
I - 1 7 7	0 . 1 1 1	8 5	B
I - 1 7 8	0 . 1 1 1	8 7	B

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 0】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 1 7 9	0 . 1 1 1	8 6	B
I - 1 8 0	0 . 1 1 1	8 4	B
I - 1 8 1	0 . 1 1 1	8 2	B
I - 1 8 2	0 . 1 1 1	8 2	B
I - 1 8 3	0 . 1 1 1	8 2	B
I - 1 8 4	0 . 1 1 1	8 5	B
I - 1 8 5	0 . 1 1 1	8 0	B
I - 1 8 6	0 . 1 1 1	8 3	B
I - 1 8 7	0 . 1 1 1	7 6	B
I - 1 8 8	0 . 1 1 1	7 9	B
I - 1 8 9	0 . 1 1 1	7 8	B
I - 1 9 0	0 . 1 1 1	7 7	B
I - 1 9 1	0 . 1 1 1	7 2	B
I - 1 9 2	0 . 1 1 1	6 6	B
I - 1 9 3	0 . 1 1 1	7 2	B
I - 1 9 4	0 . 1 1 1	6 6	B
I - 1 9 5	0 . 1 1 1	6 8	B
I - 1 9 6	0 . 1 1 1	6 3	B
I - 1 9 7	0 . 1 1 1	6 9	B
I - 1 9 9	0 . 1 1 1	6 3	B
I - 2 0 0	0 . 1 1 1	6 2	B
I - 2 0 1	0 . 1 1 1	6 0	B
I - 2 0 2	0 . 1 1 1	6 0	B
I - 2 0 3	0 . 1 1 1	5 8	B
I - 2 0 4	0 . 1 1 1	5 2	B
I - 2 0 5	0 . 1 1 1	5 1	C
I - 2 0 6	0 . 1 1 1	4 9	C
I - 2 0 7	0 . 1 1 1	5 1	C
I - 2 0 8	0 . 1 1 1	4 6	C

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 1】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μ M)
I - 2 0 9	0 . 1 1 1	4 5	C
I - 2 1 0	0 . 1 1 1	5 0	C
I - 2 1 1	0 . 1 1 1	3 9	C
I - 2 1 2	0 . 1 1 1	4 3	C
I - 2 1 5	0 . 1 1 1	3 6	C
I - 2 1 6	0 . 1 1 1	3 6	C
I - 2 1 7	0 . 1 1 1	3 6	C
I - 2 1 8	0 . 1 1 1	3 3	C
I - 2 1 9	0 . 1 1 1	3 2	C
I - 2 2 0	0 . 1 1 1	3 6	C
I - 2 2 1	0 . 1 1 1	3 0	C
I - 2 2 2	0 . 1 1 1	3 1	C
I - 2 2 3	0 . 1 1 1	2 8	C
I - 2 2 4	0 . 1 1 1	3 1	C
I - 2 2 5	0 . 1 1 1	3 3	C
I - 2 2 6	0 . 1 1 1	3 3	C
I - 2 2 7	0 . 1 1 1	2 3	C
I - 2 2 8	0 . 1 1 1	2 9	C
I - 2 2 9	0 . 1 1 1	2 5	C
I - 2 3 0	0 . 1 1 1	2 6	C
I - 2 3 1	0 . 1 1 1	2 8	C
I - 2 3 3	0 . 1 1 1	2 2	C
I - 2 3 4	0 . 1 1 1	2 0	C
I - 2 3 5	0 . 1 1 1	2 2	C
I - 2 3 6	0 . 1 1 1	1 9	C
I - 2 3 7	0 . 1 1 1	2 5	C
I - 2 3 8	0 . 1 1 1	2 5	C
I - 2 3 9	0 . 1 1 1	1 4	C
I - 2 4 0	0 . 1 1 1	1 9	C

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 2】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 2 4 1	0 . 1 1 1	1 8	C
I - 2 4 2	0 . 1 1 1	2 5	C
I - 2 4 3	0 . 1 1 1	1 9	C
I - 2 4 7 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 4 7 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 4 8 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 4 8 b	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 2 4 9 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 4 9 b	0 . 1 1 1	9 2	A
I - 2 5 0	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 5 0 a	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 5 0 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 5 1	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 5 1 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 5 1 b	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 5 2	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 5 2 a	0 . 1 1 1	7 1	B
I - 2 5 2 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 5 3	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 5 3 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 5 3 b	0 . 1 1 1	8 3	B
I - 2 5 4	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 5 4 a	0 . 1 1 1	8 1	B
I - 2 5 4 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 5 5 a	0 . 1 1 1	9 3	B
I - 2 5 5 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 5 6	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 5 6 a	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 2 5 6 b	0 . 1 1 1	9 9	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 3】

化合物番号	濃度 (μM)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μM)
I - 2 5 7 a	0 . 1 1 1	7 4	B
I - 2 5 7 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 5 8	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 5 8 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 5 8 b	0 . 1 1 1	7 2	B
I - 2 5 9	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 5 9 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 5 9 b	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 6 0	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 6 0 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 6 0 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 6 1	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 6 1 a	0 . 1 1 1	7 6	B
I - 2 6 1 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 6 2	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 6 2 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 6 2 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 6 3 a	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 6 3 b	0 . 1 1 1	8 9	B
I - 2 6 4	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 6 4 a	0 . 1 1 1	3 3	C
I - 2 6 4 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 6 5	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 6 5 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 6 5 b	0 . 1 1 1	7 2	B
I - 2 6 6	0 . 1 1 1	1 0 2	A
I - 2 6 6 a	0 . 1 1 1	4 1	C
I - 2 6 6 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 6 7	0 . 1 1 1	9 7	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 4】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	IC50 (μ M)
I - 2 6 7 a	0 . 1 1 1	6 5	B
I - 2 6 7 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 6 8	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 6 8 a	0 . 1 1 1	5 0	C
I - 2 6 8 b	0 . 1 1 1	1 0 2	A
I - 2 6 9	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 6 9 a	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 6 9 b	0 . 1 1 1	9 5	B
I - 2 7 0	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 7 0 a	0 . 1 1 1	7 9	B
I - 2 7 0 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 7 1 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 7 2 a	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 2 7 2 b	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 7 3	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 7 4	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 7 4 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 7 4 b	0 . 1 1 1	8 1	B
I - 2 7 5	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 7 6	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 7 6 a	0 . 1 1 1	2 8	C
I - 2 7 6 b	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 7 7	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 7 7 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 7 7 b	0 . 1 1 1	8 1	B
I - 2 7 8	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 7 8 a	0 . 1 1 1	7 7	B
I - 2 7 8 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 7 9	0 . 1 1 1	9 9	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 5】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 2 7 9 a	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 7 9 b	0 . 1 1 1	8 4	B
I - 2 8 0	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 8 0 a	0 . 1 1 1	7 5	B
I - 2 8 0 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 8 1	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 8 1 a	0 . 1 1 1	7 4	B
I - 2 8 1 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 8 2	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 8 2 a	0 . 1 1 1	3 7	C
I - 2 8 2 b	0 . 1 1 1	1 0 2	A
I - 2 8 3	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 8 3 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 8 3 b	0 . 1 1 1	9 3	B
I - 2 8 4 a	0 . 1 1 1	4 9	C
I - 2 8 4 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 8 5	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 2 8 5 a	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 8 5 b	0 . 1 1 1	4 4	C
I - 2 8 6	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 8 6 a	0 . 1 1 1	3 9	C
I - 2 8 6 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 8 7	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 8 7 a	0 . 1 1 1	9	C
I - 2 8 7 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 8 8	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 8 9	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 8 9 a	0 . 1 1 1	1 6	C
I - 2 8 9 b	0 . 1 1 1	9 9	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 6】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 2 9 0 a	0 . 1 1 1	6 2	B
I - 2 9 0 b	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 2 9 1	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 9 1 a	0 . 1 1 1	1 7	C
I - 2 9 1 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 9 2 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 9 2 b	0 . 1 1 1	8 7	B
I - 2 9 3	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 9 3 a	0 . 1 1 1	5 7	B
I - 2 9 3 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 9 4	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 9 4 a	0 . 1 1 1	8 4	B
I - 2 9 4 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 9 5	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 9 6	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 9 7	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 2 9 7 a	0 . 1 1 1	3 1	C
I - 2 9 7 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 2 9 8	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 2 9 8 a	0 . 1 1 1	3 4	C
I - 2 9 8 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 9 9	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 2 9 9 a	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 2 9 9 b	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 3 0 0 a	0 . 1 1 1	2 6	C
I - 3 0 0 b	0 . 1 1 1	1 0 1	A
I - 3 0 1	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 0 1 a	0 . 1 1 1	4 0	C
I - 3 0 1 b	0 . 1 1 1	1 0 0	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 7】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 3 0 2	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 0 3	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 0 4	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 3 0 5	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 3 0 5 a	0 . 1 1 1	2 8	C
I - 3 0 5 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 0 6	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 0 7	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 3 0 7 a	0 . 1 1 1	4 5	C
I - 3 0 7 b	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 3 0 8	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 0 9	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 1 0	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 1 0 a	0 . 1 1 1	2 7	C
I - 3 1 0 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 1 1 a	0 . 1 1 1	6 5	B
I - 3 1 1 b	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 3 1 3	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 3 1 4	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 3 1 4 a	0 . 1 1 1	4 9	C
I - 3 1 4 b	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 1 5	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 3 1 6	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 3 1 7	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 3 1 8	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 3 1 9	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 3 2 0	0 . 1 1 1	9 2	B
I - 3 2 0 a	0 . 1 1 1	2 7	C
I - 3 2 0 b	0 . 1 1 1	9 3	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 8】

化合物番号	濃度 (μM)	阻害パーセント	IC ₅₀ (μM)
I - 3 2 1	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 3 2 2	0 . 1 1 1	9 2	B
I - 3 2 3	0 . 1 1 1	9 0	B
I - 3 2 4	0 . 1 1 1	9 1	B
I - 3 2 5	0 . 1 1 1	6 0	B
I - 3 2 7	0 . 1 1 1	5 1	C
I - 3 2 9	0 . 1 1 1	3 6	C
I - 3 3 0	0 . 1 1 1	3 4	C
I - 3 3 1	0 . 1 1 1	2 8	C
I - 3 3 2	0 . 1 1 1	2 5	C
I - 3 3 3	0 . 1 1 1	1 5	C
I - 3 3 4	0 . 1 1 1	1 0	C
I - 3 3 5	0 . 1 1 1	3 8	C
I - 3 3 5 a	0 . 1 1 1	1 4	C
I - 3 3 5 b	0 . 1 1 1	4 1	C
I - 3 3 6	0 . 1 1 1	1 5	C
I - 3 3 7	0 . 1 1 1	8 9	B
I - 3 3 8	0 . 1 1 1	5 6	B
I - 3 3 9	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 3 9 a	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 3 9 b	0 . 1 1 1	9 4	A
I - 3 4 1	0 . 1 1 1	1 0	C
I - 3 4 2	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 3 4 3 a	0 . 1 1 1	5 7	B
I - 3 4 3 b	0 . 1 1 1	8 4	B
I - 3 4 4	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 4 5	0 . 1 1 1	5	C
I - 3 4 6	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 4 7	0 . 1 1 1	9 7	A

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 9】

化合物番号	濃度 (μ M)	阻害パーセント	I C 5 0 (μ M)
I - 3 4 8	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 3 4 9	0 . 1 1 1	4 2	C
I - 3 4 9 a	0 . 1 1 1	4 2	C
I - 3 4 9 b	0 . 1 1 1	5 8	B
I - 3 5 0	0 . 1 1 1	7 5	B
I - 3 5 1	0 . 1 1 1	9 3	A
I - 3 5 2	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 5 3	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 5 4	0 . 1 1 1	1 0 0	A
I - 3 5 5	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 3 5 5 a	0 . 1 1 1	9 8	A
I - 3 5 5 b	0 . 1 1 1	7 1	B
I - 3 5 6	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 3 5 6 a	0 . 1 1 1	5 2	B
I - 3 5 6 b	0 . 1 1 1	9 9	A
I - 3 5 7	0 . 1 1 1	9 7	A
I - 3 5 8	0 . 1 1 1	9 6	A
I - 3 5 9 a	0 . 1 1 1	9 2	B
I - 3 5 9 b	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 3 6 0	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 3 6 1	0 . 1 1 1	9 5	A
I - 3 6 2	0 . 1 1 1	9 1	B
I - 3 6 3	0 . 1 1 1	5 7	C
I - 3 6 4	0 . 1 1 1	1 3	D
I - 3 6 5	0 . 1 1 1	6 2	B
I - 3 6 6	0 . 1 1 1	1 0 0	A

I C ₅₀ : A) 1 0 n M 未満、 B) 1 0 n M ~ 1 0 0 n M、 及び C) 1 0 0 n M 超 及び 1 0 0 0 n M 未満

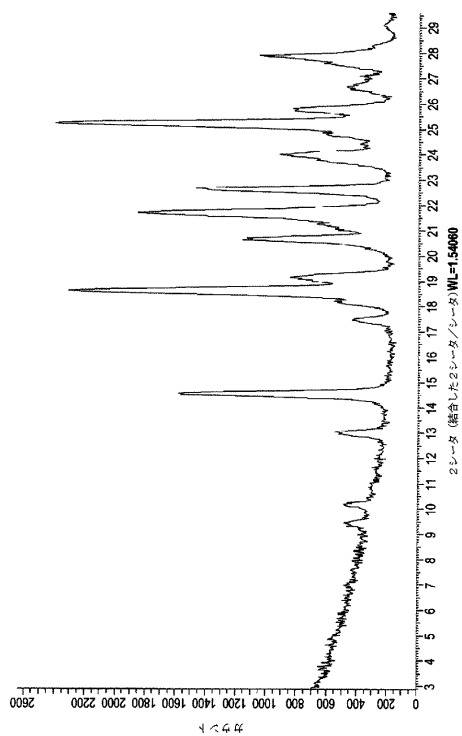
10

20

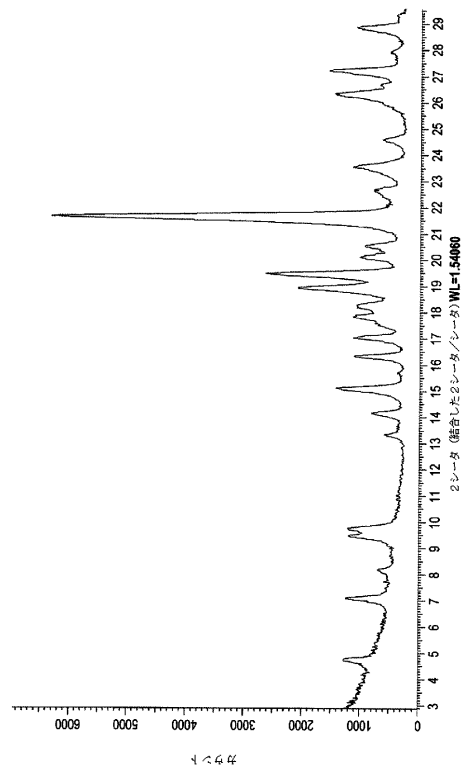
30

40

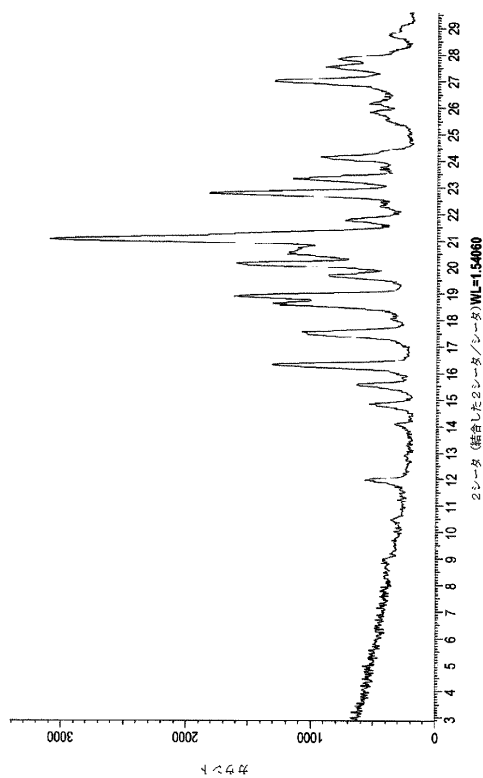
【図 1】



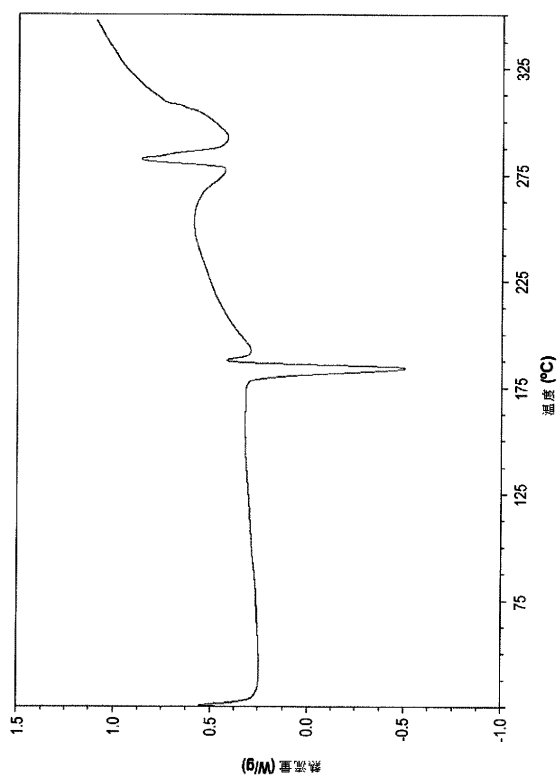
【図 2】



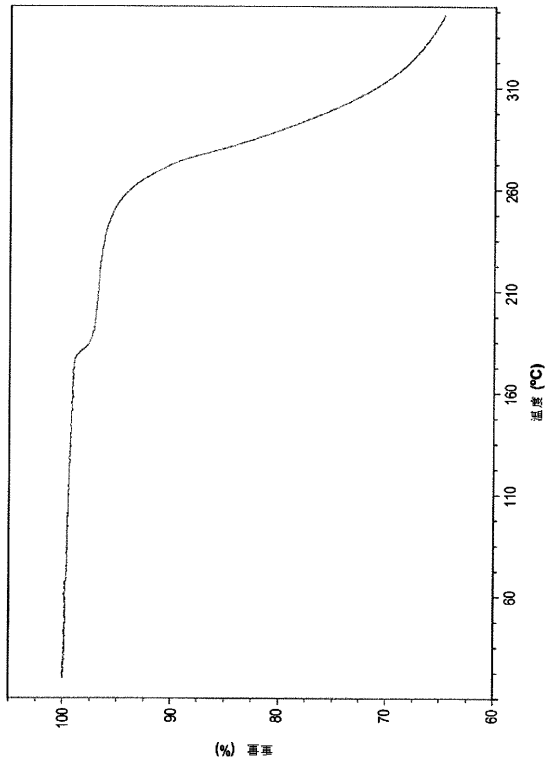
【図 3】



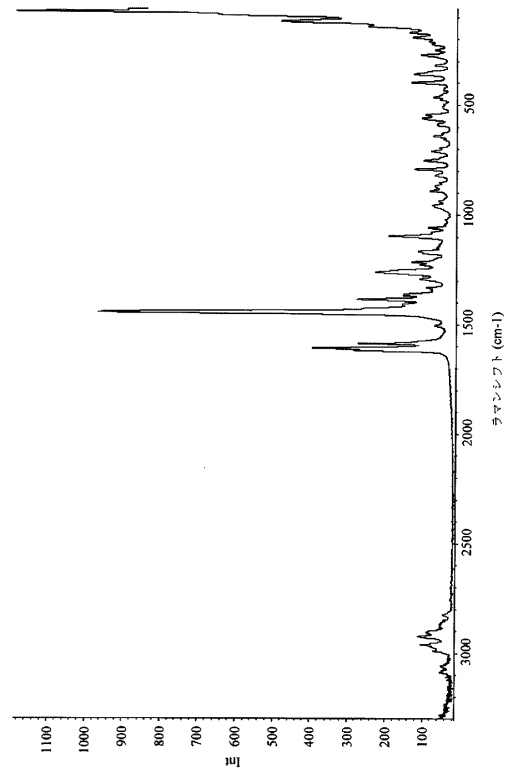
【図 4】



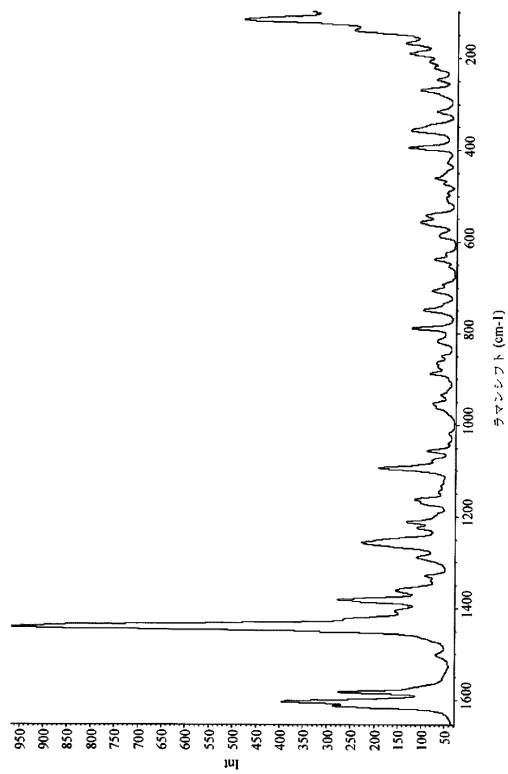
【図 5】



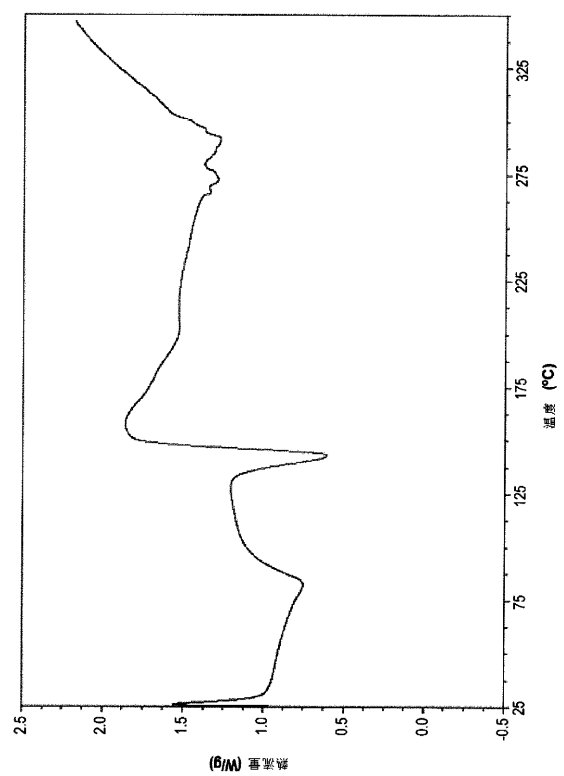
【図 6】



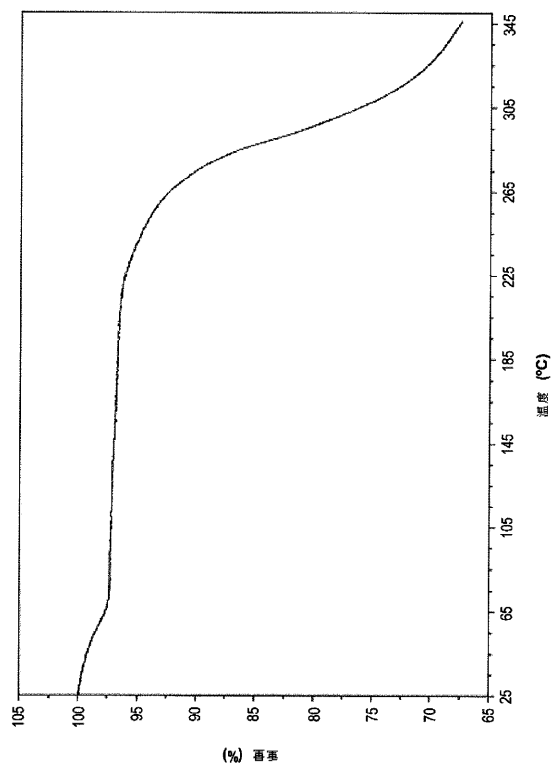
【図 7】



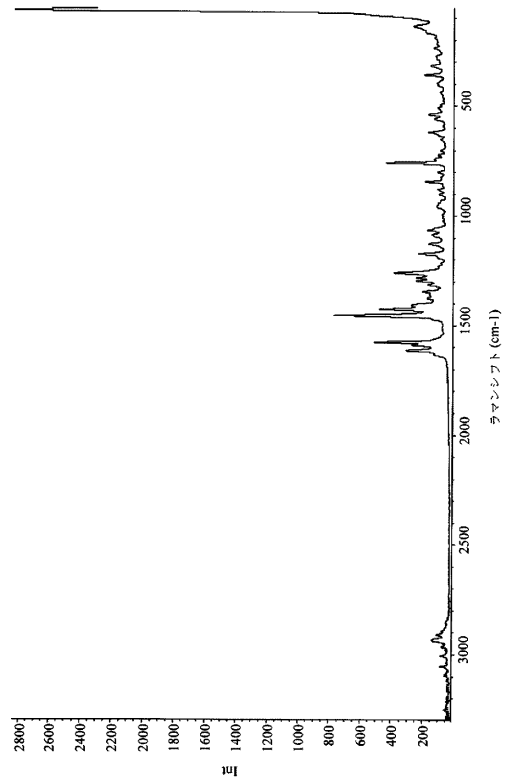
【図 8】



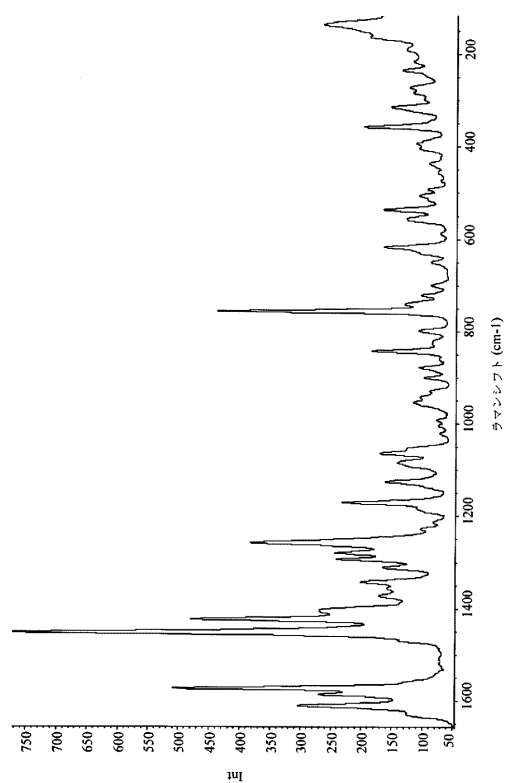
【図 9】



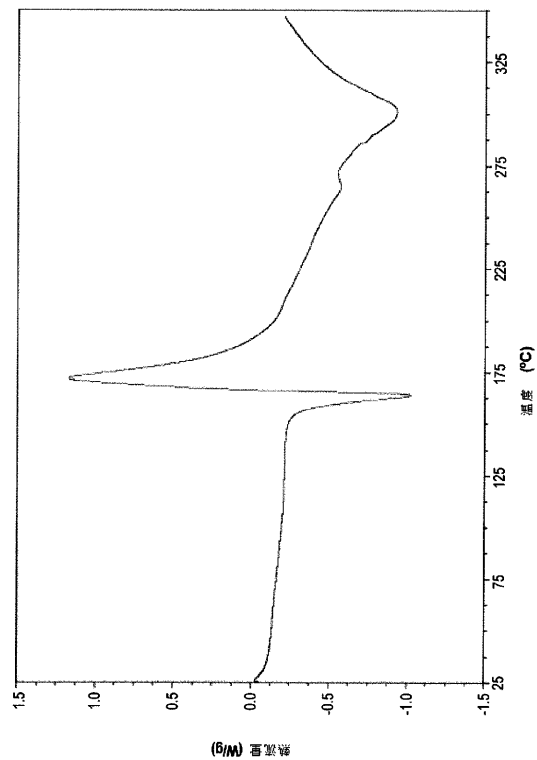
【図 10】



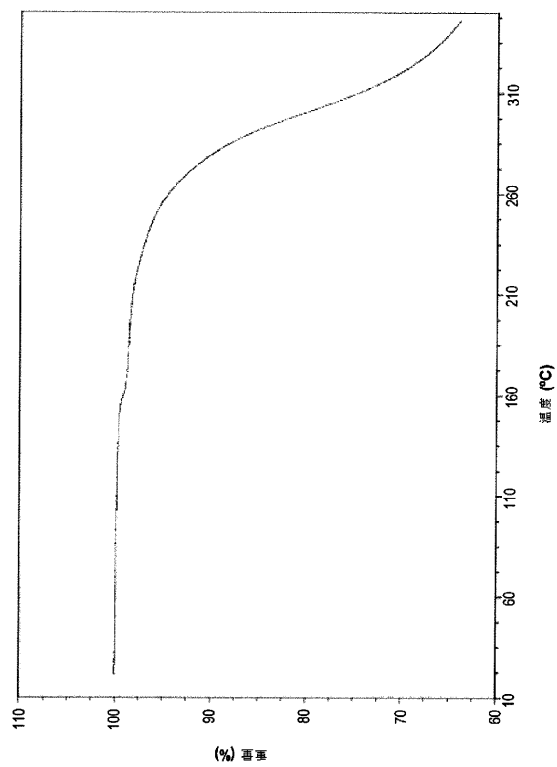
【図 11】



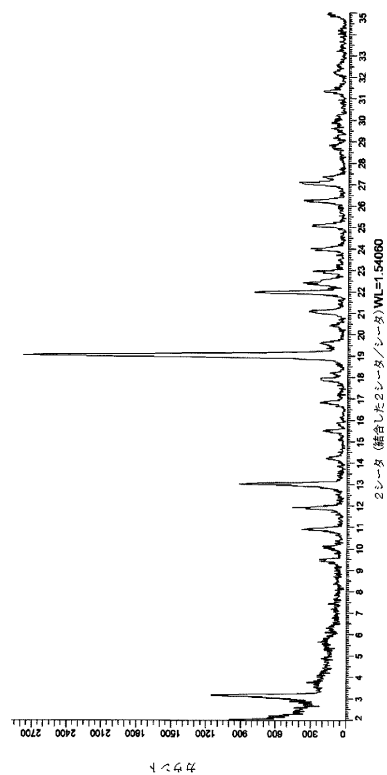
【図 12】



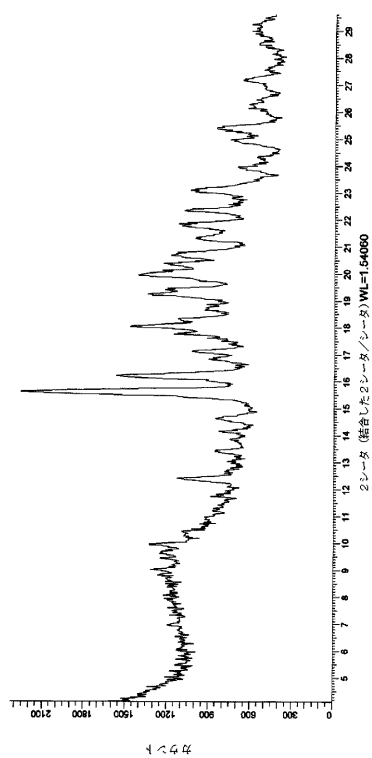
【図 1 3】



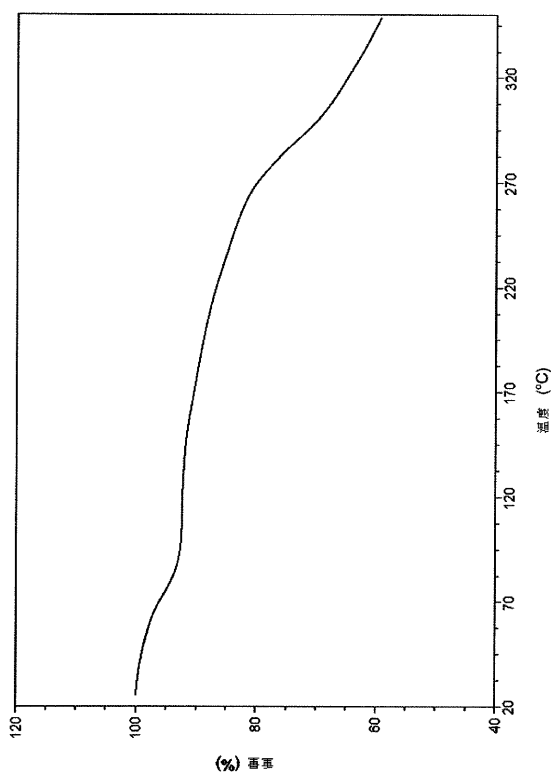
【図 1 4】



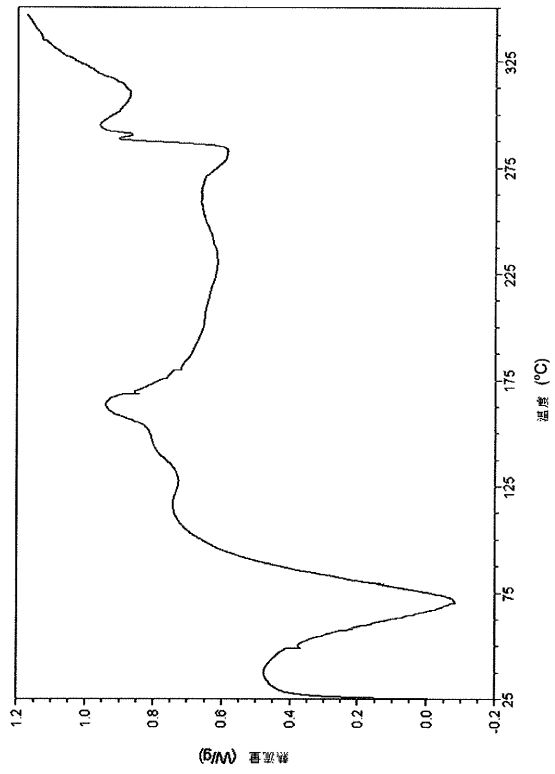
【図 1 5】



【図 1 6】



【図 17】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C O 7 D 495/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 4
C O 7 D 407/14	(2006.01)	C O 7 D 495/04	1 0 1
C O 7 D 491/052	(2006.01)	C O 7 D 407/14	
C O 7 D 513/04	(2006.01)	C O 7 D 491/052	
C O 7 D 498/04	(2006.01)	C O 7 D 513/04	3 0 1
C O 7 D 493/04	(2006.01)	C O 7 D 498/04	1 1 2 Q
C O 7 D 417/06	(2006.01)	C O 7 D 493/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C O 7 D 417/06	
A 6 1 K 31/5365	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C O 7 D 417/14	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
		C O 7 D 417/14	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ダフィー, マシュー オー.

アメリカ合衆国 イリノイ 60615, シカゴ, エス. レイク ショア ドライブ 50
50 ナンバー2717

(72)発明者 イングランド, ディラン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01757, ミルフォード, ウェイン ロード 9

(72)発明者 フリーズ, スコット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02127, ボストン, ゲーツ ストリート 67,
ユニット 1

(72)発明者 フー, ジゲン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02145, サマビル, マーシャル ストリート 64
ビー

(72)発明者 ラングストン, スティーブン ピー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01845, アンドーバー, ミル ロード 164

(72)発明者 マッキンタイア, チャールズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ブルックライン ストリート
230, アpartment 1

(72)発明者 ミズタニ, ヒロタケ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, マサチューセッツ アベニ
ュー 264, ナンバー209

(72)発明者 小野 宏司

神奈川県藤沢市村岡東2丁目26-1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 シュー, ヘ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02494, ニーダム, グローバー ロード 43

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2010-500353 (JP, A)

特表2009-528986 (JP, A)

米国特許出願公開第2013/0150388 (US, A1)

特表2006-523183 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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