

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-532845
(P2024-532845A)

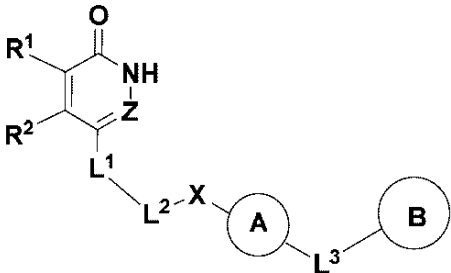
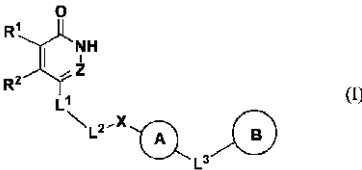
(43)公表日 令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 6	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	A 6 1 K	31/5025		
C 0 7 D	491/052 (2006.01)	C 0 7 D	491/052	C S P	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全312頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-510224(P2024-510224)		(71)出願人	517023404	
(86)(22)出願日	令和4年8月16日(2022.8.16)			インベンティスバイオ カンパニー リミテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年3月6日(2024.3.6)			中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プドン チャンヘン ロード 1 0 0 0 ビルディング 6 3	
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/112674		(71)出願人	524061138	
(87)国際公開番号	WO2023/020457			インベンティスバイオ リミテッド ライアビリティ カンパニー	
(87)国際公開日	令和5年2月23日(2023.2.23)			アメリカ合衆国 0 7 0 7 8 ニュージャージー州 ショート ヒルズ モリス ターンパイク 8 3 0 スイート 4 0 1	
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/112906		(74)代理人	100103816	
(32)優先日	令和3年8月17日(2021.8.17)			弁理士 風早 信昭	
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		(74)代理人	100120927	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ピリダジノンまたはピリジノン化合物、その製造方法および用途

(57)【要約】

本願は、新たな化合物、例えば、一般式（I）を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩、ならびにそれらを含む医薬組成物を提供する。本願は、さらに、当該化合物の製造方法、ならびに例えばがんを治療するための当該化合物の使用法を提供する。



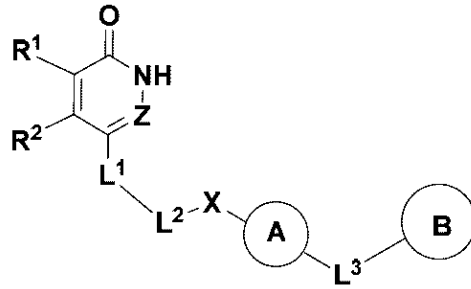
一般式（I）

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物またはその薬理学的に許容される塩であって、



一般式 I

10

ここで、

Z が、N または C であり、好ましくは、N であり、

R¹ が、水素、ハロゲン、CN、OR¹⁰、SR¹¹、S(O)R¹²、S(O)₂R¹³、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいカルボシクリル基、置換されてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいヘテロシクリル基であり；

R² が、水素、ハロゲン、CN、OR¹⁰、SR¹¹、S(O)R¹²、S(O)₂R¹³、NR¹⁴R¹⁵、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいカルボシクリル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいヘテロシクリル基であり；

20

L¹ と L² が、独立して、単結合、O、S、S(O)、S(O)₂、NR¹⁶、C(O)、C(O)O、C(O)NR¹⁶、OC(O)NR¹⁶、S(O)₂NR¹⁶、NR¹⁷C(O)NR¹⁶、NR¹⁷S(O)₂NR¹⁶、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいアルケニレン基、置換されてもよいアルキニレン基、置換されてもよいヘテロアルキレン基、置換されてもよいカルボシクリレン基、置換されてもよいヘテロシクリレン基、置換されてもよいフェニレン基、または置換されてもよいヘテロアリーレン基であり、好ましくは、L¹ と L² が同時に単結合でなく、

30

X が、単結合、C(O)、G¹-C(O)-G²、S(O)、S(O)₂、または G¹-S(O)₂-G² であり、その中、G¹ と G² が、それぞれ独立して、単結合、O、NH、置換されてもよい C₁₋₄ アルキレン基、または置換されてもよい C₁₋₄ ヘテロアルキレン基であり、あるいは、G¹ と G² がその間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい 4-7 員環状構造を形成し、

環 A が、置換されてもよい炭素環または複素環であり、

L³ が、単結合、O、S、S(O)、S(O)₂、NR¹⁶、置換されてもよい C₁₋₄ アルキレン基、または置換されてもよい C₁₋₄ ヘテロアルキレン基であり、

環 B が、置換されてもよいアリール基またはヘテロアリール基環であり、

40

あるいは、R¹ と R² が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、R² と L¹ が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、L¹ と L² が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、R¹、R² と L¹ が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、L³ が単結合である場合、環 A および環 B が一緒になって一つの環または少なくとも二つの環を有する、置換されてもよい環状構造、例えば、二環構造を示し；

50

ここで、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} と R^{13} の各々が、表すたびに、独立して水素、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいカルボシクリル基、または置換されてもよいヘテロシクリル基からなる群より選ばれ；ならびに

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} と R^{17} の各々が、表すたびに、独立して水素、窒素保護基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、または置換されてもよいヘテロシクリル基からなる群より選ばれる、

化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、ハロゲンまたはCNである、

10

請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、これらのそれぞれが、独立してF、OH、オキソ、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-3つの）置換基で置換されてもよい、

請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】

R^1 が、 OR^{10} 、 SR^{11} 、 $S(O)R^{12}$ 、または $S(O)_2R^{13}$ であり、その中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、または R^{13} が独立して水素、 C_{1-4} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり、その中、前記 C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基が独立してF、OH、オキソ、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基および1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-3つの）置換基で置換されてもよい、

20

請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】

R^1 が、水素、 CH_3 、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、CN、 OCH_3 、 $SCCH_3$ 、 CF_3 、F、Cl、Br、 CF_2H 、

30



または、



であり；あるいは、 R^1 が OCH_2CF_2H である、

40

請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】

R^1 が、 CF_3 である、

請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】

R^2 が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり、これらのそれぞれが、独立して（1）ハロゲン（好ましくは、F）またはCN、（2）OH、（3） NG^3G^4 、（4）オキソ、（5） G^5 、および（6） OG^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは1-3つの）置換基で置換されてもよく、

50

ここで、

G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、

G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-8員ヘテロシクリル基、(iv) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^B で置換されてもよいフェニル基、または(v) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^B で置換されてもよい、1-3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリール基であり、

10

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン(好ましくは、F)またはCN; オキソ; 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基; OH; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基); N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基); または1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり; ならびに

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン(好ましくは、F、Cl、またはBr); CN; 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基; OH; 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基; 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基); N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基); 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基; 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基; または1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基であり;

20

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F; OH; 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基; または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である、

請求項1~6のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

30

【請求項8】

R^2 が、 $NR^{14}R^{15}$ であり、その中、 R^{14} と R^{15} が独立して(i) 水素、(ii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(iii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、および(iv) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-8員ヘテロシクリル基からなる群より選ばれ、

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン(好ましくは、F)またはCN; オキソ; 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基; OH; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基); N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基); または1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり;

40

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり;

あるいは、 R^2 が、 OR^{10} であり、その中、 R^{10} が、(i) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^{A3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^{A3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または(iii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^{A3} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原

50

子を有する 4－8 員ヘテロシクリル基であり；

あるいは、 R^2 が、 NHR^{15} であり、その中、 R^{15} が、(i) 1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または (iii) 1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A3} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1－3 つの環形成複素原子を有する 4－8 員ヘテロシクリル基であり；

その中、 G^{A3} が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；または 1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい 3－8 員環であり；

その中、 G^{C3} が、表すたびに、独立して、(1) F、Cl、OH、または CN、(2) 1－3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(3) 独立して F、OH、CN またはメチルからなる群より選ばれる 1－3 つの置換基で置換されてもよい 3－4 員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または (4) 1－3 つの F で置換されてもよい、独立して O、N、または S である 1 または 2 つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基である、

請求項 1～6 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^2 が、1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1－3 つの環形成複素原子を有する 4－10 員ヘテロシクリル基であり、

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；または 1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1－3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または 1－3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

R^2 が、1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A3} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1－3 つの環形成複素原子を有する 4－10 員ヘテロシクリル基であり、

その中、 G^{A3} が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；または 1－5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい 3－8 員環であり；

その中、 G^{C3} が、表すたびに、独立して、(1) F、Cl、OH または CN、(2) 1－3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(3) 独立して F、OH、CN、またはメチルからなる群より選ばれる 1－3 つの置換基で置換されてもよい 3－4 員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または (4) 1－3 つの F で置換されてもよい、独立して O、N、または S である 1 または 2 つの複

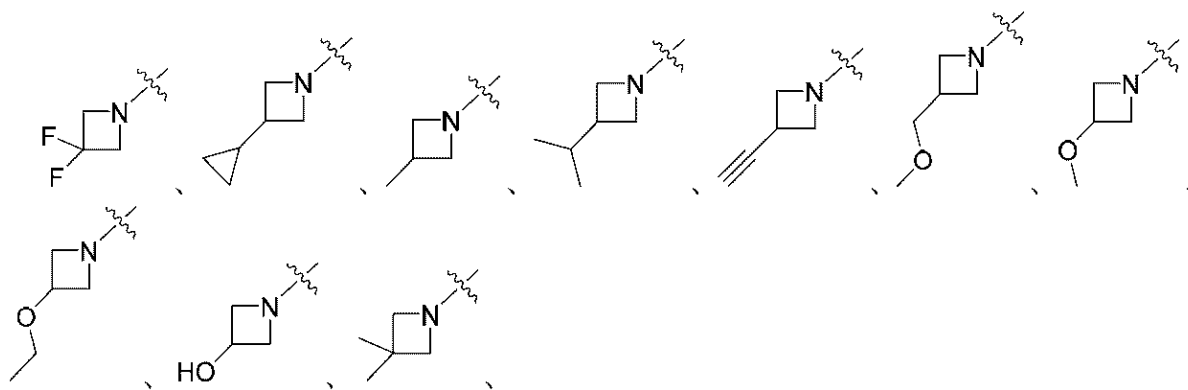
10

20

30

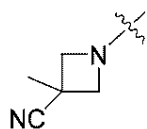
40

50



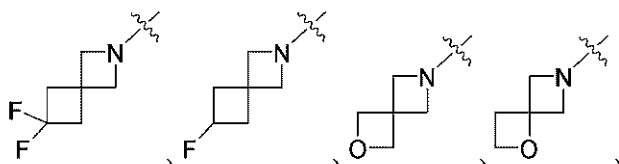
10

または



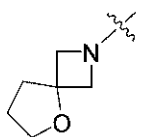
であり；

あるいは、 R^2 が、



20

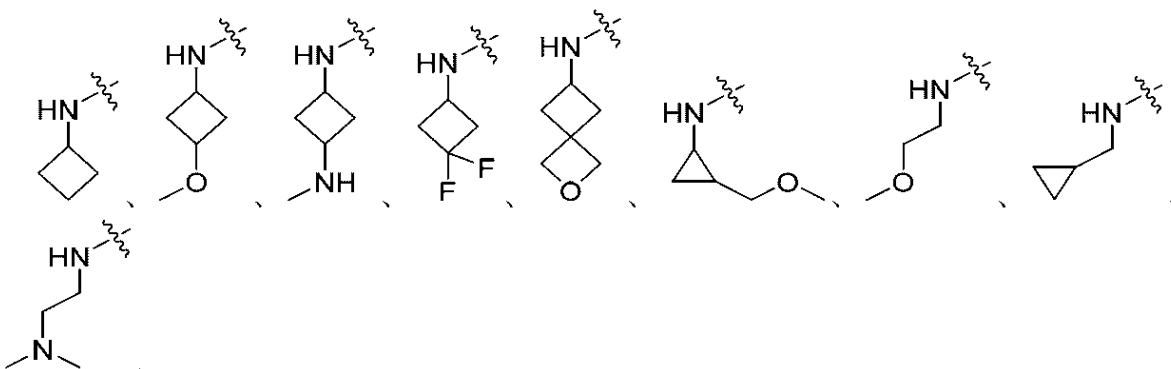
または



30

であり；

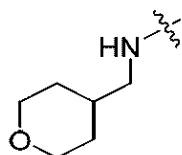
あるいは、 R^2 が、



40

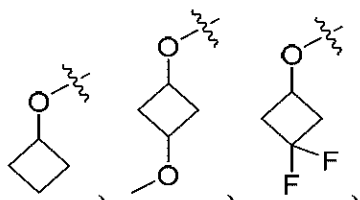
または

50



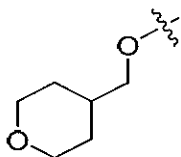
であり；

あるいは、 R^2 が、



10

または



20

であり；

あるいは、 R^2 が、シクロプロピルである、

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

【請求項 1 2】

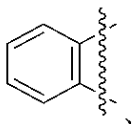
R^1 と R^2 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよいベンゼン環、または、置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリアル環を形成する、

30

請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

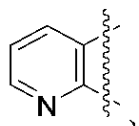
【請求項 1 3】

R^1 と R^2 が、その間の原子と一緒に連結して、ベンゼン環、



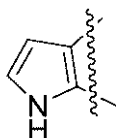
ピリジン環、例えば、

40



またはピロール環、例えば、

50



を形成し、その中、前記ベンゼン環、ピリジン、またはピロール環がそれぞれ1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^B で置換されてもよく、

その中、 G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl、またはBr）；CN；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基； NH_2 ； NH （ C_{1-4} アルキル基）； N （ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

あるいは、ベンゼン環、ピリジン、およびピロール環がそれぞれ1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{B3} で置換されてもよく、その中、 G^{B3} が、表すたびに、独立して、F、Cl、Br、CN、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基、OH、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基、 NH_2 、 NH （ C_{1-4} アルキル基）、 N （ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基、または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい5員または6員ヘテロアリアル基であり；

その中、 G^{C3} が、表すたびに、独立して、（1）F、Cl、OH、またはCN、（2）1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、（3）独立してF、OH、CN、またはメチルである1-3つの置換基で置換されてもよい3-4員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または（4）1-3つのFで置換されてもよい、独立してO、N、またはSである1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基である、

請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項14】

R^1 と R^2 が、その間の原子と一緒に連結して、独立してF、Cl、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、



10

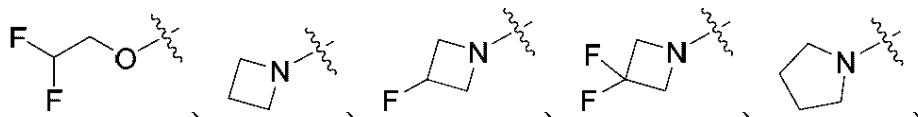
20

30

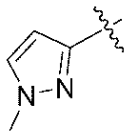
40

50

C N、

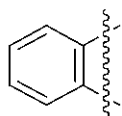


および



10

からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1 – 5 つのまたは 1 – 3 つの）置換基で置換されてもよいベンゼン環、



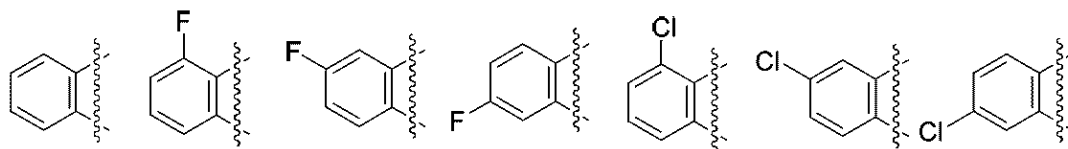
20

を形成する、

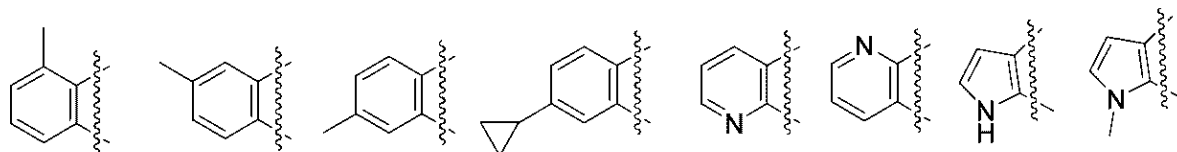
請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R¹ と R² が、その間の原子と一緒に連結して、



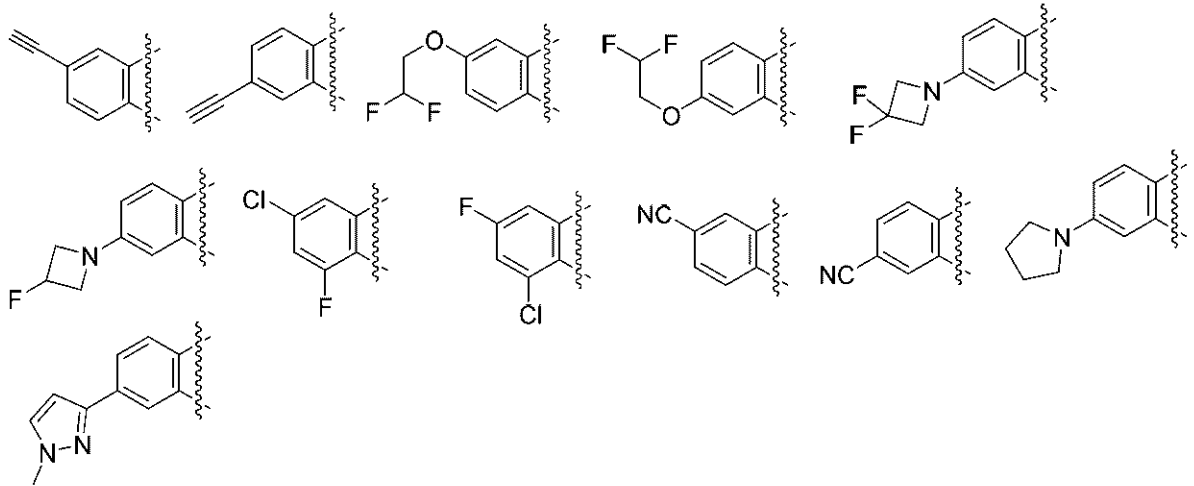
30



からなる群より選ばれる環状構造を形成し、
あるいは、

40

50



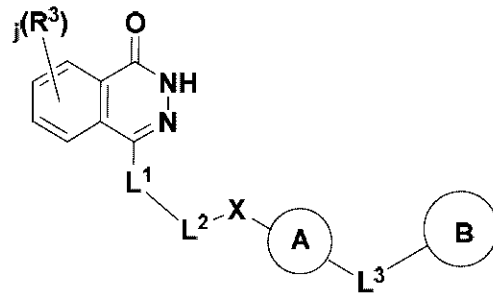
10

からなる群より選ばれる環状構造を形成し、
 その中、上記断片の頂部連結点が、一般式 I におけるカルボニル基に連結する、
 請求項 1 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 1 6】

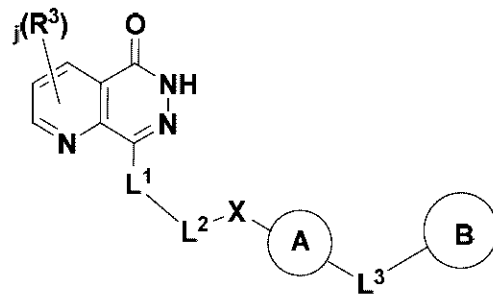
前記化合物が、一般式 I-A-1、I-A-2 または I-A-3 を有し、

20



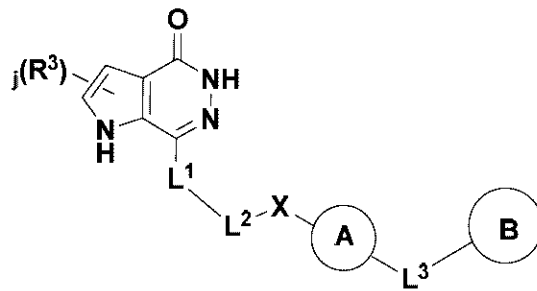
一般式 I-A-1、

30



一般式 I-A-2、

40



一般式 I-A-3、

ここで、

50

j が、0、1、2、または3であり、ならびに

R^3 が、表すたびに、独立して、F、Cl、Br、CN、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、OH、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基、 NH_2 、 NH (C_{1-4} アルキル基)、 N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基であり、

10

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

または、 R^3 が、表すたびに、独立して、F、Cl、Br、CN、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基、OH、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基、 NH_2 、 NH (C_{1-4} アルキル基)、 N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基、または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい5員または6員ヘテロアリール基であり；

20

その中、 G^{C^3} が、表すたびに、独立して、(1) F、Cl、OH、またはCN、(2) 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(3) 独立してF、OH、CN、またはメチルからなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい3-4員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または(4) 1-3つのFで置換されてもよい、独立してO、N、またはSである1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基であり、

30

あるいは、一般式I-A-1またはI-A-3中、 R^3 の一つの例と L^1 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい5-7員環構造を形成する、

ことを特徴とする、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項17】

j が、0である、

請求項16記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

40

【請求項18】

j が、1である、

請求項16記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

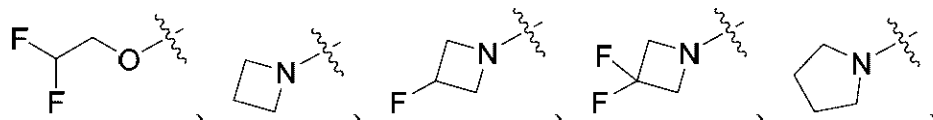
【請求項19】

R^3 が、F、Cl、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、シクロプロピル、またはシクロブチルであり；あるいは、 R^3 が

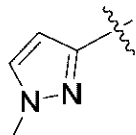


50

C N、



または



10

である、

請求項 18 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 20】

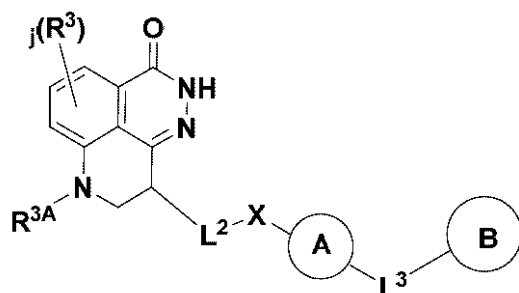
前記化合物が一般式 I-A-1 を有することを特徴とし、その中、 R^3 の一つの例と L^1 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい 5-7 員環構造を形成し、例えば、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1 または 2 つの環形成複素原子を含有する 5 員または 6 員環構造を形成する、

20

請求項 16 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 21】

前記化合物が一般式 I-A-1-a を有することを特徴とし、



30

一般式 I-A-1-a、

ここで、

J が 0、1 または 2 であり、

R^3 が請求項 16 における定義のとおりであり、ならびに

R^{3A} が、水素、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基であり、

40

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である、

請求項 16 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 22】

j が、0 である、

請求項 21 記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

50

【請求項 2 3】

j が、1である、

請求項 2 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

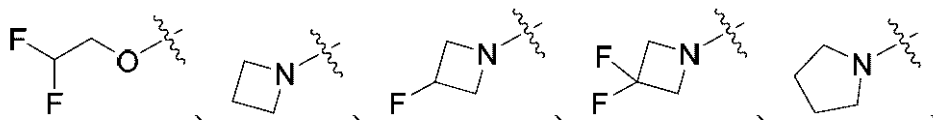
【請求項 2 4】

R³ が、F、Cl、1-3つのFで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基、シクロプロピル、またはシクロブチルである、あるいは、R³が、

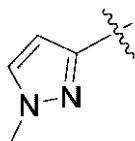


10

CN、



または



20

である、

請求項 2 3 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

R²とL¹がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよいそれぞれ独立してO、NおよびSからなる群より選ばれる1または2つの複素原子を有する5-7員ヘテロシクリル基を形成する、

30

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

【請求項 2 6】

置換される場合、前記5-7員ヘテロシクリル基が、独立して(1)ハロゲン(好ましくは、F)またはCN、(2)OH、(3)NG³G⁴、(4)オキソ、(5)G⁵、(6)OG⁵、(7)(C₁₋₄アルキレン基)-G⁵、および(8)(C₁₋₄ヘテロアルキレン基)-G⁵からなる群より選ばれる一つまたは複数の(例えば、1-5つのまたは1-3つの)置換基で置換され、

ここで、

G³とG⁴が独立して、水素またはG⁵であり、

G⁵が、表すたびに、独立して、(i)1-5つの(例えば、1、2または3つの)G^Aで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基、(ii)1-5つの(例えば、1、2または3つの)G^Aで置換されてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(iii)1-5つの(例えば、1、2または3つの)G^Aで置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-8員ヘテロシクリル基、(iv)1-5つの(例えば、1、2または3つの)G^Bで置換されてもよいフェニル基、または(v)1-5つの(例えば、1、2または3つの)G^Bで置換されてもよい、1-3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリール基であり、

40

その中、G^Aが、表すたびに、独立して、ハロゲン(好ましくは、F)またはCN；オキソ；1-5つの(例えば、1、2または3つの)G^Cで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基；OH；NH₂；NH(C₁₋₄アルキル基)；N(C₁₋₄アルキル基)(C₁₋

50

4 アルキル基) ; または 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり ; ならびに

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F、Cl、または Br) ; CN ; 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 ; 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 4 - 6 員ヘテロシクリル基 ; NH_2 ; $NH(C_{1-4}$ アルキル基) ; $N(C_{1-4}$ アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基 ; 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基 ; または 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい 4 - 6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり ;

10

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; または 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である、

請求項 25 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 27】

置換される場合、前記 5 - 7 員ヘテロシクリル基が、独立して (1) F ; (2) オキソ ; (3) G^5 ; (4) (C_{1-4} アルキレン基) - G^5 、および (6) (C_{1-4} ヘテロアルキレン基) - G^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の (例えば、1 - 5 つのまたは 1 - 3 つの) 置換基で置換され、その中、 G^5 が請求項 26 における定義とおりである、

20

請求項 26 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 28】

置換される場合、前記 5 - 7 員ヘテロシクリル基が、独立して F、1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、ならびに 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる一つまたは複数の (例えば、1 - 5 つのまたは 1 - 3 つの) 置換基で置換され、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基 ; 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基 ; または独立して F、OH、および 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる 1 - 3 つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり ; その中、 G^B が請求項 26 における定義とおりである、

30

請求項 26 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 29】

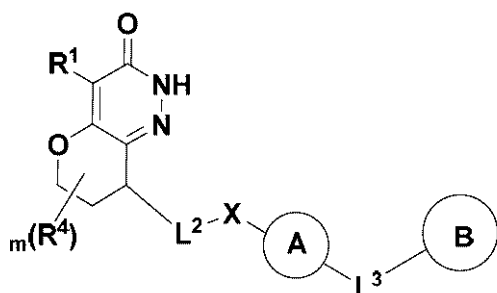
前記 5 - 7 員ヘテロシクリル基が、N、S、および O からなる群より選ばれる一つの環形成複素原子を有する、

請求項 25 - 28 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 30】

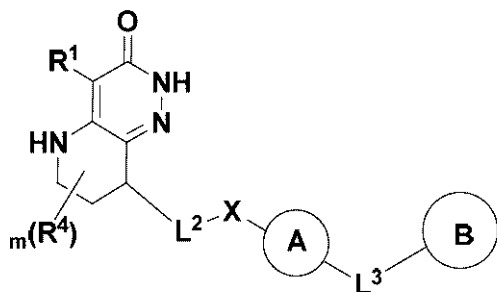
前記化合物が一般式 I - B - 1、I - B - 2 または I - B - 3 を有することを特徴とし、

40



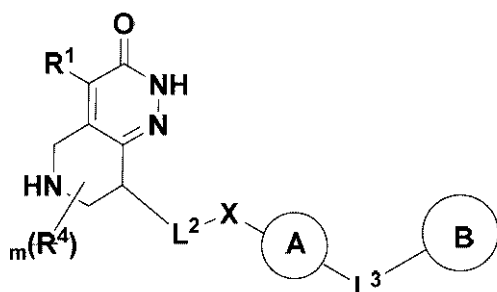
一般式 I - B - 1、

10



一般式 I - B - 2、

20



一般式 I - B - 3、

30

ここで、

m が0、1、2、3または4であり；ならびに

R^4 が、表すたびに、独立して、(1) F、(2) OH、(3) NG^3G^4 、(4) オキソ、(5) G^5 、(6) OG^5 、(7) $(C_{1-4}\text{アルキレン基}) - G^5$ 、または(8) $(C_{1-4}\text{ヘテロアルキレン基}) - G^5$ であり、

ここで、

G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、

G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-8員ヘテロシクリル基、(iv) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^B で置換されてもよいフェニル基、または(v) 1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^B で置換されてもよい、1-3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリール基であり、

40

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン(好ましくは、F)またはCN；オキソ；1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ；NH(C_{1-4} アルキル基)；N(C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；または1-5つの(例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

50

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）；CN；1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ； NH (C_{1-4} アルキル基)； N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または 1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

10

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または 1-3つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

あるいは、一般式 I-B-2 または I-B-3 中、 R^4 の一つの例と R^1 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい 5-7 員環構造を形成し；

あるいは、 R^4 の二つの例が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい 3-6 員環構造を形成し；

あるいは、 R^4 の一つの例と L^2 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい 3-6 員環構造を形成する、

請求項 25 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

20

【請求項 31】

m が、0 である、

請求項 30 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 32】

m が、1 である、

請求項 30 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 33】

R^4 が、1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基または 1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^B で置換されてもよいフェニル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-3つの F で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立して F、OH、および 1-3つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる 1-3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり；その中、 G^B が請求項 30 における定義とおりである、

30

請求項 32 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 34】

R^4 がメチル、フェニル基、



40

あるいは、



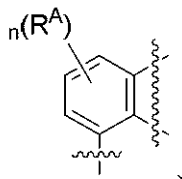
である、

請求項 32 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

50

【請求項 35】

前記化合物が一般式 I-B-3 を有することを特徴とし、かつ、その中、 R^4 の一つの例と R^1 が、その間の原子と一緒に連結して、以下からなる群より選ばれる環構造を形成し：



10

その中、 R^A が、ハロゲン、置換されてもよい C_{1-4} アルキル基または置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり、かつ n が、0、1 または 2 であり、その中、断片の頂部連結点が一般式 I-B-3 におけるカルボニル基に連結する、

請求項 30 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 36】

R^4 の一つの例と L^2 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい 3-6 員環構造、例えば、シクロプロピルを形成する、

請求項 30 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 37】

20

L^1 が、置換されてもよい、それぞれ独立して O、N および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-10 員ヘテロシクリレン基である、

請求項 1~19 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 38】

置換される場合、前記 4-10 員ヘテロシクリレン基が、独立して (1) ハロゲン (好ましくは、F または Cl) または CN、(2) OH、(3) NG^3G^4 、(4) オキソ、(5) G^5 、(6) OG^5 、(7) (C_{1-4} アルキレン基) - G^5 および (8) (C_{1-4} ヘテロアルキレン基) - G^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の (例えば、1-5 つのまたは 1-3 つの) 置換基で置換され、

ここで、

30

G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、

G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-8 員ヘテロシクリル基、(iv) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよいフェニル基、または (v) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよい、1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F) または CN；オキソ；1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；または 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

40

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F、Cl または Br)；CN；1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$

50

アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; 1-5つの (例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基 ; 1-5つの (例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基 ; または1-5つの (例えば、1、2または3つの) G^C で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基であり ;
 その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である、

請求項37記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項39】

置換される場合、前記4-10員ヘテロシクリレン基が、一つまたは複数の (例えば、1-5つのまたは1-3つの) 置換基で置換され、前記置換基が、それぞれ独立して、F または1-5つの (例えば、1、2または3つの) G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基 ; 1-3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基 ; または独立してF、OH、および1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基である、

10

請求項37記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項40】

前記4-10員ヘテロシクリレン基が、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる一つまたは二つの環形成複素原子を有する5員または6員単環ヘテロシクリレン基である、

20

請求項37～39のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

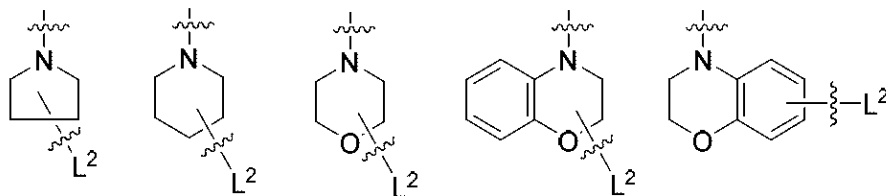
【請求項41】

前記4-10員ヘテロシクリレン基が、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる一つまたは二つの環形成複素原子を有する6-10員縮合、スピロまたは架橋二環ヘテロシクリレン基である、請求項37～39のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項42】

前記4-10員ヘテロシクリレン基が、

30



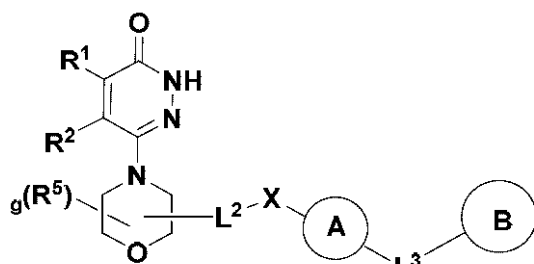
からなる群より選ばれ、

その中、各々が請求項37～39中で定義されるように置換されてもよい、
 請求項37～39のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

40

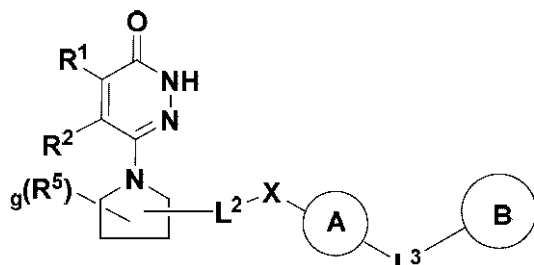
【請求項43】

前記化合物が一般式I-C-1、I-C-2またはI-C-3を有することを特徴とし、



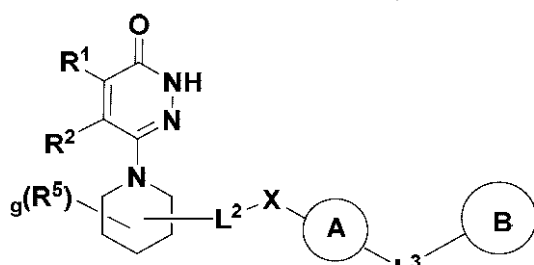
一般式 I - C - 1、

10



一般式 I - C - 2、

20



一般式 I - C - 3、

ここで、

g が、0、1、2、3 または 4 であり；ならびに

30

R^5 が、表すたびに、独立して (1) ハロゲン (好ましくは、F または Cl) または CN、(2) OH、(3) NG^3G^4 、(4) オキソ、(5) G^5 、(6) OG^5 、(7) (C_{1-4} アルキレン基) - G^5 および (8) (C_{1-4} ヘテロアルキレン基) - G^5 からなる群より選ばれ、

ここで、

G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、

G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-8 員ヘテロシクリル基、(iv) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよいフェニル基、または (v) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよい、1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

40

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F) または CN；オキソ；1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ；NH (C_{1-4} アルキル基)；N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；または 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F、Cl または Br)；CN

50

； 1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1－3つの環形成複素原子を有する4－6員ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）；1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい4－6員ヘテロシクロアルコキシ基であり；
 その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

10

あるいは、 R^5 の一つの例と R^2 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい5－7員環構造を形成し；

あるいは、 R^5 の二つの例が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい5－7員環構造を形成し；

あるいは、 R^5 の一つの例と L^2 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい5－7員環構造を形成する、

請求項1～19のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項44】

20

R^5 が、表すたびに、独立して、Fまたは1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1－3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1－3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基である、

請求項43記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項45】

g が、0である、

請求項43記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

30

【請求項46】

g が、1または2であり、かつ R^5 が、表すたびに、独立して、Fまたはメチルである、

請求項43記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項47】

R^5 の一つの例と R^2 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい5－7員環構造を形成する、

請求項43記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項48】

R^5 の一つの例と L^2 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい5－7員環構造、例えば、置換されてもよいフェニル基を形成する、

40

請求項43記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項49】

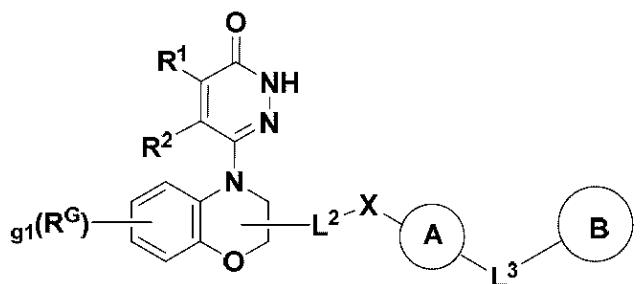
R^5 の二つの例が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい3－7員環構造、例えば、置換されてもよいフェニル基または置換されてもよいピリジニルを形成する、

請求項43記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項50】

前記化合物が一般式I-C-1-aを有することを特徴とし、

50



一般式 I - C - 1 - a

10

ここで、

R^G が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl、または Br）；CN；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基； NH_2 ；NH（ C_{1-4} アルキル基）；N（ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

20

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

あるいは、 R^G が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl、または Br）；CN；OH； NH_2 ； G^{A4} ； OG^{A4} ； NHG^{A4} ；N（ C_{1-4} アルキル基）（ G^{A4} ）； COG^{A4} ； SO_2G^{A4} ； $CONHG^{A4}$ ；CON（ C_{1-4} アルキル基）（ G^{A4} ）； $NHCOG^{A4}$ ；またはN（ C_{1-4} アルキル基） COG^{A4} であり；

30

その中、 G^{A4} が、表すたびに、独立して、（1）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；（2）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基；（3）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基；（4）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい、独立してN、O、またはSである1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基（その中、Sが存在する場合、SOまたは SO_2 として酸化されてもよい）；（6）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；

（7）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、O、およびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基；（8）それぞれが1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい、フェニル基または5員または6員ヘテロアリール基であり；

40

その中、 G^{C4} が、表すたびに、独立して、（a）ハロゲン（例えば、F、Cl）、OH、オキソ（適用する場合）またはCN、（b）1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、（c）独立してF、OH、CN、またはメチルである1-3つの置換基で置換されてもよい3-4員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または（d）1-3つのFで置換されてもよい、独立してO、N、またはSである1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基（その中、Sが存在する場合、SOまたは SO_2 として酸化されてもよい）であり；

ならびに

50

g 1 が、0、1、2 または 3 からなる群より選ばれる整数、好ましくは、0 または 1 である、

請求項 4 3 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

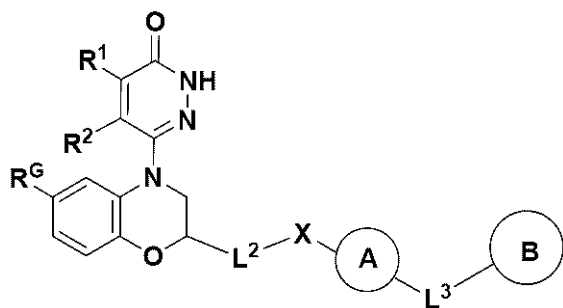
g 1 が、0 である、

請求項 5 0 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

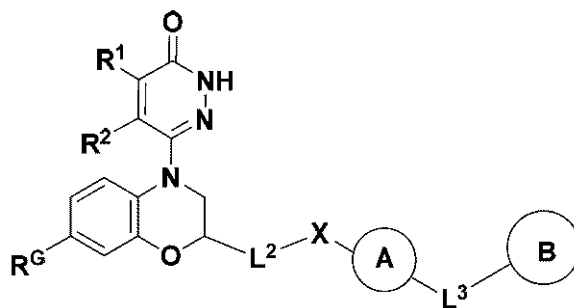
【請求項 5 2】

g 1 が 1 であり、好ましくは、R^G が酸素原子のパラ位または窒素原子のパラ位に連結し、例えば、当該化合物が一般式 I-C-1-a 1 または I-C-1-a 2 による構造を有する、

10



一般式 I-C-1-a 1



一般式 I-C-1-a 2

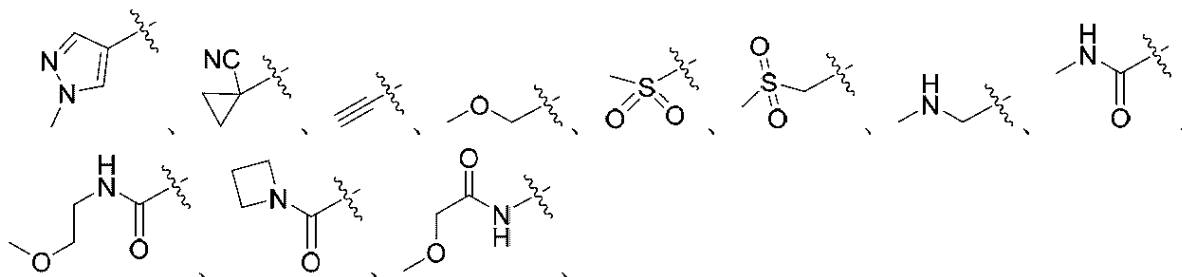
20

請求項 5 0 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

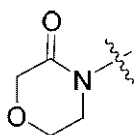
R^G が、表すたびに、独立して、F、Cl、CN、1-3つのFで置換されてもよいC₁-4アルキル基（例えば、CHF₂）、またはC₃-6シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）である、

あるいは、R^G が、表すたびに、独立して、F、Cl、CN、1-3つのFで置換されてもよいC₁-4アルキル基、シクロプロピル、



30

または



40

である、

請求項 5 0 または 5 2 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

L¹ が、O、S または NR^{1 6} であり、その中、R^{1 6} が、水素または置換されてもよいC₁-4アルキル基である、

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

50

L^1 が、O である、

請求項 1 ～ 19 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 56】

L^2 が、単結合、O、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン基、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキレン基、置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 3-8 員ヘテロシクリレン基、置換されてもよいフェニレン基、または置換されてもよいそれぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリーレン基である、

請求項 1 ～ 35、37 ～ 47 および 49 ～ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

10

【請求項 57】

L^2 が単結合である、

請求項 1 ～ 35、37 ～ 47 および 49 ～ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 58】

L^2 が、 C_{1-4} アルキレン基である、

請求項 1 ～ 35、37 ～ 47 および 49 ～ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 59】

L^2 が、独立して O、S、および N からなる群より選ばれる 1 または 2 つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキレン基である、

請求項 1 ～ 35、37 ～ 47 および 49 ～ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

20

【請求項 60】

L^2 が、O である 1 つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキレン基である、

請求項 1 ～ 35、37 ～ 47 および 49 ～ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 61】

L^2 が、置換されてもよいフェニレン基であり、その中、置換される場合、前記フェニレン基が 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^B で置換され、

30

その中、 G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl、または Br）；CN；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

40

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である、

請求項 1 ～ 35、37 ～ 47 および 49 ～ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 62】

L^2 が、置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリーレン基であり、その中

50

、置換される場合、前記ヘテロアリーレン基が 1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^B で置換され、

その中、 G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl、または Br）；CN；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 4 - 6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ；NH（ C_{1-4} アルキル基）；N（ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または 1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい 4 - 6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

10

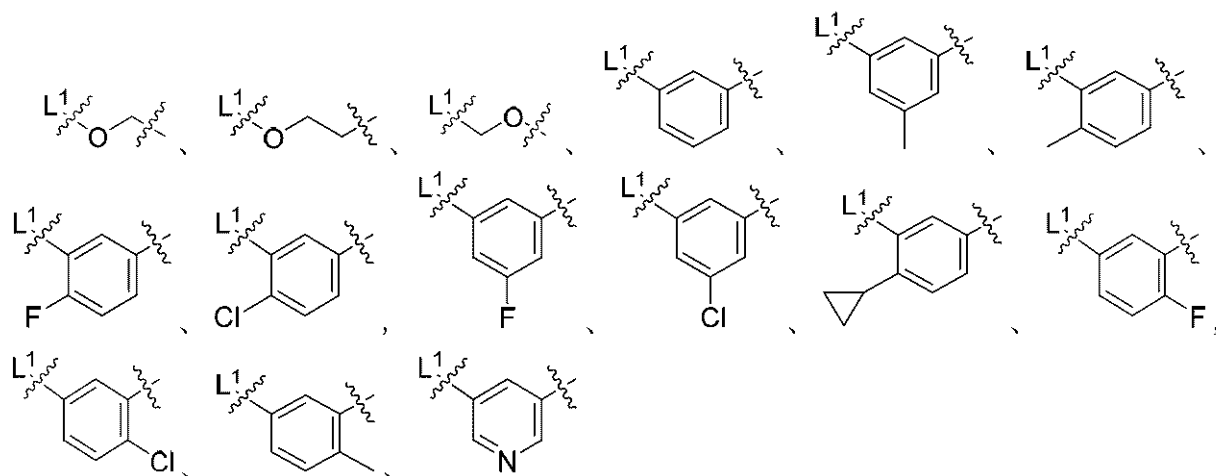
その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である、

請求項 1 ~ 35、37 ~ 47 および 49 ~ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 63】

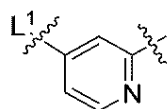
L^2 が、単結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、O、

20



30

あるいは、



40

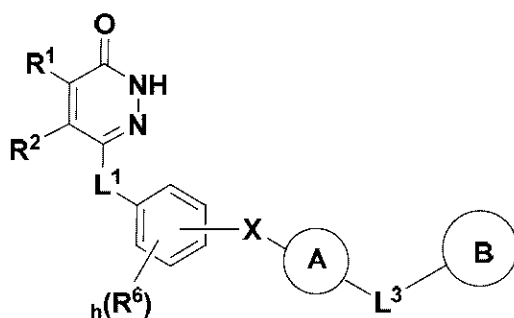
である、

請求項 1 ~ 35、37 ~ 47 および 49 ~ 55 のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 64】

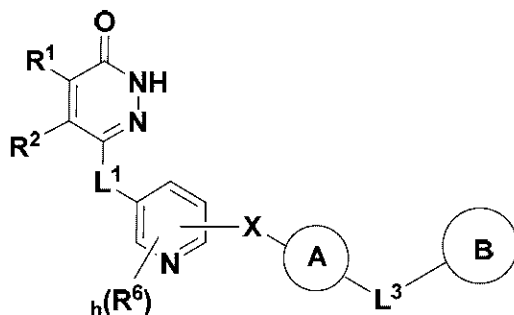
前記化合物が一般式 I - D - 1、I - D - 2 または I - D - 3 を有することを特徴とし、

50



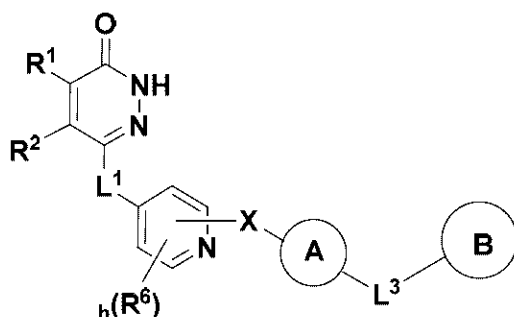
一般式 I-D-1、

10



一般式 I-D-2、

20



一般式 I-D-3、

30

ここで、

L^1 が、O、S、NH、または NCH_3 であり、

h が、0、1 または 2 であり、ならびに

R^6 が、表すたびに、独立して、F、Cl、Br、CN、1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、OH、シクロプロピル、シクロブチル、1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい、独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1-3つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基、 NH_2 、 NH (C_{1-4} アルキル基)、 N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)、または 1-5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

40

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または 1-3つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

あるいは、 R^6 の一つの例と L^1 が、その間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい 5-7 員環構造を形成する、

請求項 1 ~ 19 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 65】

L^1 が、O である、

請求項 64 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

50

【請求項 66】

h が、0 である、

請求項 64 または 65 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 67】

h が、1 である、

請求項 64 または 65 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 68】

R⁶ が、F、Cl、1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基、またはシクロプロピルである、

請求項 67 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

10

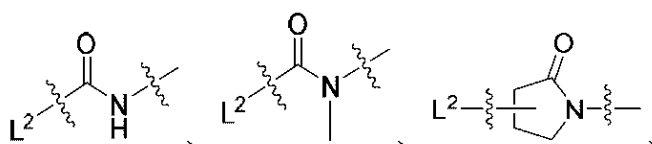
【請求項 69】

X が、C(O) である、

請求項 1～68 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 70】

X が、



20

あるいは、S(O)₂ である、

請求項 1～68 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 71】

環 A が、置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1 または 2 つの環形成複素原子を有する 4-7 員単環ヘテロシクリル基であり、好ましくは、少なくとも一つの環形成複素原子が N である、

請求項 1～70 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 72】

置換される場合、前記 4-7 員単環ヘテロシクリル基が 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換され、その中、G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基；OH；NH₂；NH（C₁₋₄ アルキル基）；N（C₁₋₄ アルキル基）（C₁₋₄ アルキル基）；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基であり；その中、G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基または 1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基である、

30

請求項 71 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 73】

環 A が、置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1 つのまたは 2 つの環形成複素原子を有する 6-10 員縮合、スピロまたは架橋二環ヘテロシクリル基であり、ただし、少なくとも一つの環形成複素原子が、N である、

40

請求項 1～70 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 74】

置換される場合、前記 6-10 員縮合、スピロまたは架橋二環ヘテロシクリル基が 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換され、その中、G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基；OH；NH₂；NH（C₁₋₄ アルキル基）；N（C₁₋₄ アルキル基）（C₁₋₄ アルキル基）；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基であり

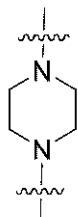
50

；その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である、

請求項73記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

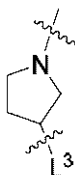
【請求項75】

環Aが、置換されてもよい、



10

または



20

である、

請求項1～70のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

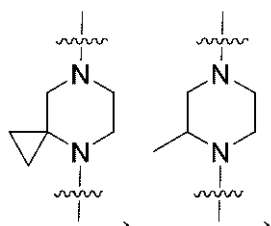
【請求項76】

置換される場合、前記ピペラジンまたはピロリジンが1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^A で置換され、

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）またはCN；オキソ；1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ；NH（ C_{1-4} アルキル基）；N（ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；または1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

30

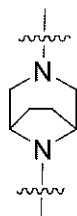
あるいは、ピペラジンまたはピロリジンの二つの置換基が、その間の原子と一緒に連結して、3－4員環、例えば、シクロプロピルを形成し、かつピペラジンまたはピロリジンが、さらに1－3つの G^A で置換されてもよく、その中、 G^A が上記の定義のとおりであり、例えば、環Aが、



40

または

50



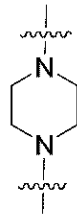
であってもよく、その中、頂部または底部連結点が L^3 - 環 B に連結してもよく、好ましくは、底部連結点が L^3 - 環 B に連結する、

10

請求項 7 5 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 7】

環 A が、



20

である、

請求項 1 ~ 7 0 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 8】

L^3 が単結合である、

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

【請求項 7 9】

L^3 が、O、NH または N (C_{1-4} アルキル基) であり、ただし、 L^3 が環 A の環形成複素原子に連結しない、

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

30

【請求項 8 0】

環 B が、置換されてもよい、それぞれ独立して N、O、および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基である、

請求項 1 ~ 7 9 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 1】

前記 5 員または 6 員ヘテロアリール基が、ピリジン、ピラジン、チアゾール、チアジアゾール、またはピリミジンである、

請求項 8 0 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 2】

置換される場合、前記 5 員または 6 員ヘテロアリール基が 1 - 3 つの置換基で置換され、前記置換基が、独立して F、Cl、Br、CN、1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、OH、シクロプロピル、シクロブチル、または 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、あるいは、独立して以下からなる群より選ばれる 1 - 3 つの (好ましくは、1 つの) 1 - 3 つの (好ましくは、1 つの) 置換基で置換される 5 員または 6 員ヘテロアリール基からなる群より選ばれる: (1) F、Cl、Br、OH、または CN、(2) 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(3) ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(4) それぞれが独立して F、CN または OH である 1 または 2 つの置換基で置換されてもよい、シクロプロピルまたはシクロブチル、(5) 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基; (6) 1 - 3 つの F で置換されてもよい、独立して O および N からなる群より選ばれる 1 つのまたは 2 つの複素

40

50

原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基、

請求項 80 または 81 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 83】

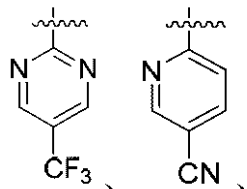
置換される場合、前記 5 員または 6 員ヘテロアリール基が、1 または 2 つの置換基、好ましくは、一つの置換基で置換され、前記置換基が、独立して F、Cl、CN、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基（例えば、 CHF_2 または CF_3 ）、またはシクロプロピルからなる群より選ばれる、

請求項 80 または 81 記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

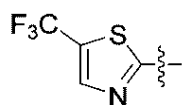
【請求項 84】

環 B が、

10



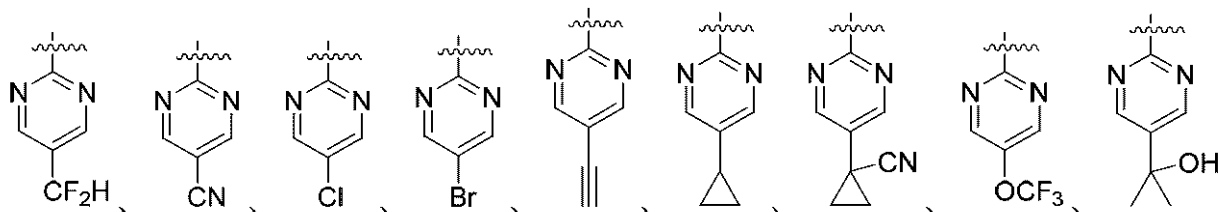
または



20

であり、

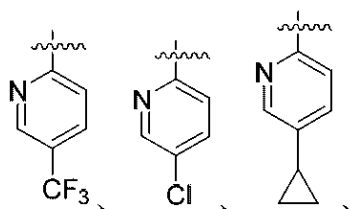
あるいは、環 B が、



30

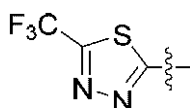
であり、

あるいは、環 B が、



40

または



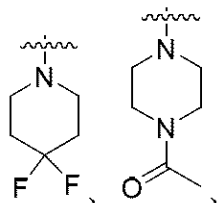
である、

50

請求項 1 ～ 7 9 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

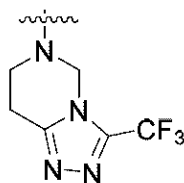
【請求項 8 5】

L³ が、単結合であり、かつ適用する場合、環 A および環 B が、一緒になって置換されてもよい環状構造、例えば、置換されてもよいピペリジン、ピペラジン、または縮合のテトラヒドロトリアゾロピリミジン環、例えば、



10

あるいは、



20

を表す、

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

【請求項 8 6】

化合物番号 1 - 3 5 3 または本願の表 A に記載の化合物からなる群より選ばれる、化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 7】

請求項 1 ～ 8 6 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩と、薬理学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 8 8】

必要がある被験者におけるがんを治療する方法であって、前記被験者に治療有効量の請求項 1 ～ 8 6 のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩、または請求項 8 7 前記の医薬組成物を投与することを含む、方法。

30

【請求項 8 9】

前記がんが、乳がん、中枢神経系がん、子宮内膜がん、腎臓がん、大腸がん、肺がん、食道がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、頭頸部がん（上部気道消化管がん）、尿路がんまたは結腸がんである、

請求項 8 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

関連出願への相互参照

本出願は、2021年8月17日に出願された国際出願番号 PCT / CN 2021 / 112906 に対する優先権を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、例えばがんなどの本明細書の様々な疾患または病症を治療するための、ピリダジノンまたはピリジノンの化合物、組成物、合成、および使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）は、基本的な細胞プロセスを制御

50

する17種類の酵素ファミリーのメンバーである。PARP1阻害剤は、DNA損傷によって引き起こされる細胞ストレスに関連するがんの治療に効果があることが示されている。現在、少なくとも4種類のPARP1阻害剤が承認されており、その他のいくつかは開発後期段階にある。PARP7 (TI PARP; ARTD14) は、低酸素に対する応答、自然免疫、核内受容体の制御などの細胞プロセスに参与するモノADPリボシルトランスフェラーゼである。(Rasmussen, M. et al., Cells 10 (3) : 623)。PARP7阻害は、がん治療および免疫療法の改善のための戦略として、最近認識されている。したがって、例えば、関連する様々な疾患または病症を治療するための新しいPARP阻害剤が必要とされている。

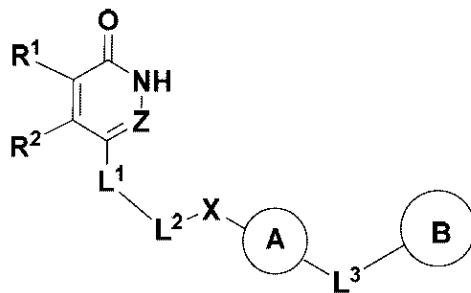
【発明の概要】

【0004】

様々な実施形態では、本開示は、新たな化合物、医薬組成物及其の製造方法および使用を提供する。一般的には、本願の化合物が、PARP阻害剤であり、特にPARP7阻害剤である。本願の化合物および組成物は、例えば、がんのような本願の様々な疾患または病症を治療するために使用される。

【0005】

いくつかの実施形態では、本開示は、一般式Iの化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供し、



一般式I、

その中、変数 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、 Z 、環Aおよび環Bが本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、一般式I化合物が一般式Iのサブ一般式、例えば、本願で定義される一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-bまたはI-D-1-cを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、本開示は、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物からなる群より選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、さらに、化合物番号1-353からなる群より選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【0006】

本開示のいくつかの実施形態は、一つまたは複数種類の本開示の化合物（例えば、一般式Iの化合物（例えば、一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-

1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-bまたはI-D-1-c)、化合物番号1-353のいずれか、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩)と、任意の薬理学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物に関する。本開示に係る医薬組成物は、経口投与、非経口投与、または吸入などの様々な投与経路用に調製することができる。

10

【0007】

いくつかの実施形態は、PARP、特にPARP7関連の疾患または病症の治療方法に関する。いくつかの実施形態では、当該方法は、必要がある被験者に治療有効量の本開示の化合物(例えば、一般式Iの化合物(例えば、一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-bまたはI-D-1-c)、化合物番号1-353のいずれか、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩)または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を投与することを含む。当該方法で治療するに適用できるPARP7関連の疾患または病症は、本開示に係るものを含む。

20

【0008】

いくつかの実施形態では、がんの治療方法に関する。いくつかの実施形態では、当該方法は、必要がある被験者に治療有効量の本開示の化合物(例えば、一般式Iの化合物(例えば、一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-bまたはI-D-1-c)、化合物番号1-353のいずれか、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩)または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、前記がんが、乳がん、中枢神経系がん、子宮内膜がん、腎臓がん、大腸がん、肺がん、食道がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、頭頸部がん(上部気道消化管がん)、尿路がんまたは結腸がんであってもよい。いくつかの実施形態では、前記がんは、異常のPARP7発現および／または活性に関連する。

30

40

【0009】

本願の方法における投与は、いかなる特定の投与経路にも限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、投与は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸腔内、髄腔内および非経口であってもよい。

50

【0010】

本開示の化合物は、単独療法として、または併用療法として使用することができる。いくつかの実施形態では、併用療法は、標的治療剤、化学療法剤、治療用抗体、放射線、細胞療法、および／または免疫療法で被験者を治療することを含む。いくつかの実施形態では、併用療法は、抗PD-1、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4および／または抗4-1BB抗体などの免疫療法を被験者に投与することを含む。

【0011】

前述の概要および以下の詳細な説明はいずれも例示および説明にすぎず、本発明を限定するものではないことを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

10

【0012】

本明細書に詳述するように、本開示は、一部の、特定の新規化合物ががんなどの様々な疾患または病症の治療に有用なPARP7阻害剤であり得るという発見に基づいている。様々な実施形態では、本開示は、この発見に関連する新規な化合物、組成物、製造方法、および使用を提供する。

【0013】

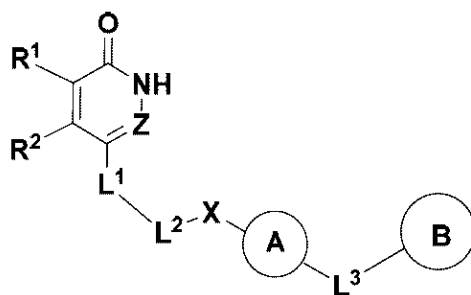
化合物

本開示のいくつかの実施形態は、新規の化合物に関する。本願の化合物は、一般的に、PARP阻害剤であり、特にPARP7阻害剤であり、かつ例えばがんなどの本開示に係るもののような、様々な疾患または病症を治療するのに有用である。

20

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示は、一般式Iの化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。



一般式 I、

30

ここで、

Zが、NまたはCであり、好ましくは、Nであり、

R¹が、水素、ハロゲン、CN、OR¹⁰、SR¹¹、S(O)R¹²、S(O)₂R¹³、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいカルボシクリル基、置換されてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよいヘテロシクリル基であり；

R²が、水素、ハロゲン、CN、OR¹⁰、SR¹¹、S(O)R¹²、S(O)₂R¹³、NR¹⁴R¹⁵、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいカルボシクリル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよいヘテロシクリル基であり；

40

L¹とL²が、独立して、単結合、O、S、S(O)、S(O)₂、NR¹⁶、C(O)、C(O)O、C(O)NR¹⁶、OC(O)NR¹⁶、S(O)₂NR¹⁶、NR¹⁷C(O)NR¹⁶、NR¹⁷S(O)₂NR¹⁶、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいアルケニレン基、置換されてもよいアルキニレン基、置換されてもよいヘテロアルキレン基、置換されてもよいカルボシクリレン基、置換されてもよいヘテロシクリレン基、置換されてもよいフェニレン基または置換されてもよいヘテロアリーレン基であ

50

り、好ましくは、 L^1 と L^2 が同時に単結合でなく、

X が、単結合、 $C(O)$ 、 $G^1-C(O)-G^2$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ または $G^1-S(O)_2-G^2$ であり、その中、 G^1 と G^2 が、それぞれ独立して、単結合、 O 、 NH 、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン基であり、あるいは、 G^1 と G^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい4-7員環状構造を形成し、

環Aが、置換されてもよい炭素環または複素環であり、

L^3 が、単結合、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^{16} 、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン基であり、

環Bが、置換されてもよいアリール基またはヘテロアリール基環であり、

あるいは、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、 R^2 と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、 L^1 と L^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、 R^1 、 R^2 と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい環状構造を形成し；

あるいは、 L^3 が単結合である場合、環Aおよび環Bが一緒になって一つの環または少なくとも二つの環を有する置換されてもよい環状構造、例えば、二環構造を示し；

ここで、

各々の R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} と R^{13} が、表すたびに、独立して水素、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいカルボシクリル基または置換されてもよいヘテロシクリル基からなる群より選ばれ；ならびに

各々の R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} と R^{17} が、表すたびに、独立して水素、窒素保護基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基または置換されてもよいヘテロシクリル基からなる群より選ばれる。

【0015】

いくつかの実施形態では、一般式Iの化合物（本開示に係るいずれかの可能なサブ一般式を含む）は、立体異性体を有することができる。これらの実施形態では、一般式Iの化合物は、単一のエナンチオマー、ジアステレオマーおよび／または幾何異性体（適用する場合）または立体異性体の混合物（ラセミ混合物および一つまたは複数の立体異性体が豊富である混合物を含む）の形式として存在することができる。例えば、いくつかの実施形態では、適用する場合、一般式Iの化合物（本開示に係るいずれかの適用可能なサブ一般式を含む）は、基本的に他のエナンチオマーを含まない（例えば、重量で、HPLC面積で、または両方で、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、または検出不可の量の他のエナンチオマーを有する）、単離の単一のエナンチオマーとして存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、一般式Iの化合物（本開示に係るいずれかの適用可能なサブ一般式を含む）は、60%超のエナンチオマー過剰率（*enantiomeric excess*、「*ee*」）、例えば、80%*ee*超、85%*ee*超、90%*ee*超、95%*ee*超、98%*ee*超、99%*ee*超を有する、またはその他のエナンチオマーが検出不能の単一のエナンチオマーとして存在することができる。

【0016】

一般的に、一般式I中、 Z が、 N である。そのため、一般式Iの化合物が、一般的に、一般式I-1を有すると同定することができる。

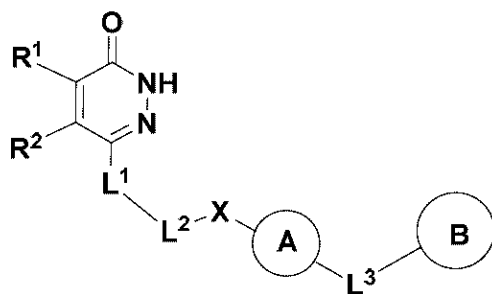
10

20

30

40

50



一般式 I - 1、

10

その中、変数 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B が、いずれかの本開示に係るような定義のいずれかの組み合わせを含む。]

【0017】

いくつかの実施形態では、一般式 I 中、 Z が、 C であってもよい。

【0018】

いくつかの実施形態では、一般式 I における R^1 （例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-B、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b または I-D-1-c）が、水素である。一般的に、 R^1 が、水素である場合、 R^2 が、水素でない。

20

【0019】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^1 が、ハロゲン、例えば、 F 、 Cl または Br である。

【0020】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^1 が、 CN である。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^1 が、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^1 が、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基である。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^1 が、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基である。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^1 が、置換されてもよい C_{3-8} カルボシクリル基である。例えば、いくつかの好ましい実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^1 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基または C_{3-6} シクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、それらのそれぞれが、独立して F 、 OH 、オキソ、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-3 つの）置換基で置換されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 が、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、 CHF_2 、 CF_3 等である。いくつかの実施形態では、 R^1

40

50

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^{12} が、 $S(O)R^{12}$ または $S(O)_2R^{13}$ であってもよく、その中 R^{12} と R^{13} が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{12} または R^{13} が、水素、 C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基であってもよく、その中 C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基が独立して F、OH、オキソ、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基および 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-3 つの）置換基で置換されてもよい。

本開示に係るいずれかの実施形態では、特に具体的に説明しないまたは文脈に衝突しない限り、一般式 I における R¹（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-B、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b または I-D-1-c）が、水素、CH₃、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、CN、OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl、Br、CF₂H、



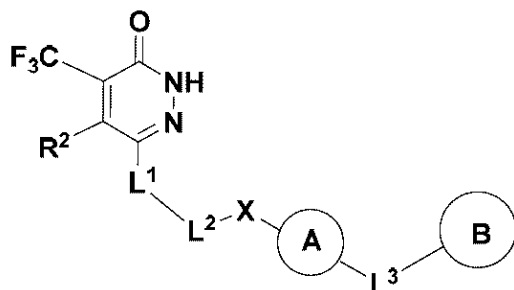
50



または $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{H}$ であってもよい。

【0026】

いくつかの具体的な実施形態では、一般式 I 化合物が一般式 I-2 を有することを特徴とする。



一般式 I-2、

10

その中、変数 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B が、いずれかの本開示に係るような定義の任意の組み合わせを含む。

20

【0027】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b または I-D-1-c）における R^2 が、水素であってもよい。

30

【0028】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基である。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基である。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、置換されてもよい C_{3-8} カルボシクリル基である。

【0029】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基または C_{3-6} シクロアルキル基であり、それらのそれぞれが、独立して（1）ハロゲン（好ましくは、F）または CN、（2）OH、（3） NG^3G^4 、（4）オキソ、（5） G^5 および（6） OG^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは 1-3つの）置換基で置換され、その中： G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、その中、 G^5 が本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、 C_{1-4} アルキル基であり、それが独立して（1）F、（2）OH、および（6） OG^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは 1-3つの）置換基で置換

40

50

されてもよく、その中、 G^5 が本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、 C_{2-4} アルケニル基または C_{2-4} アルキニル基であり、それぞれが独立して（1）Fおよび（5） G^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは1-3つの）置換基で置換されてもよく、その中、 G^5 が本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、 C_{3-6} シクロアルキル基であり、それが独立して（1）F、（2）OH、（5） G^5 および（6） OG^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは1-3つの）置換基で置換されてもよく、その中、 G^5 が本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、（i）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、（ii）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、（iii）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^A で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-8員ヘテロシクリル基、（iv）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^B で置換されてもよいフェニル基、または（v）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^B で置換されてもよい、1-3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリール基であり、

その中

G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）またはCN；オキソ；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）；または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、ClまたはBr）；CN；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である。なお、本願で用いられる用語「 $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）」中、二つの C_{1-4} アルキル基が同じでも異なってもよい。

いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、（i）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A1} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、（ii）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A1} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、（iii）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A1} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-2つの環形成複素原子を有する4-6員単環ヘテロシクリル基、（iv）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{B1} で置換されてもよいフェニル基、または（v）1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{B1} で置換されてもよい、1-3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリール基であり、

その中

G^{A1} が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)

) (C_{1-4} アルキル基) ; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり ; ならびに

G^{B1} が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F、Cl または Br) ; CN ; 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; C_{3-6} シクロアルキル基 ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-2 つの環形成複素原子を有する 4-6 員単環ヘテロシクリル基 ; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基) ; N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり ;

その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基 (好ましくは、メチル) ; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) である。

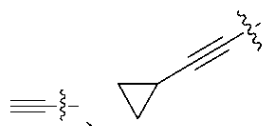
いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A2} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または (ii) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A2} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり、

その中

G^{A2} が、表すたびに、独立して、F ; オキソ ; 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基 (好ましくは、メチル) ; OH ; NH_2 ; NH (C_{1-3} アルキル基) ; 好ましくは、 $NHCH_3$; N (C_{1-3} アルキル基) (C_{1-3} アルキル基) ; 好ましくは、 $N(CH_3)_2$; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) である。

【0030】

例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、例えば、メチル、メトキシメチル、 CF_3 等である。いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基である。いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基、例えば、



等である。いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、例えば、シクロプロピルである。

【0031】

いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、 $NR^{14}R^{15}$ であり、その中 R^{14} と R^{15} が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{14} と R^{15} が、独立して (i) 水素、(ii) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(iii) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、および (iv) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-8 員ヘテロシクリル基からなる群より選ばれ、

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F) または CN ; オキソ ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基) ; N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ;

4 アルキル基) ; または 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基であり ;

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1 - 3 つの F で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルキル基、または 1 - 3 つの F で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基である。

いくつかの実施形態では、 R^{14} と R^{15} が、独立して (i) 水素、(ii) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A1} で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルキル基、(iii) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A1} で置換されてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基、ならびに (iv) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 4 - 6 員単環ヘテロシクリル基からなる群より選ばれ、

10

その中、 G^{A1} が、表すたびに、独立して、F ; オキソ ; 1 - 3 つの F で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルキル基 ; OH ; NH_2 ; $NH(C_1 - 4 \text{ アルキル基})$; $N(C_1 - 4 \text{ アルキル基})(C_1 - 4 \text{ アルキル基})$; または 1 - 3 つの F で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基である。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I における R^2 が、 NH_2 ; $NH(C_1 - 4 \text{ アルキル基})$; または $N(C_1 - 4 \text{ アルキル基})(C_1 - 4 \text{ アルキル基})$ である。いくつかの具体的な実施形態では、一般式 I における R^2 が、 NH_2 または NHC_3H_7 である。

【0032】

いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、置換されてもよいヘテロシクリル基であってもよい。

20

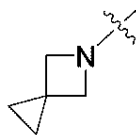
【0033】

例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、置換されてもよいそれぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 4 - 10 員ヘテロシクリル基であり、それが飽和でも、部分不飽和でもよく、かつ縮合環、スピロ環または架橋環系を含むことができる。いくつかの実施形態では、前記 4 - 10 員ヘテロシクリル基が、4 - 6 員単環複素環である。いくつかの実施形態では、前記 4 - 10 員ヘテロシクリル基が、6 - 10 員縮合、スピロまたは架橋二環複素環である。縮合二環複素環が、当該二環複素環が全体的に完全に芳香性を持たなければ、一つがアリール基またはヘテロアリール基である環を含んでもよい。一般的に、前記 4 - 10 員ヘテロシクリル基環が、1 - 3 つの環形成複素原子、例えば、一つのまたは二つの環形成複素原子を含み、それが、それぞれ独立して、O、N または S である。置換される場合、前記 4 - 10 員ヘテロシクリル基が、一般的に、1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよく、その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F) または CN ; オキソ ; 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルキル基 ; OH ; NH_2 ; $NH(C_1 - 4 \text{ アルキル基})$; $N(C_1 - 4 \text{ アルキル基})(C_1 - 4 \text{ アルキル基})$; または 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基であり ;

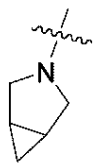
30

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1 - 3 つの F で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルキル基または 1 - 3 つの F で置換されてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基である。いくつかの実施形態では、4 - 10 員ヘテロシクリル基が、1 - 3 つの環形成複素原子、例えば、一つのまたは二つの環形成複素原子 (それらのそれぞれが、独立して N、O および S からなる群より選ばれる) を有する 4 - 8 員単環または二環 (縮合、スピロまたは架橋二環) ヘテロシクリル基であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における R^2 が、スピロ二環ヘテロシクリル基、例えば、6 員スピロ二環、例えば、

40

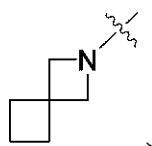


6員縮合二環、例えば、



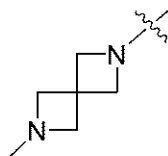
10

または7員スピロ二環、例えば、

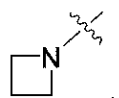


20

または

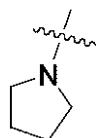


であってもよい。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、単環 4-7 員複素環、例えば、



30

または



40

であってもよく、それが一つまたは複数の（例えば、1つのまたは2つの）本開示に係る置換基で置換されてもよく、例えば、前記置換基がそれぞれ独立してハロゲン（好ましくは、F）；CN；OH；NH₂；NH（C₁₋₄アルキル基）；N（C₁₋₄アルキル基）（C₁₋₄アルキル基）；ならびに1-3つのFで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基からなる群より選ばれることができる。いくつかの実施形態では、前記置換基がそれぞれ独立してF、CN、NH（CH₃）、N（CH₃）₂、CHF₂およびメチルからなる群より選ばれることができる。

【0034】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、OR¹⁰であってもよく、その中 R¹⁰ が本願で定義される通り

50

である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{10} が、(i) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または(iii) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A3} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-8員ヘテロシクリル基であり、その中、 G^{A3} が本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、 NHR^{15} であってもよく、その中 R^{15} が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{15} が、(i) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、または(iii) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A3} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-8員ヘテロシクリル基であり、その中、 G^{A3} が本願で定義される通りである。上記 R^{10} と R^{15} の定義中、 G^{A3} が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）またはCN；オキソ；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)(C_{1-4} アルキル基)；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい3-8員環であってもよく；

その中、 G^{C3} が、表すたびに、独立して、(1) F、Cl、OHまたはCN、(2) 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(3) 独立してF、OH、CNまたはメチルからなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい3-4員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または(4) 1-3つのFで置換されてもよい、独立してO、NまたはSである1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基である。特に具体的に説明しないまたは文脈に衝突しない限り、本願で用いられる「3-8員環」が、3-8つの環形成原子を有する単環および二環（縮合、スピロまたは架橋）を含むことを理解し、それらが飽和、部分不飽和または芳香族の環であってもよく、それが独立してN、OまたはSである一つまたは複数の環形成複素原子を含んでもよく、その中、環形成炭素、NまたはS原子が酸化されてもよく、例えば、以C(=O)、N-酸化物、SOまたは SO_2 の形式であってもよい。その他の員環も、同じように理解されるべきである。3-8員環の例が、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、フェニル基、5員または6員ヘテロアリール基、例えば、ピラゾール等を含むが、これらに限定しない。独立してO、NまたはSである1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基の非限定的な例が、 C_{1-4} アルコキシ基、 $NH(C_{1-4}$ アルキル基)、 $N(C_{1-3}$ アルキル基)(C_{1-3} アルキル基)（その中、各々の C_{1-3} アルキル基が独立して選択され、ただし、合計炭素数が4以下である）、ヒドロキシまたは NH_2 で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、メトキシで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基、 NMe_2 で置換されてもよい C_{1-2} アルキル基等を含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、 R^2 が、本願で定義される通りである OR^{10} 、例えば、

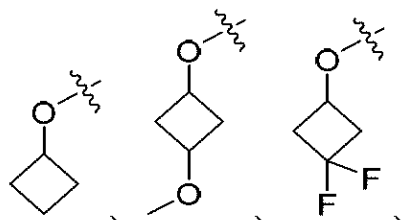
10

20

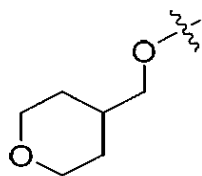
30

40

50



または



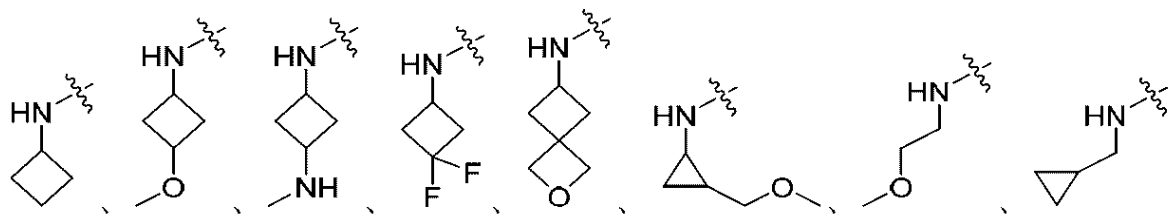
10

である。

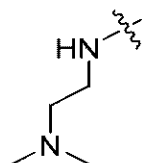
【0036】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、 R^2 が、本願で定義される通りである NHR^{15} 、例えば、

20



または



30

である。

【0037】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A3} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3つの環形成複素原子を有する 4-10員ヘテロシクリル基であってもよく、

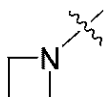
40

その中、 G^{A3} が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基；OH； NH_2 ；NH（ C_{1-4} アルキル基）；N（ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C3} で置換されてもよい 3-8員環であり；

その中、 G^{C3} が、表すたびに、独立して、(1) F、Cl、OH または CN、(

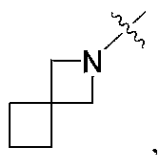
50

2) 1-3つのFで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基、(3) 独立してF、OH、CNまたはメチルからなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい3-4員環(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等)、または(4) 1-3つのFで置換されてもよい、独立してO、NまたはSである1または2つの複素原子を有するC₁₋₄ヘテロアルキル基である。例えば、いくつかの実施形態では、一般式I(例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式)におけるR²が、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる一つまたは二つの環形成複素原子を有する、4-8員単環または二環(縮合、スピロまたは架橋二環)ヘテロシクリル基、それらが、例えば、



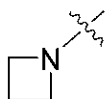
10

または



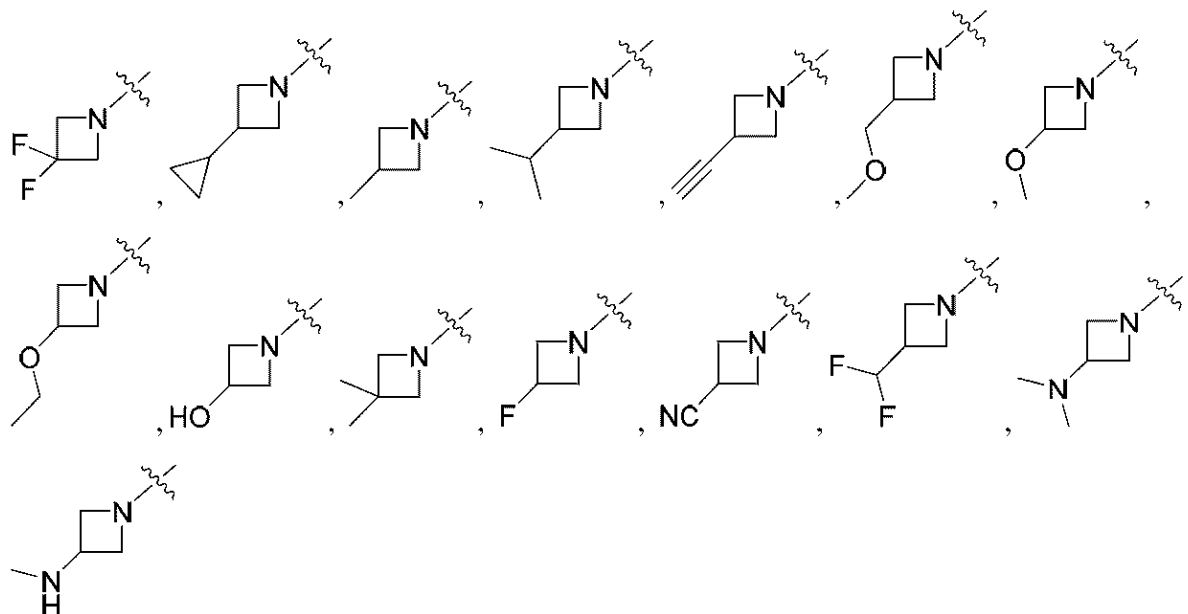
20

であってもよく、それが1-2つのG^{A3}で置換されてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、一般式I(例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式)におけるR²が、



または

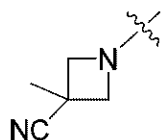
30



40

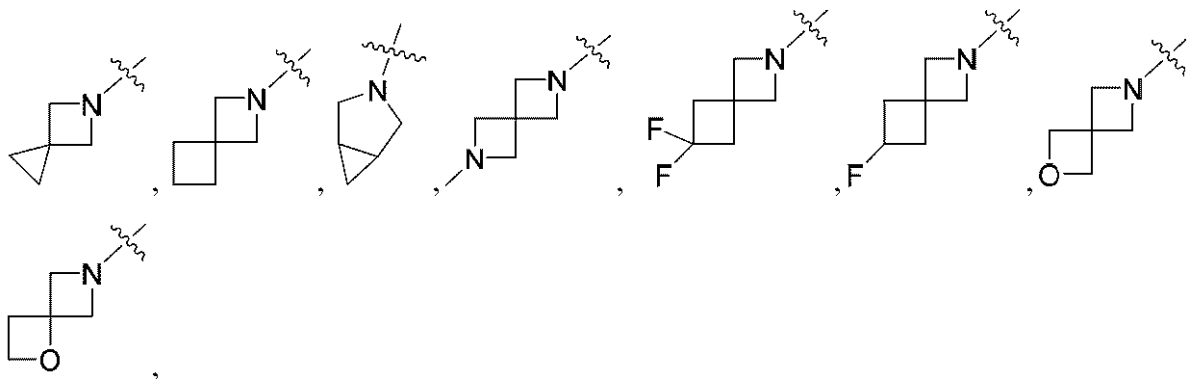
または

50



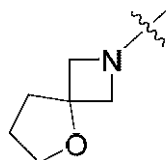
からなる群より選ばれる置換されるアゼチジンであってもよい。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における R^2 が、置換されてもよい、アゼチジン環を有するスピロ二環、例えば、

10



20

または



30

であってもよい。

【0038】

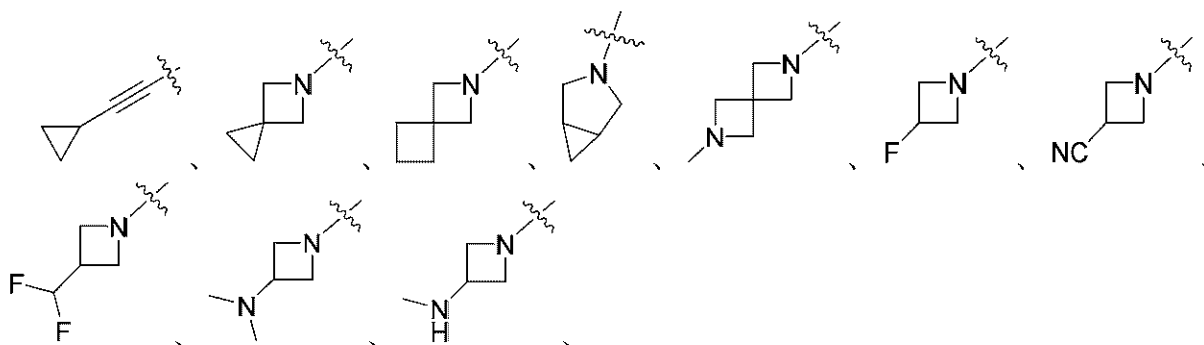
本開示に係るいずれかの実施形態では、特に具体的に説明しないまたは文脈に衝突しない限り、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b または I-D-1-c）における R^2 が、水素、 CH_3 、 CF_3 、

40



NH_2 、 $NHCH_3$ 、

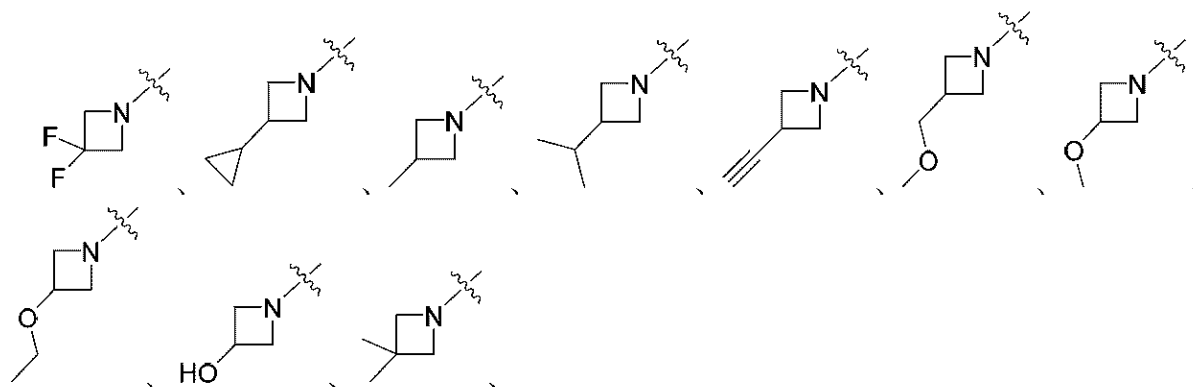
50



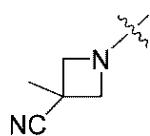
または



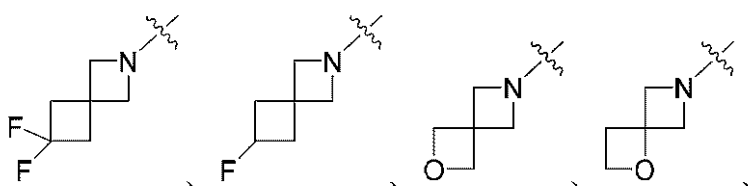
であってもよく ; あるいは、 R^2 が、



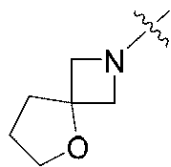
または



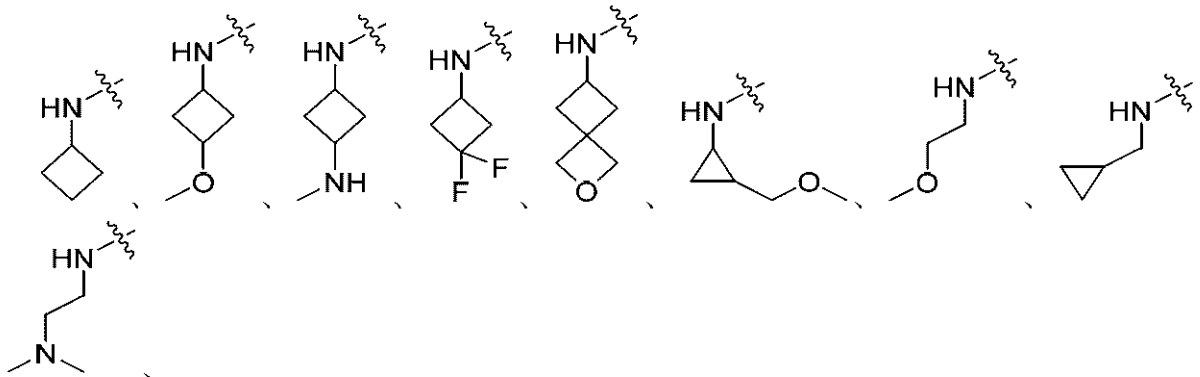
であり；あるいは、 R^2 が、



または



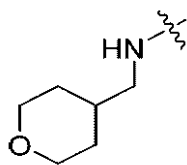
であり；あるいは、 R^2 が、



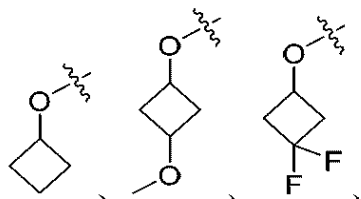
10

20

または

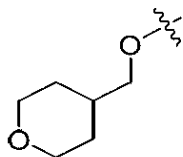


であり；あるいは、 R^2 が、



30

または



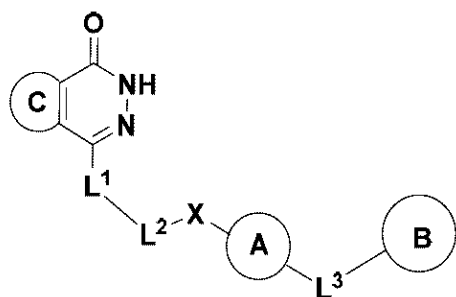
40

であり；あるいは、 R^2 が、シクロプロピルである。

【0039】

いくつかの実施形態では、一般式Ⅰ（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい環状構造を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、一般式Ⅰの化合物が、一般式Ⅰ-Aを有すると同定することができる。

50



一般式 I - A、

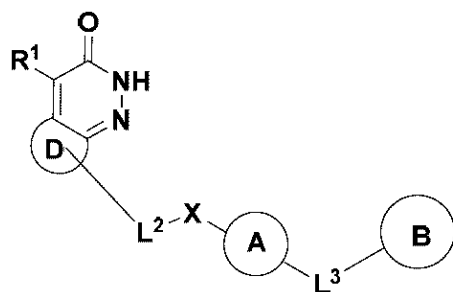
10

その中、環 C が、置換されてもよい環構造、例えば、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいヘテロアリール環、置換されてもよい炭素環または複素環を示し、かつ、その中、変数 L^1 、 L^2 、 L^3 、X、環 A および環 B が、本願で記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。一般的に、環 C が、置換されてもよいベンゼン環またはヘテロアリール環である。

【0040】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、 L^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい環構造を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I の化合物が、一般式 I - B を有すると同定することができる。

20



一般式 I - B、

30

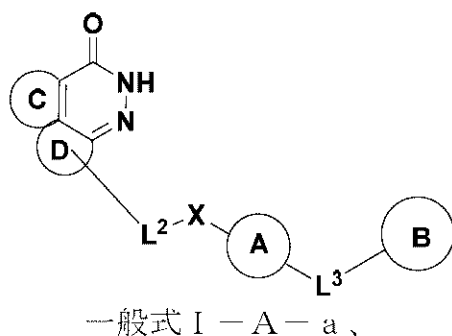
その中、環 D が、置換されてもよい環構造を示し、例えば、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいヘテロアリール環、置換されてもよい炭素環または複素環を示し、かつその中、変数 R^1 、 L^2 、 L^3 、X、環 A および環 B が、本願で記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。一般的に、環 D が、置換されてもよい炭素環または複素環である。

【0041】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、 R^1 、 R^2 と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい環構造を形成し：

40

50



10

その中、環 C および D が、それぞれ独立して、置換されてもよい環構造を示し、例えば、置換されてもよいベンゼン環、置換されてもよいヘテロアリール環、置換されてもよい炭素環または複素環を示し、かつその中、変数 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B が、本願で記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。一般的に、環 C および環 D がともに芳香族環であることがない。例えば、一般的に、環 C が、置換されてもよいベンゼン環またはヘテロアリール環であり、かつ環 D が、置換されてもよい炭素環または複素環である。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 、 R^2 と L^1 、または R^1 、 R^2 と L^1 が、互いに環を形成することがない。

【0043】

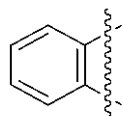
いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c）中、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよいベンゼン環または置換されてもよいそれぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール環を形成。そのため、このような実施形態では、一般式 I-A 中または適用する場合に一般式 I-A-a における環 C が、置換されてもよいベンゼン環または置換されてもよいそれぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール環であってもよい。

30

【0044】

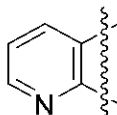
いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい、ベンゼン環

40

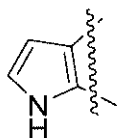


を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい、ピリジン環、例えば、

50



を形成する。特に説明しない限り、当該ピリジニル断片の二つの連結点のいずれかが一般式 I におけるカルボニル基に連結してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、当該ピリジニル断片の頂部連結点が一般式 I におけるカルボニル基に連結し、例えば、一般式 I-A-2 を参照する。いくつかの実施形態では、当該ピリジニル断片の底部連結点が一般式 I におけるカルボニル基に連結し、例えば、化合物 126 を参照する。頂部、底部等の用語が、描かれている相対位置であることが理解される。いくつかの実施形態では、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して、置換されてもよい、ピロール環、例えば、



を形成する。同じように、特に説明しない限り、当該ピロール基断片の二つの連結点のいずれかが一般式 I におけるカルボニル基に連結してもよい。置換される場合、ベンゼン環または 5 員または 6 員ヘテロアリール環、例えば、ピリジンまたはピロール環が、一般的に、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^B で置換されてもよく、その中、 G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）；CN；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ；NH (C_{1-4} アルキル基)；N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である。

いくつかの実施形態では、置換される場合、ベンゼン環または 5 員または 6 員ヘテロアリール環、例えば、ピリジンまたはピロール環が、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{B1} で置換されてもよく、その中、 G^{B1} が、表すたびに、独立して、F；Cl；Br；CN；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-3 つの G^{C1} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-3 つの G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-2 つの環形成複素原子を有する 4-6 員単環ヘテロシクリル基；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

いくつかの実施形態では、置換される場合、ベンゼン環または 5 または 6 員ヘテロアリール環、例えば、ピリジンまたはピロール環が、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{B3} で置換されてもよく、その中、 G^{B3} が、表すたびに、独立して、F、Cl、Br、CN、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい

10

20

30

40

50

C₂–4アルケニル基、1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C3}で置換されてもよいC₂–4アルキニル基、OH、1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C3}で置換されてもよいC₃–6シクロアルキル基、1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1–3つの環形成複素原子を有する4–6員ヘテロシクリル基、NH₂、NH（C₁–4アルキル基）、N（C₁–4アルキル基）（C₁–4アルキル基）、1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C3}で置換されてもよいC₁–4アルコキシ基、1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C3}で置換されてもよいC₃–6シクロアルコキシ基、1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C3}で置換されてもよい4–6員ヘテロシクロアルコキシ基、または1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C3}で置換されてもよい5員または6員ヘテロアリール基であり；

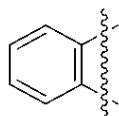
10

その中、G^{C3}が、表すたびに、独立して、（1）F、Cl、OHまたはCN、（2）1–3つのFで置換されてもよいC₁–4アルキル基、（3）独立してF、OH、CNまたはメチルである1–3つの置換基で置換されてもよい3–4員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または（4）1–3つのFで置換されてもよい、独立してO、NまたはSである1または2つの複素原子を有するC₁–4ヘテロアルキル基である。

【0045】

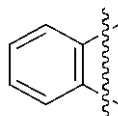
いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、R¹とR²がその間の原子と一緒に連結して、ベンゼン環、

20



を形成し、それが、独立してF、Cl、1–3つのFで置換されてもよいC₁–4アルキル基、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1–5つのまたは1–3つの）置換基で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）中、R¹とR²がその間の原子と一緒に連結して、ベンゼン環、

30

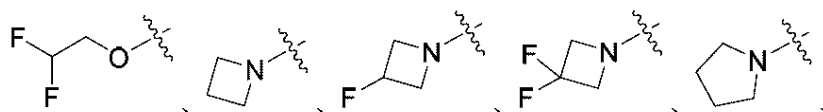


を形成し、それが独立してF、Cl、1–3つのFで置換されてもよいC₁–4アルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、



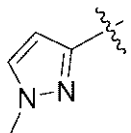
40

CN、



および

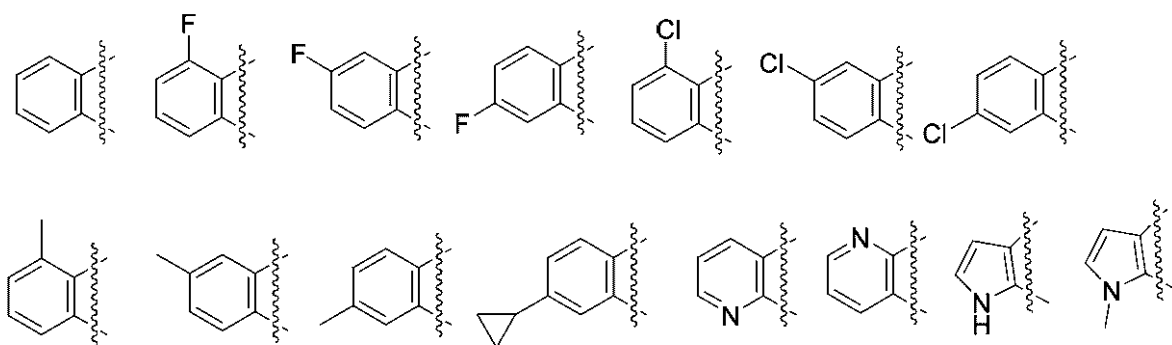
50



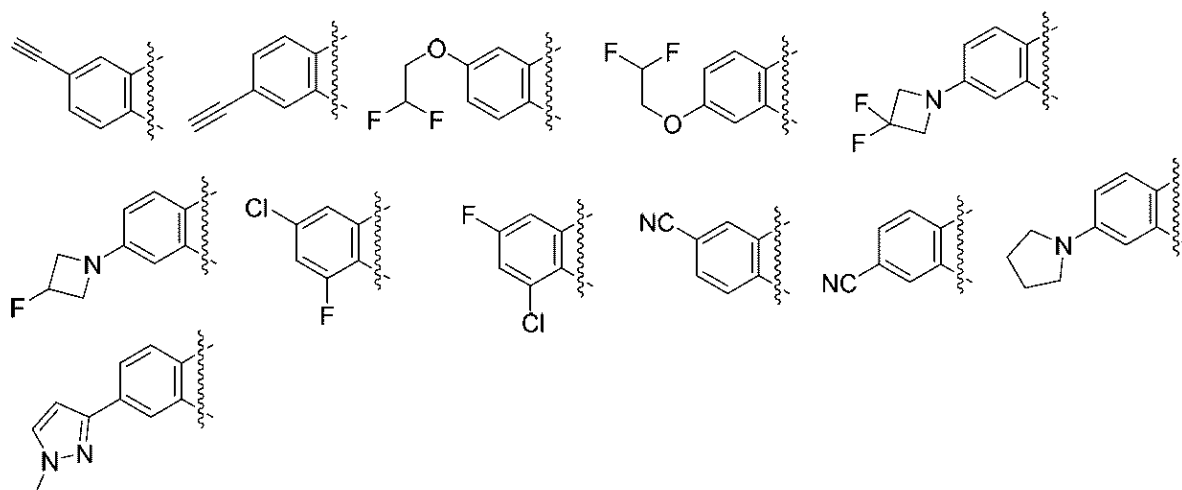
からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは1-3つの、より好ましくは、1つのまたは2つの）置換基で置換されてもよい。

【0046】

いくつかの具体の実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c）中、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して、以下からなる群より選ばれる環状構造を形成し：



または以下からなる群より選ばれる環状構造を形成し：



その中上記断片の頂部連結点が、一般式 I におけるカルボニル基に連結する。

【0047】

いくつかの実施形態では、一般式 I 化合物が、以下の一般式 I-A-1、I-A-2 または I-A-3 を有することを特徴とすることができる。

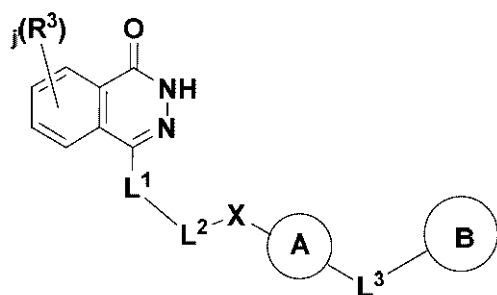
10

20

30

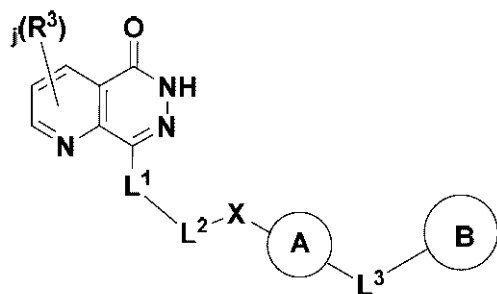
40

50



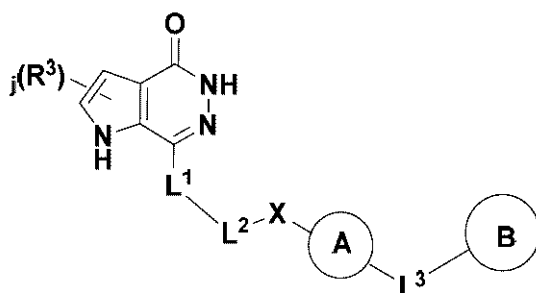
一般式 I - A - 1、

10



一般式 I - A - 2、

20



一般式 I - A - 3、

ここで、

30

変数 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義のいずれかの組み合わせを含み；かつその中

j が、0、1、2 または 3 であり、ならびに

R^3 が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）、CN、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、OH、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基、 NH_2 、 NH (C_{1-4} アルキル基)、 N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり、

40

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

または R^3 が、表すたびに、独立して、F、Cl、Br、CN、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C3} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基、O

50

H、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基、 NH_2 、 NH （ C_{1-4} アルキル基）、 N （ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基、または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C^3} で置換されてもよい5員または6員ヘテロアリール基であり；

その中、 G^{C^3} が、表すたびに、独立して、(1) F、Cl、OHまたはCN、(2) 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(3) 独立してF、OH、CNまたはメチルからなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい3-4員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または(4) 1-3つのFで置換されてもよい、独立してO、NまたはSである1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基であり、

あるいは、一般式I-A-1またはI-A-3中、 R^3 の一つの例と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい5-7員環構造を形成する。

例えば、いくつかの実施形態では、 R^3 が、表すたびに、独立して、F；Cl；Br；CN；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-3つの G^{C^1} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-3つの G^{C^1} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-2つの環形成複素原子を有する4-6員単環ヘテロシクリル基；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であってもよく；その中、 G^{C^1} が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。いくつかの実施形態では、 R^3 が、表すたびに、独立して、F、Cl、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、シクロプロピルまたはシクロブチルであってもよい。

【0048】

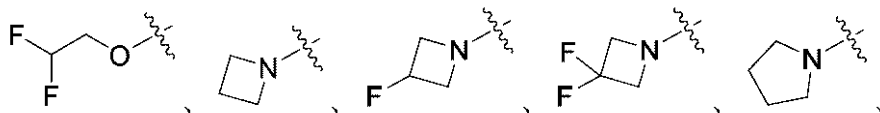
一般式I-A-1からI-A-3によるいくつかの実施形態では、jが、0である。

【0049】

一般式I-A-1からI-A-3によるいくつかの実施形態では、jが、1であり、かつ R^3 が本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、jが1である場合、 R^3 が、それぞれ、一般式I-A-1からI-A-3におけるカルボニルのオルト位にある。いくつかの具体的な実施形態では、jが1である場合、 R^3 が、F、Cl、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、シクロプロピルまたはシクロブチルである。いくつかの具体的な実施形態では、jが1である場合、 R^3 が、



CN、



または

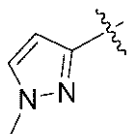
10

20

30

40

50



である。

【0050】

いくつかの実施形態では、一般式 I-A-1 または I-A-3 中、 R^3 の一つの例と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 5-7 員環構造を形成してもよく、一般的に、5-7 員炭素環または複素環である。

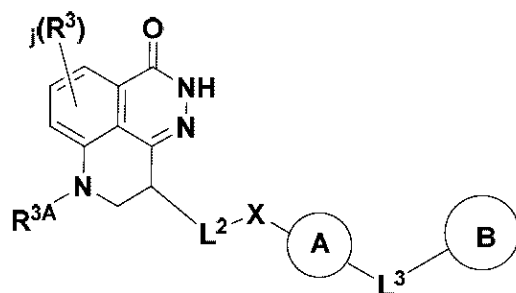
10

【0051】

いくつかの実施形態では、一般式 I 化合物が一般式 I-A-1 を有することを特徴とし、その中、 R^3 の一つの例と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 5-7 員環構造を形成し、例えば、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 または 2 つの環形成複素原子を含有する 5 員または 6 員環構造を形成する。

【0052】

例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I 化合物が、一般式 I-A-1-a を有することを特徴とすることができる。



一般式 I-A-1-a、

20

ここで、

変数 R^3 、 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義のいずれかの組み合わせを含み、

30

j が、0、1 または 2 であり、ならびに

R^{3A} が、水素、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基であり、

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である。いくつかの実施形態では、 R^{3A} が、水素、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基である。

40

【0053】

一般式 I-A-1-a によるいくつかの実施形態では、 j が、0 である。

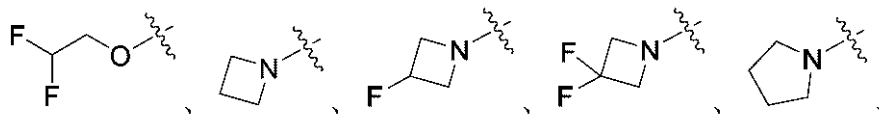
【0054】

一般式 I-A-1-a によるいくつかの実施形態では、 j が、1 であり、かつ R^3 が本願で定義される通りである。一般式 I-A-1-a によるいくつかの具体的な実施形態では、 j が 1 である場合、 R^3 が、F、Cl、1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、シクロプロピルまたはシクロブチルである。一般式 I-A-1-a によるいくつかの具体的な実施形態では、 j が 1 である場合、 R^3 が、

50

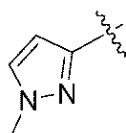


CN、



10

または



である。

【0055】

本開示のいくつかの実施形態は本開示に係る一般式 I-B の化合物に関する。いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、または I-D-3-a）中、 R^2 と L^1 がその間の原子と一緒に連結して、置換されてもよいそれぞれ独立して O、N および S からなる群より選ばれる 1 または 2 つの環形成複素原子を有する 5-7 員ヘテロシクリル基を形成する。それにより、このような実施形態では、一般式 I-B 中または適用する場合に一般式 I-A-a における環 D が、置換されてもよい、1 つのまたは 2 つのそれぞれ独立して O、N および S からなる群より選ばれる環形成複素原子を有する 5-7 員ヘテロシクリル基であってもよい。いくつかの実施形態では、前記 5-7 員ヘテロシクリル基が、N、S および O からなる群より選ばれる一つの環形成複素原子を有する。いくつかの実施形態では、前記 5-7 員ヘテロシクリル基が、一つのみの環形成複素原子を有し、それが O または N である。置換される場合、前記 5-7 員ヘテロシクリル基が、一般的に、独立して (1) ハロゲン（好ましくは、F）または CN、(2) OH、(3) NG³G⁴、(4) オキソ、(5) G⁵、(6) OG⁵、(7) (C₁₋₄ アルキレン基) - G⁵ および (8) (C₁₋₄ ヘテロアルキレン基) - G⁵ からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5 つのまたは 1-3 つの）置換基で置換され、

20

30

ここで、

G³ と G⁴ が独立して、水素または G⁵ であり、

G⁵ が、表すたびに、独立して、(i) 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基、(ii) 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換されてもよい C₃₋₆ シクロアルキル基、(iii) 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-8 員ヘテロシクリル基、(iv) 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^B で置換されてもよいフェニル基、または (v) 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^B で置換されてもよい、1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

40

その中、G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基；OH；NH₂；NH(C₁₋₄ アルキル基)；N(C₁₋₄ アルキル基)(C₁₋₄ アルキル基)；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されて

50

もよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）；CN；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ；NH（ C_{1-4} アルキル基）；N（ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

10

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である。

【0056】

いくつかの実施形態では、置換される場合、5-7 員ヘテロシクリル基が独立して以下からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5 つのまたは 1-3 つの）置換基で置換され：（1）F；（2）オキソ；（3） G^5 ；（4）（ C_{1-4} アルキレン基）- G^5 、および（6）（ C_{1-4} ヘテロアルキレン基）- G^5 、その中、 G^5 が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、（i）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A1} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、（ii）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A1} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、（iii）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-2 つの環形成複素原子を有する 4-6 員単環ヘテロシクリル基、（iv）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{B1} で置換されてもよいフェニル基、または（v）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{B1} で置換されてもよい、1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

20

その中

G^{A1} が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ；NH（ C_{1-4} アルキル基）；N（ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

30

G^{B1} が、表すたびに、独立して、F；Cl；Br；CN；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； C_{3-6} シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-2 つの環形成複素原子を有する 4-6 員単環ヘテロシクリル基； NH_2 ；NH（ C_{1-4} アルキル基）；N（ C_{1-4} アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

40

いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、（i）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A2} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または（ii）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{A2} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり；

その中

G^{A2} が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；OH； NH_2 ；NH（ C_{1-3} アルキル基）、好ましくは、 $NHCH_3$ ；N（ C_{1-3} アルキル基）（ C_{1-3} アルキル基）、好ましく

50

は、 $N(CH_3)_2$ ；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

いくつかの実施形態では、置換される場合、5-7員ヘテロシクリル基が独立してF、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、ならびに1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^B で置換されてもよいフェニル基からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは1-3つの）置換基で置換され、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり；その中、 G^B が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^B が、表すたびに、 G^{B1} であり、それが独立してF；Cl；Br；CN；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； C_{3-6} シクロアルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-2つの環形成複素原子を有する4-6員単環ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)(C_{1-4} アルキル基)；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

10

20

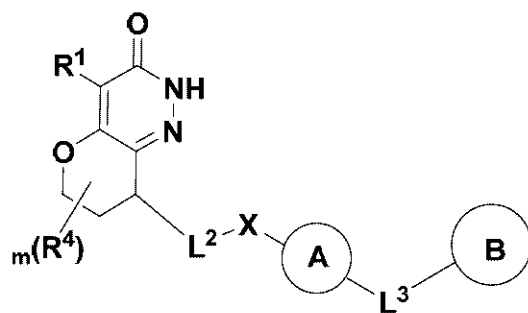
【0057】

いくつかの具体的な実施形態では、一般式I化合物が、一般式I-B-1、I-B-2またはI-B-3を有することを特徴とする。

30

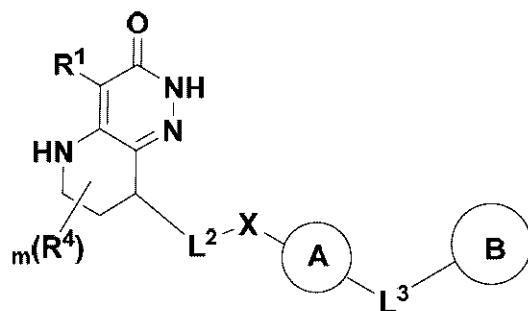
40

50



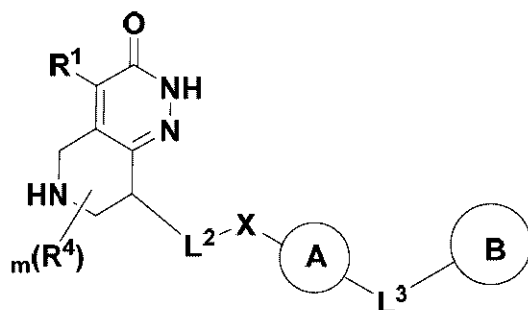
一般式 I - B - 1、

10



一般式 I - B - 2、

20



一般式 I - B - 3、

30

ここで、

変数 R^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義の任意の組み合わせを含み；

m が 0、1、2、3 または 4 であり；ならびに

R^4 が、表すたびに、独立して、(1) F、(2) OH、(3) NG^3G^4 、(4) オキソ、(5) G^5 、(6) OG^5 、(7) (C_{1-4} アルキレン基) - G^5 、または (8) (C_{1-4} ヘテロアルキレン基) - G^5 であり、

ここで、

G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、

40

G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 4 - 8 員ヘテロシクリル基、(iv) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよいフェニル基、または (v) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよい、1 - 3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F) または CN；オキソ；1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} ア

50

ルキル基；OH；NH₂；NH（C₁－4アルキル基）；N（C₁－4アルキル基）（C₁－4アルキル基）；または1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₁－4アルコキシ基であり；ならびに

G^Bが、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、ClまたはBr）；CN；1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₁－4アルキル基；OH；1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₃－6シクロアルキル基；1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1－3つの環形成複素原子を有する4－6員ヘテロシクリル基；NH₂；NH（C₁－4アルキル基）；N（C₁－4アルキル基）（C₁－4アルキル基）；1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₁－4アルコキシ基；1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₃－6シクロアルコキシ基；または1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよい4－6員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

その中、G^Cが、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよいC₁－4アルキル基；または1－3つのFで置換されてもよいC₁－4アルコキシ基であり；

あるいは、一般式I－B－2またはI－B－3中、R⁴の一つの例とR¹がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい5－7員環構造を形成し；

あるいは、R⁴の二つの例がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい3－6員環構造を形成し；

あるいは、R⁴の一つの例とL²がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい3－6員環構造を形成する。

いくつかの実施形態では、G⁵が、表すたびに、独立して、(i) 1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{A1}で置換されてもよいC₁－4アルキル基、(ii) 1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{A1}で置換されてもよいC₃－6シクロアルキル基、(iii) 1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{A1}で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1－2つの環形成複素原子を有する4－6員単環ヘテロシクリル基、(iv) 1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{B1}で置換されてもよいフェニル基、または(v) 1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{B1}で置換されてもよい、1－3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリール基であり、

その中

G^{A1}が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1－3つのFで置換されてもよいC₁－4アルキル基；OH；NH₂；NH（C₁－4アルキル基）；N（C₁－4アルキル基）（C₁－4アルキル基）；または1－3つのFで置換されてもよいC₁－4アルコキシ基であり；ならびに

G^{B1}が、表すたびに、独立して、F；Cl；Br；CN；1－3つのFで置換されてもよいC₁－4アルキル基；OH；C₃－6シクロアルキル基；1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C1}で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1－2つの環形成複素原子を有する4－6員単環ヘテロシクリル基；NH₂；NH（C₁－4アルキル基）；N（C₁－4アルキル基）（C₁－4アルキル基）；または1－3つのFで置換されてもよいC₁－4アルコキシ基であり；

その中、G^{C1}が、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよいC₁－3アルキル基（好ましくは、メチル）；または1－3つのFで置換されてもよいC₁－3アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

いくつかの実施形態では、G⁵が、表すたびに、独立して、(i) 1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{A2}で置換されてもよいC₁－4アルキル基、または(ii) 1－5つの（例えば、1、2または3つの）G^{A2}で置換されてもよいC₃－6シクロアルキル基であり、

その中

10

20

30

40

50

G^A が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-3}$ アルキル基）、好ましくは、 $NHCH_3$ ； $N(C_{1-3}$ アルキル基）（ C_{1-3} アルキル基）、好ましくは、 $N(CH_3)_2$ ；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

いくつかの実施形態では、 R^4 が、表すたびに、独立して、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^B で置換されてもよいフェニル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり；その中、 G^B が上記の定義とおりである。いくつかの具体的な実施形態では、 R^4 が、表すたびに、独立して、メチル、フェニル基、

10



あるいは、

20



である。いくつかの実施形態では、 R^4 の一つの例が一般式I-B-2またはI-B-3における環形成Nに連結してもよく、その中 R^4 が本願で定義される通りである。

【0058】

一般式I-B-1からI-B-3によるいくつかの実施形態では、 m が、0である。

【0059】

一般式I-B-1からI-B-3によるいくつかの実施形態では、 m が、1であり、かつ R^4 が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 m が1であり、かつ R^4 が、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^B で置換されてもよいフェニル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり；その中、 G^B が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 m が1であり、かつ R^4 が、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^4 がメチル、メトキシメチル、シクロプロピルメチル等である。いくつかの実施形態では、 m が1であり、かつ R^4 が、フェニル基または1-3つの G^B で置換されるフェニル基であり、その中、 G^B が本願で定義される通りである。いくつかの実施形態では、 G^B が、本願で定義されるような G^{B1} であり、かつ、表すたびに、独立して、F；Cl；Br；CN；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； C_{3-6} シクロアルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-2つの環形成複素原子を有する4-6員単環ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基）； $N(C_{1-4}$ アルキル基）（ C_{1-4} アルキル基）；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} ア

30

40

50

ルコキシ基であり；その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；または1－3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。いくつかの具体的な実施形態では、 R^4 が、表すたびに、独立して、メチル、フェニル基、



あるいは、



である。

【0060】

当業者にとって明らかであるように、 R^4 が一般式I－B－1からI－B－3における環形成窒素原子に連結してもよい。

【0061】

いくつかの実施形態では、一般式I－B－1からI－B－3の化合物が一般式I－B－1－E1、I－B－1－E2、I－B－2－E1、I－B－2－E2、I－B－3－E1またはI－B－3－E2を有することを特徴とする。

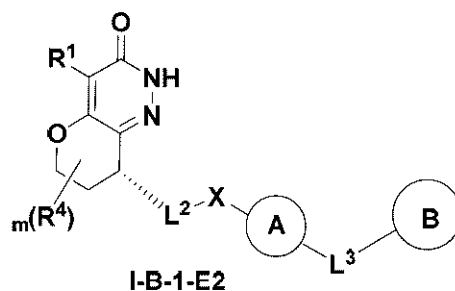
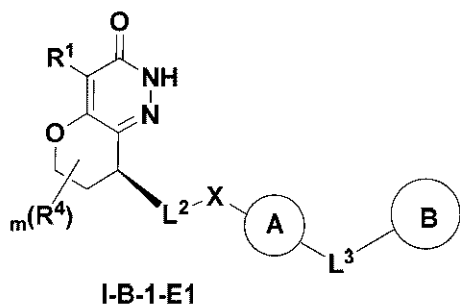
10

20

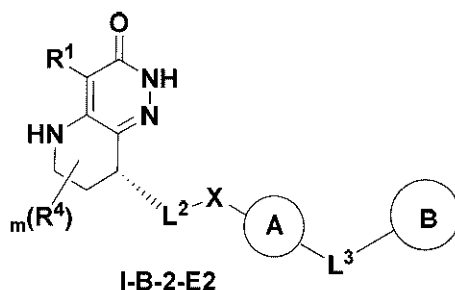
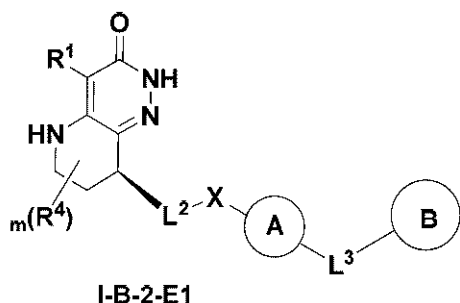
30

40

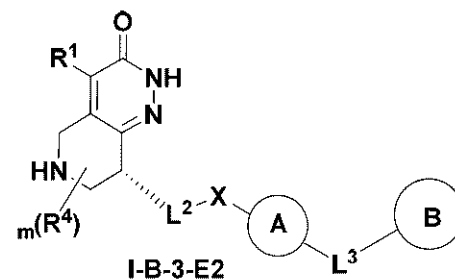
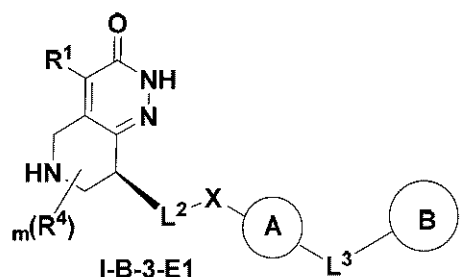
50



10



20



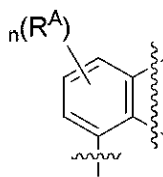
その中、変数が本願で記載される対応する一般式 I-B-1 から I-B-3 関連のいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、一般式 I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1 または I-B-3-E2 による化合物が、主に描かれているキラル中心に対して描かれている立体異性体として存在することができ、例えば、描かれているキラル中心に対して、対応するその他のエナンチオマーを含まないか、基本的に含まない。しかしながら、いくつかの実施形態では、一般式 I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1 または I-B-3-E2 による化合物は、描かれているキラル中心に対して、対応するその他のエナンチオマーを任意の比例での混合物、例えば、ラセミ混合体として存在することができる。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、一般式 I-B-3 中、 R^4 の一つの例と R^1 がその間の原子と一緒に連結して以下の環構造を形成してもよい。

40



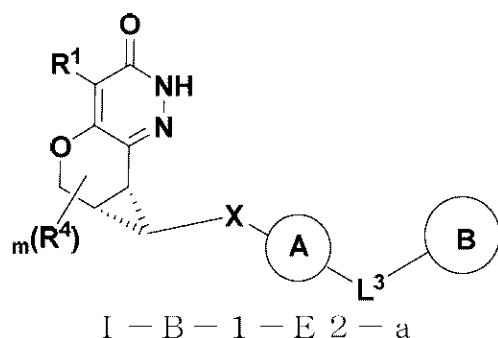
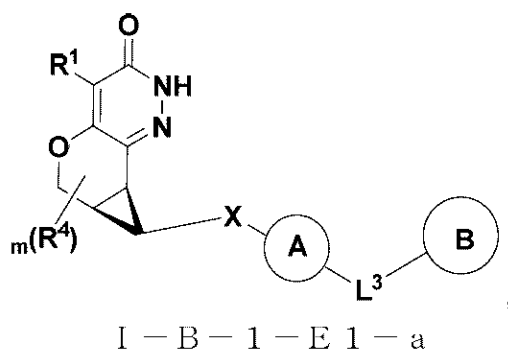
その中 R^A が、ハロゲン、置換されてもよい C_{1-4} アルキル基または置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり、かつ n が、0、1 または 2 であり、その中、断片の頂部連結点が一般式 I-B-3 におけるカルボニル基に連結する。ここで用いられるよう

50

に、置換基または変数が別の置換基または変数ならびにその間の原子と一緒に連結して環構造を形成すると言及した場合、以下の選択肢を含む：置換基または変数対が、二つの異なる原子に連結する場合、当該対の置換基または変数が連結している二つの原子の一つまたは二つの残りの水素を消去して、特定の環構造を形成する。例えば、 R^4 と R^1 から置換されてもよいフェニル基を形成する場合、 R^4 に連結している原子上の余りの水素が消去されて結合を形成することにより、形成される環構造が、ベンゼン環であり得る。本願で記載されるその他の類似の状況も、同じように理解されるべきである。

【0063】

一般式 I-B-1 から I-B-3 によるいくつかの実施形態では、 R^4 の一つの例と L^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 3-6 員環構造を形成してもよい。このような実施形態では、3-6 員環構造が、一般的に、非芳香族環構造であり、例えば、シクロアルキル基、例えば、シクロプロピルである。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I-B-1-E1 または I-B-1-E2 の化合物が、それぞれ、以下の一般式の一つを有することを特徴とする。



その中 m が 0、1、2 または 3 であり、かつ変数 R^1 、 R^4 、 L^3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義のいずれかの組み合わせを含む。

【0064】

一般式 I-B-1 から I-B-3 によるいくつかの実施形態では、 R^4 の二つの例がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 3-6 員環構造を形成してもよい。当業者により理解されるように、同じ原子に連結している二つの R^4 が連結して環を形成する場合、形成される環がスピロ環であり；隣接する原子に連結している二つの R^4 が連結して環を形成する場合、形成される環が縮合環である。隣接しない原子に連結している二つの R^4 が連結して環を形成する場合、形成される環系が縮合環系または架橋環系である。一般的に、これらの実施形態では、形成される 3-6 員環構造が、非芳香族環構造であり、例えば、シクロアルキル基またはヘテロシクリル基である。

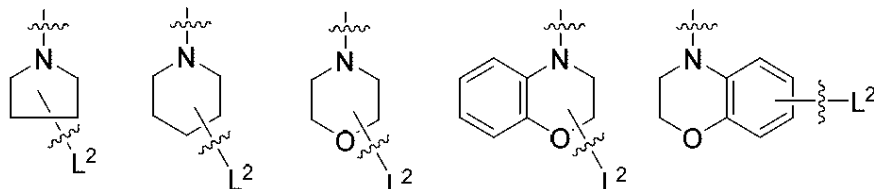
【0065】

一般的に、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 と L^2 が、独立して、単結合、O、S、S(O)、S(O)₂、NR¹⁶、C(O)、C(O)O、C(O)NR¹⁶、OC(O)NR¹⁶、S(O)₂NR¹⁶、NR¹⁷C

(O)NR¹⁶、NR¹⁷S(O)₂NR¹⁶、置換されてもよいC₁–4アルキレン基、置換されてもよいC₂–4アルケニレン基、置換されてもよいC₂–4アルキニレン基、置換されてもよいC₁–4ヘテロアルキレン基、置換されてもよいC₃–8カルボシクリレン基、置換されてもよい4–10員ヘテロシクリレン基、置換されてもよいフェニレン基、または置換されてもよい5員または6員ヘテロアリーレン基であり、好ましくは、L¹とL²がともに単結合であることがない。

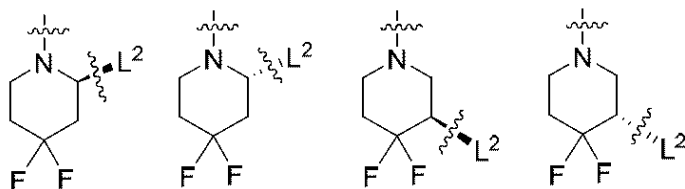
【0066】

いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-aまたはI-D-3-a）におけるL¹が、置換されてもよいそれぞれ独立してO、NおよびSからなる群より選ばれる1–3つの環形成複素原子を有する4–10員ヘテロシクリレン基である。例えば、いくつかの実施形態では、一般式IにおけるL¹が、置換されてもよいそれぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる一つまたは二つの環形成複素原子を有する5員または6員単環ヘテロシクリレン基である。適切な5員または6員単環ヘテロシクリレン基が、本願で記載される定義中のいずれかの一つを含む。例えば、いくつかの実施形態では、5員または6員単環ヘテロシクリレン基が、飽和単環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン環であってもよい。いくつかの実施形態では、一般式IにおけるL¹が、置換されてもよいそれぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる一つまたは二つの環形成複素原子を有する6–10員縮合、スピロまたは架橋の二環ヘテロシクリレン基である。いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-aまたはI-D-3-a）におけるL¹が、置換されてもよい、以下からなる群より選ばれる環である。



【0067】

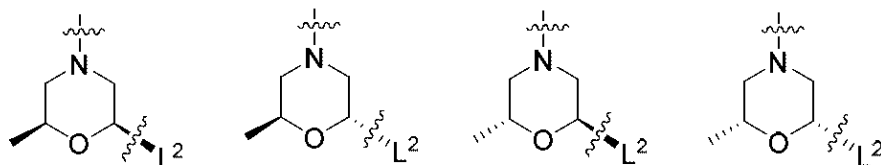
例えば、いくつかの具体的な実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-aまたはI-D-3-a）におけるL¹が、



であってもよい。

【0068】

いくつかの具体的な実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-aまたはI-D-3-a）におけるL¹が、

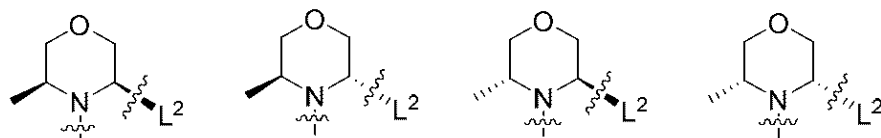


であってもよい。

【0069】

いくつかの具体的な実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a または I-D-3-a）における L^1 が、

10



であってもよい。

【0070】

20

一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a または I-D-3-a）における L^1 が、本開示に係る置換されてもよい 4-10 員ヘテロシクリレン基である場合、当該 4-10 員ヘテロシクリレン基が、一般的に、独立して（1）ハロゲン（好ましくは、F または Cl）または CN、（2）OH、（3） NG^3G^4 、（4）オキソ、（5） G^5 、（6） OG^5 、（7）（ C_{1-4} アルキレン基）- G^5 および（8）（ C_{1-4} ヘテロアルキレン基）- G^5 からなる群より選ばれる一つまたは複数の（例えば、1-5 つのまたは 1-3 つの）置換基で置換されてもよく、その中： G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、かつ G^5 が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、（i）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、（ii）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^A で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、（iii）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-8 員ヘテロシクリル基、（iv）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^B で置換されてもよいフェニル基、または（v）1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^B で置換されてもよい、1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

30

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

40

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）；CN；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C

50

で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^C で置換されてもよい4-6員ヘテロシクロアルコキシ基であり；
その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である。

いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A1} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A1} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(iii) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A1} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-2つの環形成複素原子を有する4-6員単環ヘテロシクリル基、(iv) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{B1} で置換されてもよいフェニル基、または(v) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{B1} で置換されてもよい、1-3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリール基であり、

その中

G^{A1} が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； NH_2 ；NH (C_{1-4} アルキル基)；N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；ならびに

G^{B1} が、表すたびに、独立して、F；Cl；Br；CN；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH； C_{3-6} シクロアルキル基；1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-2つの環形成複素原子を有する4-6員単環ヘテロシクリル基； NH_2 ；NH (C_{1-4} アルキル基)；N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A2} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または(ii) 1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{A2} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり、

その中

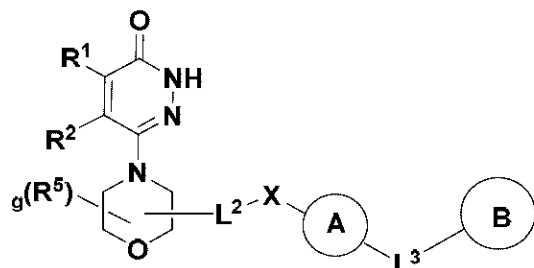
G^{A2} が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；OH； NH_2 ；NH (C_{1-3} アルキル基)、好ましくは、 $NHCH_3$ ；N (C_{1-3} アルキル基) (C_{1-3} アルキル基)、好ましくは、N (CH_3)₂；または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

いくつかの実施例中、4-10員ヘテロシクリレン基が、一つまたは複数の（例えば、1-5つのまたは1-3つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、それぞれ独立して、ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、CN、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1-5（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよいシクロプロピルであり、好ましくは、前記置換基が、それぞれ独立して、Fまたは1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1-3つの置換基で置換さ

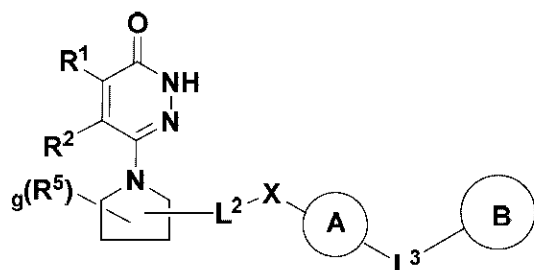
れてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基である。

【 0 0 7 2 】

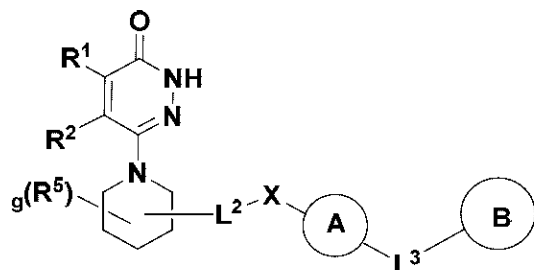
いくつかの具体の実施形態では、一般式 I の化合物が一般式 I - C - 1、I - C - 2 または I - C - 3 を有することを特徴とする。



一般式 I - C - 1、



一般式 I - C - 2、



一般式 I - C - 3、

ここで、

変数 R^1 、 R^2 、 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義のいずれかの組み合わせを含み；

g が、0、1、2、3 または 4 であり；ならびに

R^5 が、表すたびに、独立して (1) ハロゲン (好ましくは、F または Cl) または CN、(2) OH、(3) NG^3G^4 、(4) オキシ、(5) G^5 、(6) OG^5 、(7) (C_{1-4} アルキレン基) - G^5 および (8) (C_{1-4} ヘテロアルキレン基) - G^5 からなる群より選ばれ、その中： G^3 と G^4 が独立して、水素または G^5 であり、かつ G^5 が本願における定義とおりであり；

あるいは、 R^5 の一つの例と R^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 5 - 7 員環構造を形成し；

あるいは、 R^5 の二つの例がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 5 - 7 員環構造を形成し；

あるいは、 R^5 の一つの例と L^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 5 - 7 員環構造を形成する。いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(ii) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基、(iii) 1 - 5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^A で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの

環形成複素原子を有する 4-8 員ヘテロシクリル基、(i v) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよいフェニル基、または (v) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^B で置換されてもよい、1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

その中、 G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F) または CN ; オキソ ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基) ; N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; または 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり ; ならびに

G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン (好ましくは、F、Cl または Br) ; CN ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基 ; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基) ; N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基 ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基 ; または 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり ;

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である。

いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A1} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、(i i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A1} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(i i i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-2 つの環形成複素原子を有する 4-6 員単環ヘテロシクリル基、(i v) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{B1} で置換されてもよいフェニル基、または (v) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{B1} で置換されてもよい、1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、

その中

G^{A1} が、表すたびに、独立して、F ; オキソ ; 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基) ; N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり ; ならびに

G^{B1} が、表すたびに、独立して、F ; Cl ; Br ; CN ; 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; C_{3-6} シクロアルキル基 ; 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-2 つの環形成複素原子を有する 4-6 員単環ヘテロシクリル基 ; NH_2 ; NH (C_{1-4} アルキル基) ; N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり ;

その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基 (好ましくは、メチル) ; または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) である。

いくつかの実施形態では、 G^5 が、表すたびに、独立して、(i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A2} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または (i i) 1-5 つの (例えば、1、2 または 3 つの) G^{A2} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基であり、

その中

G^{A2} が、表すたびに、独立して、F；オキソ；1－3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基（好ましくは、メチル）；OH； NH_2 ；NH（ C_{1-3} アルキル基）、好ましくは、 $NHCH_3$ ；N（ C_{1-3} アルキル基）（ C_{1-3} アルキル基）、好ましくは、 $N(CH_3)_2$ ；または1－3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

【0073】

一般式 I－C－1 から I－C－3 によるいくつかの実施形態では、 R^5 が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F または Cl）、CN、1－5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1－5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^D で置換されてもよいシクロプロピルであり、好ましくは、それぞれ独立して、F または 1－5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1－3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1－3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 が、表すたびに、独立して、F または C_{1-4} アルキル基、例えば、メチルである。

10

【0074】

一般式 I－C－1 から I－C－3 によるいくつかの実施形態では、 g が、0 である。

【0075】

一般式 I－C－1 から I－C－3 によるいくつかの実施形態では、 g が、1 または 2 であり、その中 R^5 が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 g が、1 または 2 であり、かつ R^5 が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F または Cl）、CN、1－5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1－5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^D で置換されてもよいシクロプロピルであり、好ましくは、それぞれ独立して、F または 1－5つの（例えば、1、2 または 3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基であり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1－3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1－3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 が、表すたびに、独立して、F または C_{1-4} アルキル基、例えば、メチルである。

20

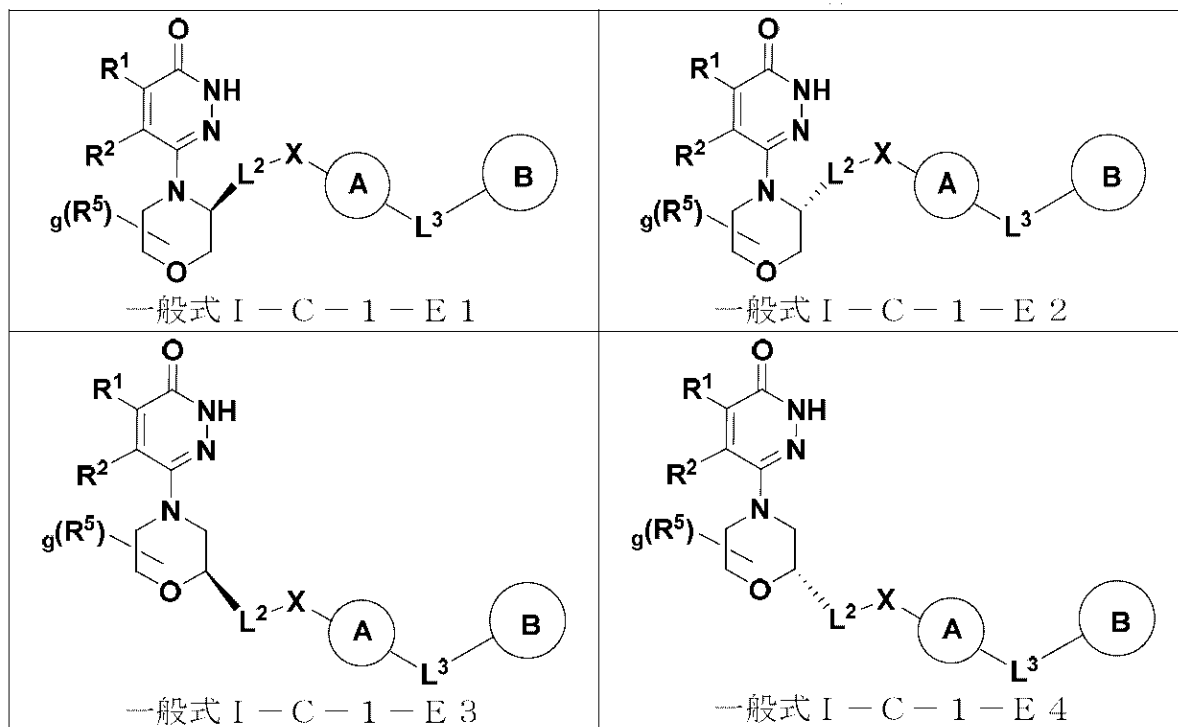
30

【0076】

一般式 I－C－1 における $L^2-X-(\text{環A})-L^3-(\text{環B})$ 部分が、隣接する環形成窒素または隣接する環形成酸素でモルホリン環に連結することができる。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I－C－1 化合物が、一般式 I－C－1－E1、I－C－1－E2、I－C－1－E3 または I－C－1－E4 を有することができる。

40

50



その中、一般式における変数が、本願において一般式 I - C - 1 について記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 1 - E 1 から I - C - 1 - E 4 による化合物は、主に描かれている立体異性体として存在することができ、例えば、描かれているキラル中心に対しての対応するその他のエナンチオマーを含まないか、基本的に含まないことができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 1 - E 1 から I - C - 1 - E 4 による化合物は、任意の比例での描かれているキラル中心に対して対応するその他のエナンチオマーとの混合物、例えば、ラセミ混合体として存在することができる。

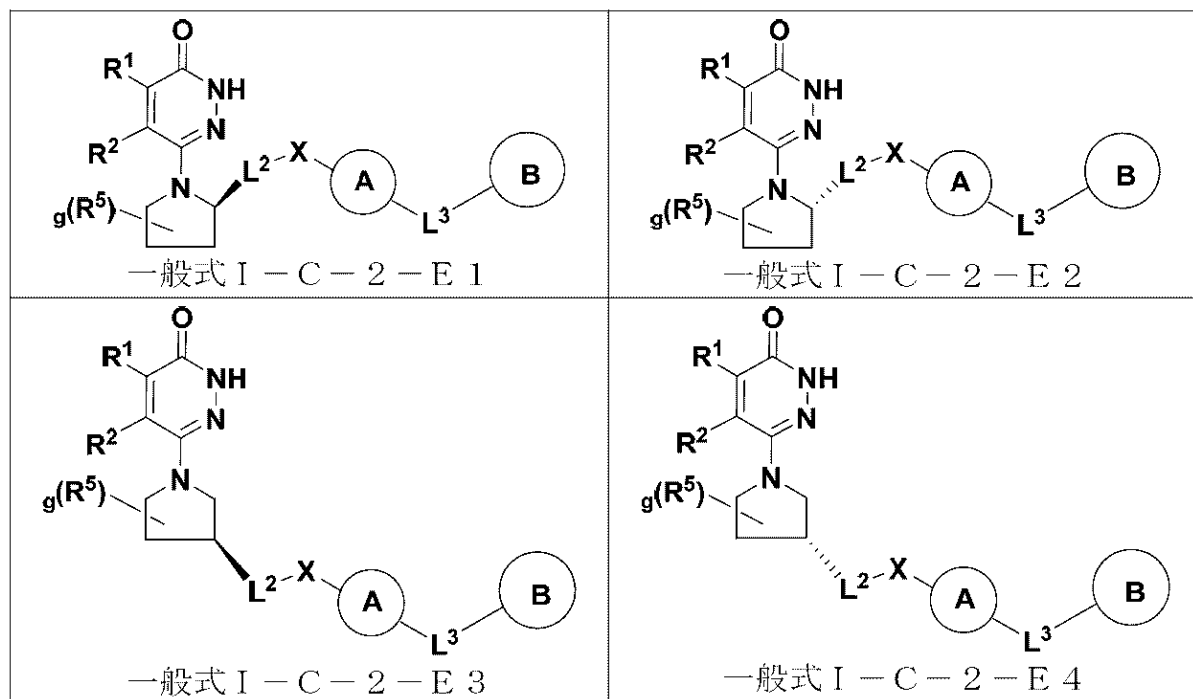
30

【0077】

同じように、一般式 I - C - 2 における $L^2 - X - (\text{環 A}) - L^3 - (\text{環 B})$ 部分が、隣接するか隣接しないかの環形成窒素でピロリジン環に連結することができる。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 2 の化合物は、一般式 I - C - 2 - E 1、I - C - 2 - E 2、I - C - 2 - E 3 または I - C - 2 - E 4 を有することができる。

40

50



10

20

その中、一般式における変数が、本願において一般式 I - C - 2 について記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 2 - E 1 から I - C - 2 - E 4 による化合物は、主に描かれている立体異性体として存在することができ、例えば、描かれているキラル中心に対しての対応するその他のエナンチオマーを含まないか、基本的に含まないことができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 2 - E 1 から I - C - 2 - E 4 による化合物は、任意の比例での描かれているキラル中心に対して対応するその他のエナンチオマーとの混合物、例えば、ラセミ混合体として存在することができる。

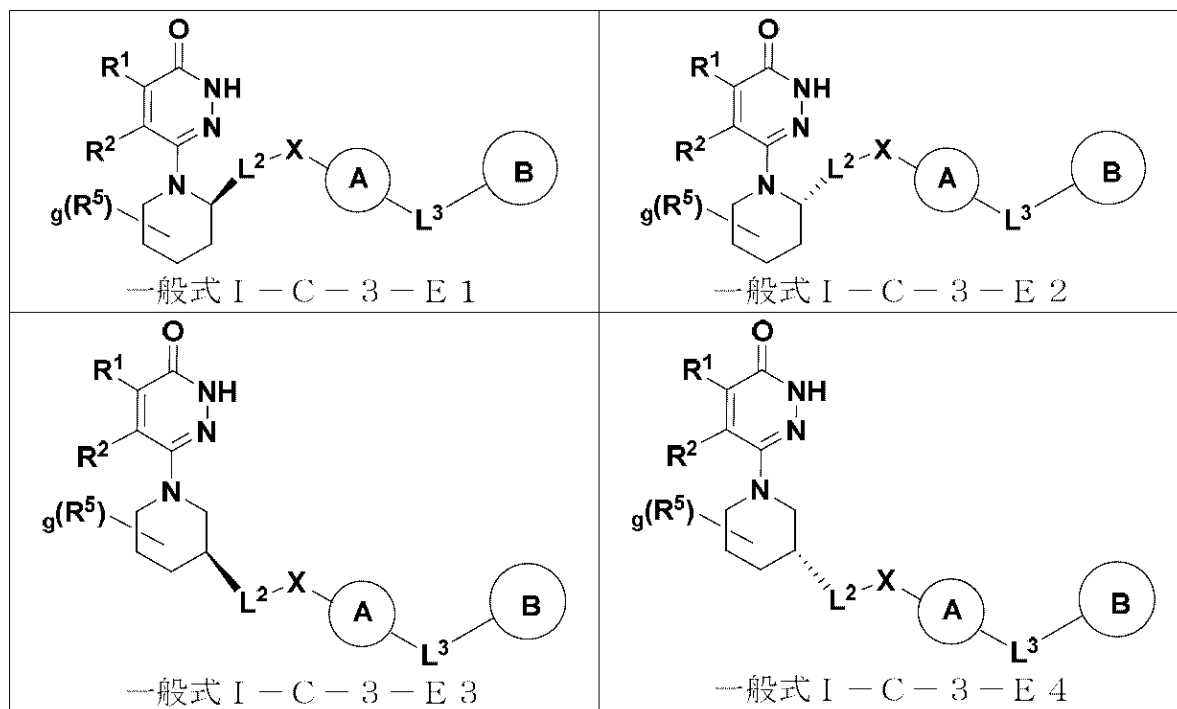
【 0 0 7 8 】

30

一般式 I - C - 3 における $L^2 - X - (\text{環 A}) - L^3 - (\text{環 B})$ 部分が、隣接するか隣接しないかの環形成窒素でピペリジン環に連結することができる。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 2 の化合物は、一般式 I - C - 3 - E 1、I - C - 3 - E 2、I - C - 3 - E 3 または I - C - 3 - E 4 を有することができる。

40

50



10

20

その中、一般式における変数が、本願において一般式 I - C - 3 について記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 3 - E 1 から I - C - 3 - E 4 による化合物は、主に描かれている立体異性体として存在することができ、例えば、描かれているキラル中心に対しての対応するその他のエナンチオマーを含まないか、基本的に含まないことができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 3 - E 1 から I - C - 3 - E 4 による化合物は、任意の比例での描かれているキラル中心に対して対応するその他のエナンチオマーとの混合物、例えば、ラセミ混合体として存在することができる。

30

【0079】

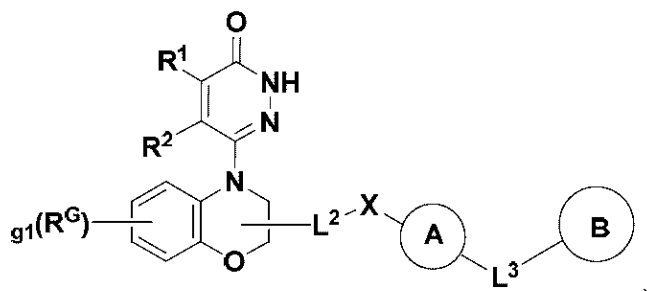
一般式 I - C - 1 から I - C - 3 によるいくつかの実施形態では、 R^5 の一つの例と R^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 5 - 7 員環構造を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、 R^5 の一つの例が窒素原子の隣に連結し、かつ R^2 およびその間の原子が一緒になって置換されてもよい 5 - 7 員環構造を形成する。

【0080】

一般式 I - C - 1 から I - C - 3 によるいくつかの実施形態では、 R^5 の二つの例とその間の原子が一緒に連結して置換されてもよい 5 - 7 員環構造、例えば、置換されてもよいフェニル基または置換されてもよいピリジニルを形成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I - C - 1 化合物（例えば、I - C - 1 - E 1、I - C - 1 - E 2、I - C - 1 - E 3 または I - C - 1 - E 4）が、一般式 I - C - 1 - a を有することを特徴とする。

40

50



一般式 I - C - 1 - a

10

ここで、

変数 R^1 、 R^2 、 L^2 、 L^3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義のいずれかの組み合わせを含み、一般式 I - C - 1 - E 1、I - C - 1 - E 2、I - C - 1 - E 3、または I - C - 1 - E 4 で示されるいずれかの定義を含み；

R^G が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）；CN；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 4 - 6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ； $NH(C_{1-4}$ アルキル基)； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ C_{1-4} アルキル基）；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または 1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい 4 - 6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

20

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または 1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

あるいは、 R^G が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）；CN；OH； NH_2 ； G^{A4} ； OG^{A4} ； NHG^{A4} ； $N(C_{1-4}$ アルキル基)（ G^{A4} ）； COG^{A4} ； SO_2G^{A4} ； $CONHG^{A4}$ ； $CON(C_{1-4}$ アルキル基)（ G^{A4} ）； $NHCOG^{A4}$ ；または $N(C_{1-4}$ アルキル基) COG^{A4} であり；

30

その中、 G^{A4} が、表すたびに、独立して、（1）1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；（2）1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{2-4} アルケニル基；（3）1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{2-4} アルキニル基；（4）独立して N、O または S である 1 または 2 つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキル基（その中、S が存在する場合、SO または SO_2 として酸化されてもよい）、その中 C_{1-4} ヘテロアルキル基が 1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C4} で置換されてもよい；（6）1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C4} で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；（7）1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C4} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1 - 3 つの環形成複素原子を有する 4 - 6 員ヘテロシクリル基；（8）それぞれが 1 - 5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^{C4} で置換されてもよい、フェニル基または 5 員または 6 員ヘテロアリール基であり；

40

その中、 G^{C4} が、表すたびに、独立して、（a）ハロゲン（例えば、F、Cl）、OH、オキソ（適用する場合）または CN、（b）1 - 3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、（c）独立して F、OH、CN またはメチルである 1 - 3 つの置換基で置換されてもよい 3 - 4 員環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル等）、または（d）1 - 3 つの F で置換されてもよい、独立して O、N また

50

はSである1または2つの複素原子を有するC₁–4ヘテロアルキル基（その中、Sが存在する場合、SOまたはSO₂として酸化されてもよい）であり；

ならびに

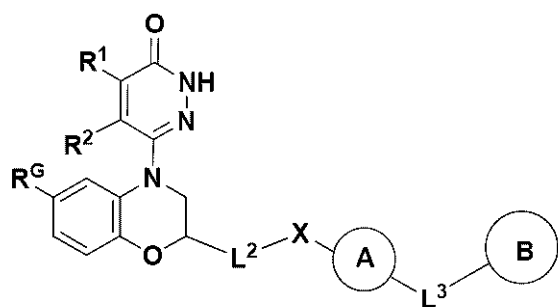
g 1が、0、1、2または3からなる群より選ばれる整数、好ましくは、0または1である。明確にするために、かつ当業者がわかるように、R^G基（存在する場合）は、二環のフェニル基部分に連結し、そして–L²–X–（環A）–L³–（環B）の残基は、二環のオキサジン（oxazine）部分に連結するべきである。

【0081】

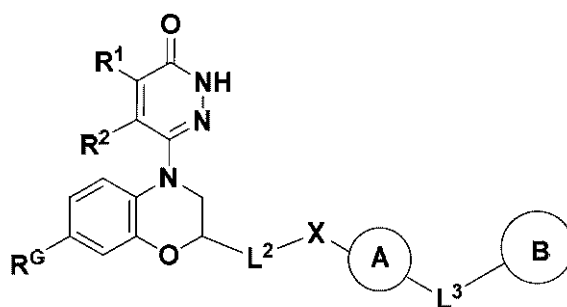
一般式I–C–1–aによるいくつかの実施形態では、g 1が、0である。

【0082】

一般式I–C–1–aによるいくつかの実施形態では、g 1が、1であり、その中R^Gが本願で定義される通りであり、好ましくは、この場合、R^Gが酸素原子のパラ位または窒素原子のパラ位に連結し、例えば、当該化合物が一般式I–C–1–a 1またはI–C–1–a 2による構造を有することができる。



一般式I–C–1–a 1



一般式I–C–1–a 2

【0083】

いくつかの実施形態では、g 1が、1であり、かつR^Gが、ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、CN、1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^Dで置換されてもよいC₁–4アルキル基、または1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^Dで置換されてもよいシクロプロピルであり、好ましくは、R^Gが、F、Cl、CN、シクロプロピルまたは1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^Dで置換されてもよいC₁–4アルキル基であり、その中、G^Dが、表すたびに、独立して、F；OH；1–3つのFで置換されてもよいC₁–4アルコキシ基；1–3つのFで置換されてもよいC₃–6シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1–3つのFで置換されてもよいC₁–4アルキル基からなる群より選ばれる1–3つの置換基で置換されてもよいC₃–6シクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、R^Gが、F、Cl、CN、シクロプロピルまたはC₁–4アルキル基、例えば、メチルである。いくつかの実施形態では、R^Gが、1–3つのFで置換されてもよいC₁–4アルキル基（例えば、CHF₂）である。いくつかの実施形態では、R^Gが、C₂–4アルキニル基、例えば、



である。いくつかの実施形態では、R^Gが、独立してN、OまたはSである1または2つの複素原子を有するC₁–4ヘテロアルキル基（その中、Sが存在する場合、SOまたはSO₂として酸化されてもよい）であり、その中C₁–4ヘテロアルキル基が1–5つの（例えば、1、2または3つの）G^{C 4}で置換されてもよく、例えば、R^Gが、

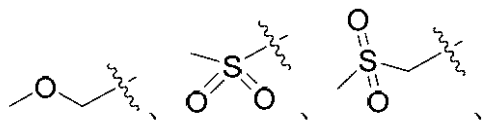
10

20

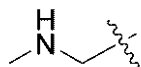
30

40

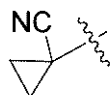
50



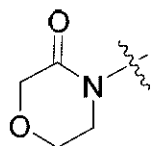
あるいは、



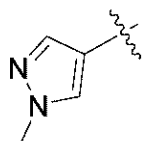
である。いくつかの実施形態では、 R^G が、 C_{3-6} シクロアルキル基、例えば、シクロプロピルであり、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよく、例えば、 R^G が、シクロプロピルまたは



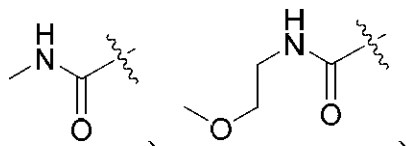
である。いくつかの実施形態では、 R^G が、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-3つの環形成複素原子を有する4-6員ヘテロシクリル基、例えば、



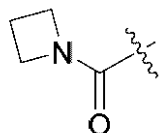
である。いくつかの実施形態では、 R^G が、それぞれが、1-5つの（例えば、1、2または3つの） G^{C4} で置換されてもよい、5員または6員ヘテロアリール基であり、例えば、



である。いくつかの実施形態では、 R^G が、 $CONHG^A4$ 、例えば、



あるいは、



10

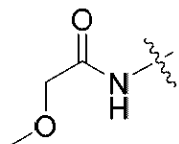
20

30

40

50

である。いくつかの実施形態では、 R^G が、 $NHCOG^A$ 、例えば、

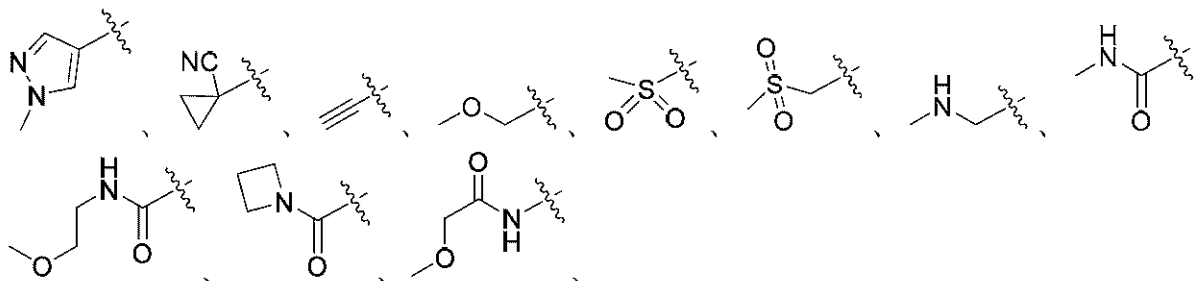


である。

【0084】

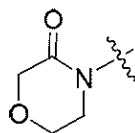
いくつかの実施形態では、 R^G が、表すたびに、独立して、F、Cl、CN、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基（例えば、 CHF_2 ）、シクロプロピル、

10



20

または



である。

【0085】

一般式I-C-1からI-C-3によるいくつかの実施形態では、 R^5 の一つの例と L^2 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい5-7員環構造、例えば、シクロプロピルを形成してもよい。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、単結合であり、好ましくは、 L^1 が単結合である場合、 L^2 も単結合であることがない。

【0087】

いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^{16}$ 、 $OC(O)NR^{16}$ 、 $S(O)_2NR^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{16}$ 、または $NR^{17}S(O)_2NR^{16}$ であり、その中 R^{16} と R^{17} が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{16} と R^{17} が独立して、水素または置換されてもよい C_{1-4} アルキル基である。

40

【0088】

いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいアルキレン基、例えば、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基である。

【0089】

いくつかの実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいアルケニレン基、例

50

えば、置換されてもよい C_{2-4} アルケニレン基である。

【0090】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいアルキニレン基、例えば、置換されてもよい C_{2-4} アルキニレン基である。

【0091】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいヘテロアルキレン基、例えば、置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン基である。

【0092】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、置換されてもよいシクロアルキレン基、例えば、置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキレン基である。

【0093】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、置換されてもよいフェニレン基である。

【0094】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、置換されてもよいヘテロアリーレン基、例えば、置換されてもよいそれぞれ独立して O、N および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリーレン基である。

【0095】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、O、S または NR_{16} であり、その中 R_{16} が、水素または置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、例えば、メチルであってもよい。

【0096】

いくつかの具体の実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^1 が、O であってもよい。

【0097】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、または I-C-3-E4）における L^2 が、単結合であり、好ましくは、 L^2 が単結合である場合、 L^1 も単結合であることがない。

【0098】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^2 が、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR_{16}$ 、 $OC(O)NR_{16}$ 、 $S(O)_2NR_{16}$ 、 $NR_{17}C(O)NR_{16}$ 、または $NR_{17}S(O)_2NR_{16}$ であり、その中 R_{16} と R_{17} が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 R_{16} と R_{17} が独立して、水素または置換されてもよい C_{1-4} アルキル基である。

【0099】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^2 が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいアルキレン基、例えば、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基であり、例えば、メチレン、エチレン等であ

10

20

30

40

50

る。

【0100】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L² が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいアルケニレン基、例えば、置換されてもよい C₂₋₄ アルケニレン基である。

【0101】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L² が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいアルキニレン基、例えば、置換されてもよい C₂₋₄ アルキニレン基である。

【0102】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L² が、直鎖でも分岐鎖でもよい、置換されてもよいヘテロアルキレン基、例えば、置換されてもよい C₁₋₄ ヘテロアルキレン基である。

【0103】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L² が、置換されてもよいシクロアルキレン基、例えば、置換されてもよい C₃₋₆ シクロアルキレン基である。

【0104】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L² が、置換されてもよいヘテロシクリレン基、例えば、置換されてもよいそれぞれ独立して O、N および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-10 員（例えば、3-8 員または 5-8 員）ヘテロシクリレン基である。

【0105】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L² が、置換されてもよいフェニレン基である。置換される場合、前記フェニレン基が、一般的に、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^B で置換されてもよく、

その中、G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl または Br）；CN；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基；OH；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₃₋₆ シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい、独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基；NH₂；NH（C₁₋₄ アルキル基）；N（C₁₋₄ アルキル基）（C₁₋₄ アルキル基）；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₃₋₆ シクロアルコキシ基；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

その中、G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基；または 1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基である。

いくつかの実施形態では、フェニレン基が、一般的に、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^{B1} で置換されてもよく、その中、G^{B1} が、表すたびに、独立して、F；Cl；Br；CN；1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基；OH；C₃₋₆ シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-2 つの環形成複素原子を有する 4-6 員単環ヘテロシクリル基；NH₂；NH（C₁₋₄ アルキル基）；N（C₁₋₄ アルキル基）（C₁₋₄ アルキル基）；または 1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基であり、その中、G^{C1} が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₃ アルキル基（好ましくは、メチル）；または 1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₃ アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

10

20

30

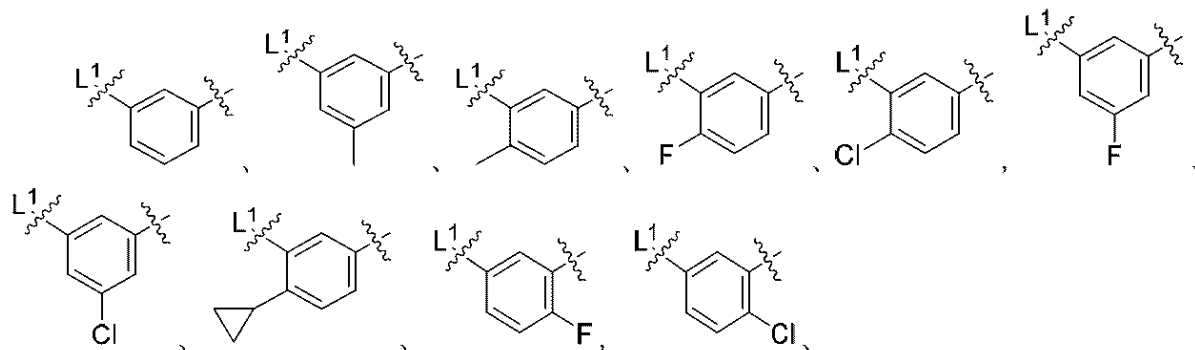
40

50

【0106】

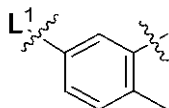
いくつかの具体的な実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、あるいは、I-C-3-E4）における L^2 が、以下

10



20

および



【0107】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における L^2 が、置換されてもよいヘテロアリーレン基、例えば、置換されてもよいそれぞれ独立して O、N および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 5 員または 6 員ヘテロアリーレン基である。置換される場合、前記ヘテロアリーレン基が、一般的に、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^B で置換されてもよく、

30

その中、 G^B が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F、Cl、または Br）；CN；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；OH；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基； NH_2 ；NH (C_{1-4} アルキル基)；N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい 4-6 員ヘテロシクロアルコキシ基であり；

40

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F；OH；1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基；または 1-3 つの F で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基である。

いくつかの実施形態では、ヘテロアリーレン基が、1-5 つの（例えば、1、2 または

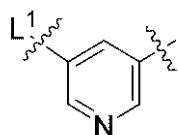
50

3つの) G^{B1} で置換されてもよく、その中、 G^{B1} が、表すたびに、独立して、F ; C ; l ; Br ; CN ; 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基 ; OH ; C_{3-6} シクロアルキル基 ; 1-5つの (例えば、1、2または3つの) G^{C1} で置換されてもよい、それぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1-2つの環形成複素原子を有する4-6員単環ヘテロシクリル基 ; NH_2 ; $NH(C_{1-4}$ アルキル基) ; $N(C_{1-4}$ アルキル基) (C_{1-4} アルキル基) ; または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、その中、 G^{C1} が、表すたびに、独立して、F ; OH ; 1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルキル基 (好ましくは、メチル) ; または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) である。

【0108】

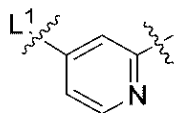
10

いくつかの具体の実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における L^2 が、



あるいは、

20



であってもよい。

【0109】

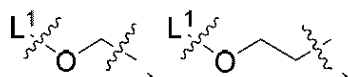
いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における L^2 が、Oであってもよい。

【0110】

いくつかの実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式) における L^2 が、それぞれ独立してO、SおよびNからなる群より選ばれる1または2つの複素原子を有する C_{1-4} ヘテロアルキレン基であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I における L^2 が、1つの複素原子 (それがOである。) を有する C_{1-4} ヘテロアルキレン基であってもよい。いくつかの具体的な実施形態では、一般式 I (例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、またはI-C-3-E4) における L^2 が、

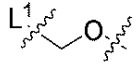
30

40



あるいは、

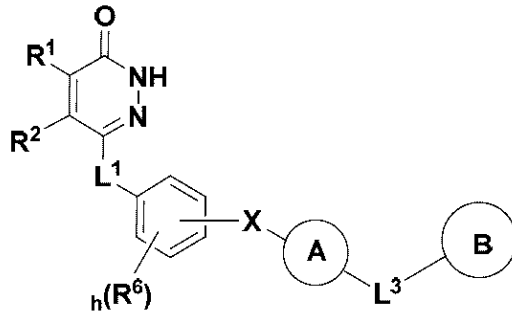
50



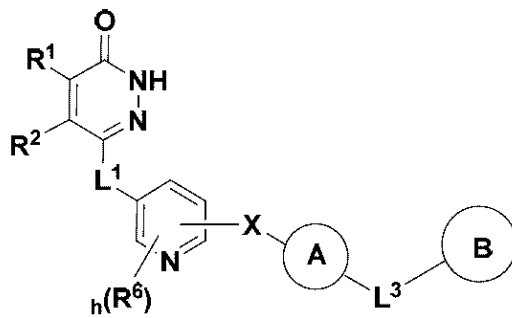
であってもよい。

【0111】

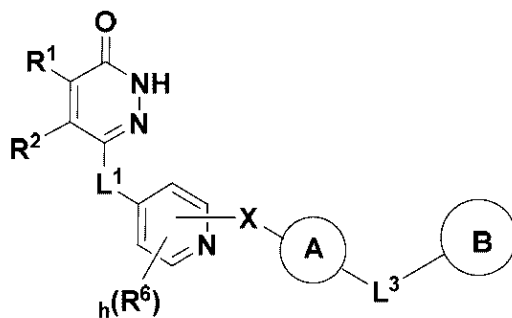
いくつかの実施形態では、一般式 I 化合物が、一般式 I-D-1、I-D-2 または I-D-3 を有することを特徴とする。



一般式 I-D-1、



一般式 I-D-2、



一般式 I-D-3、

ここで、

変数 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義のいずれかの組み合わせを含み；

h が、0、1 または 2 であり、ならびに

R^6 が、表すたびに、独立して、F、Cl、Br、CN、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、OH、シクロプロピル、シクロブチル、1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい、独立して N、O および S からなる群より選ばれる 1-3 つの環形成複素原子を有する 4-6 員ヘテロシクリル基、 NH_2 、 NH (C_{1-4} アルキル基)、 N (C_{1-4} アルキル基) (C_{1-4} アルキル基)、または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの） G^C で置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

その中、 G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり；

あるいは、 R^6 の一つの例と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい5-7員環構造を形成する。

いくつかの実施形態では、 R^6 が、表すたびに、F、Cl、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、またはシクロプロピルである。

【0112】

一般的に、一般式I-D-1からI-D-3において、 L^1 が、O、S、NHまたはNCH₃である。いくつかの具体の実施形態では、一般式I-D-1からI-D-3において、 L^1 が、Oである。

10

【0113】

一般式I-D-1からI-D-3によるいくつかの実施形態では、hが、0である。

【0114】

一般式I-D-1からI-D-3によるいくつかの実施形態では、hが、1であり、かつ R^6 が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 が、表すたびに、F、Cl、1-3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、またはシクロプロピルである。

【0115】

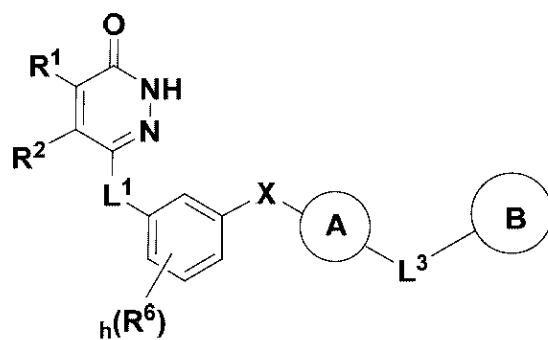
一般式I-D-1からI-D-3による実施形態では、X-(環A)- L^3 -(環B)部分が、一般的に、 L^1 のメタ位がフェニレン基またはピリジニレンに連結する。例えば、いくつかの実施形態では、一般式I-D-1からI-D-3の化合物は、それぞれ、以下の一般式の一つを有することを特徴とする。

20

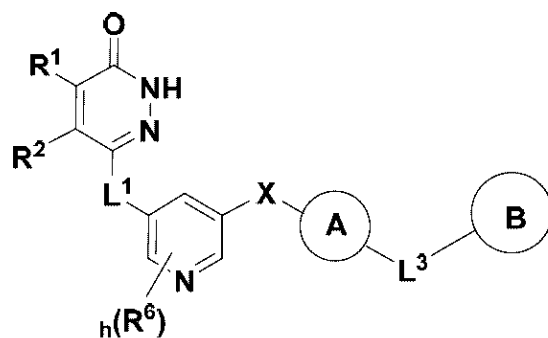
30

40

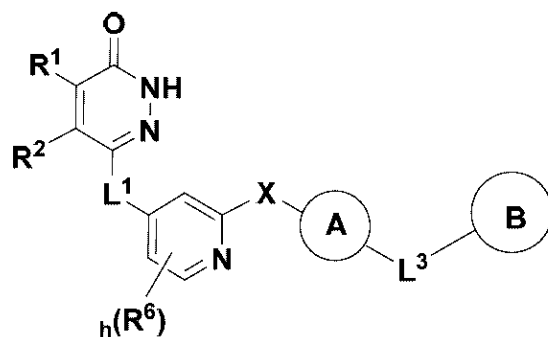
50



一般式 I-D-1-a、



一般式 I-D-2-a、



一般式 I-D-3-a、

その中、変数 R^1 、 R^2 、 R^6 、 h 、 L^1 、 L^3 、 X 、環 A および環 B が、本願において一般式 I-D-1 から I-D-3 について記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。例えば、いくつかの実施形態では、 L^1 が、O であり、かつ当該化合物が、以下の一般式の一つを有することを特徴とする。

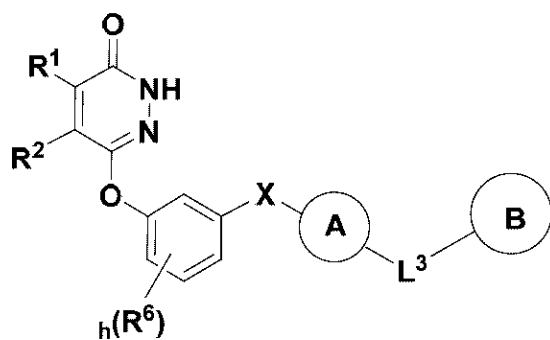
10

20

30

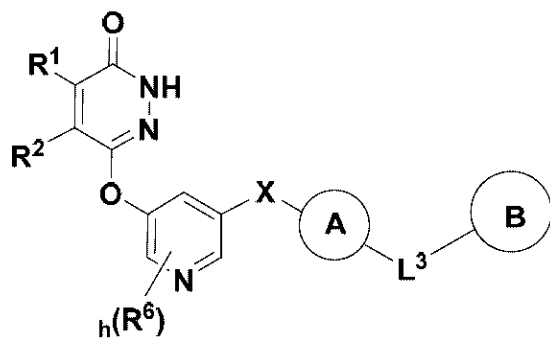
40

50



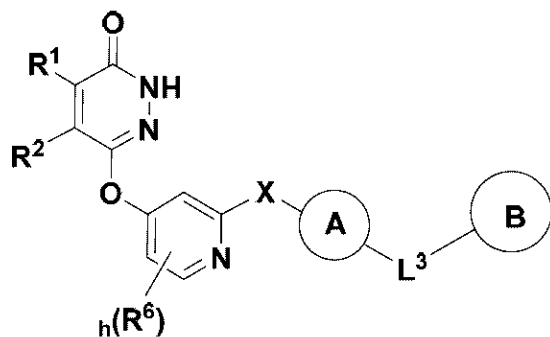
一般式 I-D-1-b

10



一般式 I-D-2-b、あるいは、

20



一般式 I-D-3-b

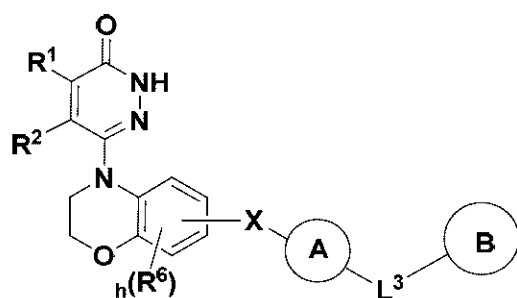
30

その中、変数 R^1 、 R^2 、 R^6 、 h 、 L^3 、 X 、環 A および環 B が、本願において一般式 I-D-1 から I-D-3 について記載されるいずれかの定義のいずれかの組み合わせを含む。

【0116】

一般式 I-D-1 から I-D-3 によるいくつかの実施形態では、 R^6 の一つの例と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい 5-7 員環構造を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I-D-1 の化合物が、以下の一般式 I-D-1-c を有することを特徴とする。

40



一般式 I-D-1-c

50

その中 h が 0 または 1 であり、かつ変数 R_1 、 R_2 、 R_6 、 L_3 、 X 、環 A および環 B がいずれかの本願で記載される定義のいずれかの組み合わせを含む。当業者にとって明らかになるように、一般式 I-D-1-c 中、 R_6 および $-X-(\text{環 A})-L_3-(\text{環 B})$ がいずれもベンゼン環に連結する。

【0117】

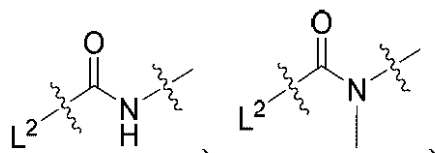
一般的に、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c）中、 X が、 $C(O)$ である。

10

【0118】

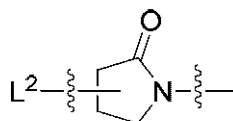
しかしながら、いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における X が、 $G^1-C(O)-G^2$ であってもよく、その中、 G^1 と G^2 が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^1 と G^2 が、それぞれ独立して、単結合、O、NH、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基、例えば、メチレン、または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン基である。いくつかの実施形態では、 G^1 と G^2 が連結して置換されてもよい 4-7 員環を形成し、一般的に、それぞれ独立して O または N である環形成複素原子を有し、例えば、ラクタム環またはイミダゾリノン環を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における X が、

20



30

あるいは、



であってもよい。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における X が、 $G^1-S(O)_2-G^2$ であってもよく、その中、 G^1 と G^2 が本願で定義される通りである。例えば、いくつかの実施形態では、 G^1 と G^2 が、それぞれ独立して、単結合、O、NH、置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基、例えば、メチレン、または置換されてもよい C_{1-4} ヘテロアルキレン基である。いくつかの実施形態では、 G^1 と G^2 が連結して置換されてもよい 4-7 員環を形成し、一般的に、 SO_2 基由来の S 原子以外、さらにそれぞれ独立して O または N である一つのまたは二つの環形成複素原子を有する。

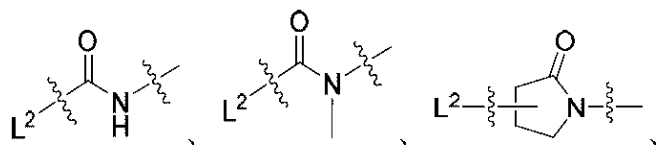
【0120】

50

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における X が、S（O）または S（O）₂ であってもよい。

【0121】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における X が、



10

または S（O）₂ であってもよい。

【0122】

一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c）における環 A が、一般的に、置換されてもよい具有 1 または 2 つの独立して N、O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子の 4-7 員単環ヘテロシクリル基であり、好ましくは、少なくとも一つの環形成複素原子が N である。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I における環 A が、一つのまたは二つの環形成複素原子、例えば、一つのまたは二つの環形成窒素を有する飽和 4 員または 6 員複素環、例えば、ピロリジン環またはピペラジン環であってもよく、それらが置換されてもよい。置換される場合、4-7 員単環ヘテロシクリル基が、一般的に 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換され、その中、G^A が、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）または CN；オキソ；1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基；OH；NH₂；NH（C₁₋₄ アルキル基）；N（C₁₋₄ アルキル基）（C₁₋₄ アルキル基）；または 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^C で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基であり；その中、G^C が、表すたびに、独立して、F、OH、1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルキル基または 1-3 つの F で置換されてもよい C₁₋₄ アルコキシ基である。いくつかの実施形態では、置換される場合、4-7 員単環ヘテロシクリル基が 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換され、その中、G^A が、表すたびに、独立して、F；オキソ；メチル；OH；NH₂；NH（CH₃）；N（CH₃）₂；またはメトキシである。いくつかの実施形態では、4-7 員単環ヘテロシクリル基が置換されていない。

20

30

40

【0123】

いくつかの実施形態では、一般式 I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c）における環 A が、一般的に、置換されてもよい具有 1 または 2 つの独立して N、O および S からなる群より選ばれる環形成複素原子の 4-7 員単環ヘテロシクリル基であり、好ましくは、少なくとも一つの環形成複素原子が N である。例えば、いくつかの実施形態では、一般式 I における環 A が、一つのまたは二つの環形成複素原子、例えば、一つのまたは二つの環形成窒素を有する飽和 4 員または 6 員複素環、例えば、ピロリジン環またはピペラジン環であってもよく、それらが置換されてもよい。置換される場合、4-7 員単環ヘテロシクリル基が、一般的に 1-5 つの（例えば、1、2 または 3 つの）G^A で置換され、その中、G^A が、表すたびに、独立して、F；オキソ；メチル；OH；NH₂；NH（CH₃）；N（CH₃）₂；またはメトキシである。いくつかの実施形態では、4-7 員単環ヘテロシクリル基が置換されていない。

50

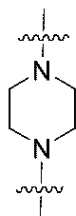
E 2、I - C - 3 - E 3、I - C - 3 - E 4、I - D - 1、I - D - 2、I - D - 3、I - D - 1 - a、I - D - 2 - a、I - D - 3 - a、I - D - 1 - b、I - D - 2 - b、I - D - 3 - b、またはI - D - 1 - c)における環Aが、置換されてもよいそれぞれ独立してN、OおよびSからなる群より選ばれる1つのまたは2つの環形成複素原子（好ましくは、少なくとも一つの環形成複素原子がNである）を有する6 - 10員縮合、スピロまたは架橋二環ヘテロシクリル基である。置換される場合、前記6 - 10員縮合、スピロまたは架橋二環ヘテロシクリル基が1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Aで置換され、その中、G^Aが、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）またはCN；オキソ；1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₁ - 4アルキル基；OH；NH₂；NH（C₁ - 4アルキル基）；N（C₁ - 4アルキル基）（C₁ - 4アルキル基）；または1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₁ - 4アルコキシ基であり；その中、G^Cが、表すたびに、独立して、F、OH、1 - 3つのFで置換されてもよいC₁ - 4アルキル基、または1 - 3つのFで置換されてもよいC₁ - 4アルコキシ基である。いくつかの実施形態では、置換される場合、当該6 - 10員縮合、スピロまたは架橋二環ヘテロシクリル基が1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Aで置換され、その中、G^Aが、表すたびに、独立して、F；オキソ；メチル；OH；NH₂；NH（CH₃）；N（CH₃）₂；またはメトキシである。いくつかの実施形態では、6 - 10員縮合、スピロまたは架橋二環ヘテロシクリル基が置換されていない。

10

20

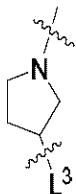
【0124】

いくつかの具体的な実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における環Aが、置換されてもよい、



30

である。いくつかの具体的な実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式）における環Aが、置換されてもよい、

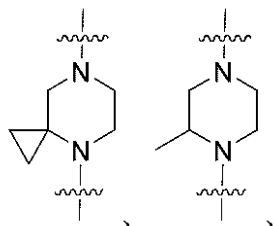


である。置換される場合、ピペラジンまたはピロリジンが、一般的に1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Aで置換され、その中、G^Aが、表すたびに、独立して、ハロゲン（好ましくは、F）またはCN；オキソ；1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₁ - 4アルキル基；OH；NH₂；NH（C₁ - 4アルキル基）；N（C₁ - 4アルキル基）（C₁ - 4アルキル基）；または1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Cで置換されてもよいC₁ - 4アルコキシ基であり；その中、G^Cが、表すたびに、独立して、F、OH、1 - 3つのFで置換されてもよいC₁ - 4アルキル基、または1 - 3つのFで置換されてもよいC₁ - 4アルコキシ基である。例えば、いくつかの実施形態では、ピペラジンまたはピロリジンが1 - 5つの（例えば、1、2または3つの）G^Aで置換されてもよく、その中、G^Aが、表すたびに、独立して、F；オキソ；メチル；OH；NH₂；NH（CH₃）；N（CH₃）₂；またはメトキシである。

40

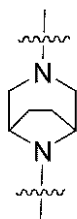
50

いくつかの実施形態では、置換される場合、ピペラジンまたはピロリジンの二つの置換基がその間の原子と一緒に連結して3-4員環、例えば、シクロプロピルを形成し、かつピペラジンまたはピロリジンが、さらに1-3つのG^Aで置換されてもよく、その中、G^Aが上記の定義とおりであり、例えば、環Aが、



10

または



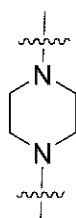
20

であってもよく、その中頂部または底部連結点がL³-環Bに連結してもよく、好ましくは、底部連結点がL³-環Bに連結する。いくつかの実施形態では、ピペラジンまたはピロリジンが置換されていない。

【0125】

いくつかの具体的な実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c）における環Aが、

30



40

である。

【0126】

一般的に、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c）における環Aが、

50

—E 2、I—B—3—E 1、I—B—3—E 2、I—C—1、I—C—1—a、I—C—1—
1—a 1、I—C—1—a 2、I—C—2、I—C—3、I—C—1—E 1、I—C—1—
E 2、I—C—1—E 3、I—C—1—E 4、I—C—2—E 1、I—C—2—E 2、
I—C—2—E 3、I—C—2—E 4、I—C—3—E 1、I—C—3—E 2、I—C—
3—E 3、I—C—3—E 4、I—D—1、I—D—2、I—D—3、I—D—1—a、
I—D—2—a、I—D—3—a、I—D—1—b、I—D—2—b、I—D—3—b、
またはI—D—1—c) 中、L³が単結合である。一般的に、これらの実施形態では、環
Aが環形成窒素原子で環Bに連結する。

【0127】

いくつかの実施形態では、環Aが、L³（それがO、NHまたはN（C₁₋₄アルキル
基）であってもよい）で環Bに連結し、ただし、L³が環Aまたは環Bの環形成複素原子
に連結しない。

【0128】

一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用するサブ一般式、例えば、I—1、I
—2、I—A、I—B、I—A—a、I—A—1、I—A—2、I—A—3、I—A—1
—a、I—B—1、I—B—2、I—B—3、I—B—1—E 1、I—B—1—E 2、I
—B—1—E 1—a、I—B—1—E 2—a、I—B—2—E 1、I—B—2—E 2、I
—B—3—E 1、I—B—3—E 2、I—C—1、I—C—1—a、I—C—1—a 1、
I—C—1—a 2、I—C—2、I—C—3、I—C—1—E 1、I—C—1—E 2、I
—C—1—E 3、I—C—1—E 4、I—C—2—E 1、I—C—2—E 2、I—C—2
—E 3、I—C—2—E 4、I—C—3—E 1、I—C—3—E 2、I—C—3—E 3、
I—C—3—E 4、I—D—1、I—D—2、I—D—3、I—D—1—a、I—D—2
—a、I—D—3—a、I—D—1—b、I—D—2—b、I—D—3—b、またはI—
D—1—c) における環Bが、一般的に、置換されてもよい独立してN、OおよびSから
なる群より選ばれる1—3つの環形成複素原子を有する5員または6員ヘテロアリアル基
である。例えば、いくつかの実施形態では、一般式Iにおける環Bが、置換されてもよい
ピリジン、ピラジン、チアゾール、チアジアゾールまたはピリミジンである。いくつかの
実施形態では、置換される場合、5員または6員ヘテロアリアル基が、一般的に、1—3
つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が独立してF、Cl、Br、CN、1—3つ
のFで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基、OH、シクロプロピル、シクロブチル、ま
たは1—3つのFで置換されてもよいC₁₋₄アルコキシ基からなる群より選ばれる。い
くつかの実施形態では、置換される場合、5員または6員ヘテロアリアル基が1—3つの
（好ましくは、1つの）独立して以下からなる群より選ばれる置換基で置換されてもよい
：（1）F、Cl、Br、OHまたはCN、（2）1—3つのFで置換されてもよいC₁₋₄
アルキル基、（3）ヒドロキシで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基、（4）それ
ぞれ独立してF、メチル、CNまたはOHである1または2つの置換基で置換されてもよ
い、シクロプロピルまたはシクロブチル、（5）1—3つのFで置換されてもよいC₂₋₄
アルキニル基；（6）1—3つのFで置換されてもよい、独立してOおよびNからなる
群より選ばれる1つのまたは2つの複素原子を有するC₁₋₄ヘテロアルキル基。いくつ
かの実施形態では、置換される場合、前記5員または6員ヘテロアリアル基が、1または
2つの置換基（好ましくは、一つの置換基）で置換されてもよく、前記置換基が独立して
F、Cl、CN、1—3つのFで置換されてもよいC₁₋₄アルキル基（例えば、CHF
₂またはCF₃）、またはシクロプロピルからなる群より選ばれる。

【0129】

いくつかの具体的な実施形態では、一般式I（例えば、本開示に係るいずれかの適用す
るサブ一般式、例えば、I—1、I—2、I—A、I—B、I—A—a、I—A—1、I
—A—2、I—A—3、I—A—1—a、I—B—1、I—B—2、I—B—3、I—B
—1—E 1、I—B—1—E 2、I—B—1—E 1—a、I—B—1—E 2—a、I—B
—2—E 1、I—B—2—E 2、I—B—3—E 1、I—B—3—E 2、I—C—1、I
—C—1—a、I—C—1—a 1、I—C—1—a 2、I—C—2、I—C—3、I—C

10

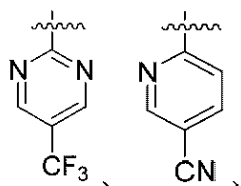
20

30

40

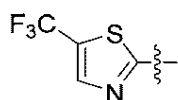
50

－ 1 － E 1、I－C－1－E 2、I－C－1－E 3、I－C－1－E 4、I－C－2－E 1、I－C－2－E 2、I－C－2－E 3、I－C－2－E 4、I－C－3－E 1、I－C－3－E 2、I－C－3－E 3、I－C－3－E 4、I－D－1、I－D－2、I－D－3、I－D－1－a、I－D－2－a、I－D－3－a、I－D－1－b、I－D－2－b、I－D－3－b、または I－D－1－c) における環 B が、

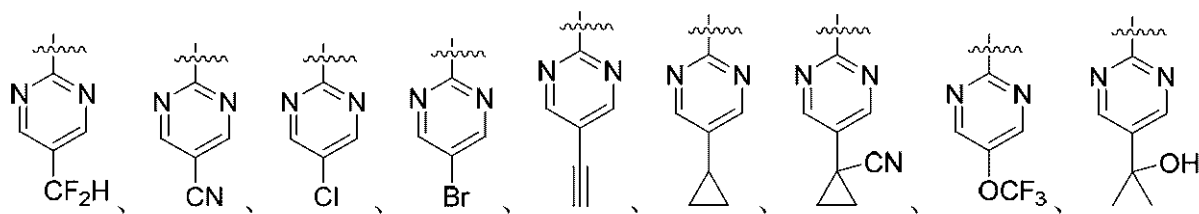


10

または

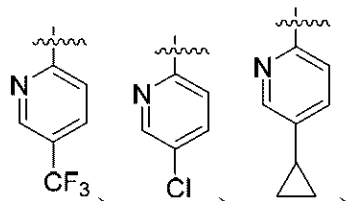


であってもよく、あるいは、環 B が、



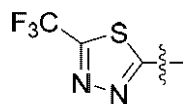
20

であり、あるいは、環 B が、



30

または



40

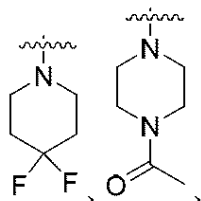
である。

【 0 1 3 0 】

一般式 I によるいくつかの実施形態では、 L^3 が単結合である場合、環 A および環 B が一緒になって一つの環または少なくとも二つの環を有する置換されてもよい環状構造、例えば、二環構造を示することができる。例えば、いくつかの実施形態では、環 A および環 B が一緒になって、置換されてもよい単環芳香族環または複素芳香族環であり、言い換えれば、環 A および環 B の一つが存在しない。いくつかの実施形態では、環 A および環 B が一緒になって、少なくとも二つの環の置換されてもよい環状構造、例えば、二環、例えば

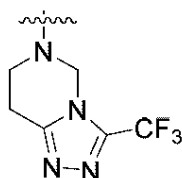
50

、二環ヘテロアリール基または複素環を有する。いくつかの実施形態では、 L^3 が、単結合であり、かつ適用する場合、環Aおよび環Bが一緒になって置換されてもよい環状構造、例えば、置換されてもよいピペリジン、ピペラジンまたは縮合のテトラヒドロトリアゾロピリミジン環、例えば、



10

あるいは、



を示す。

20

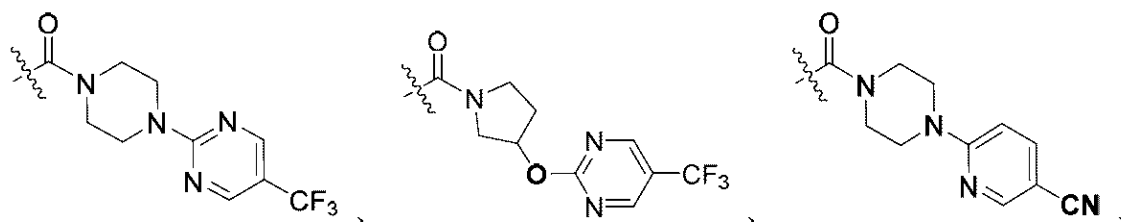
【0131】

本願の各一般式における変数の組み合わせが、特に制限されなく、本願で示される具体的な化合物で例示されるいずれかの適用する組み合わせ、例えば、本願の実施例部分または表Aで示されるものを含む。

【0132】

いくつかの実施形態では、本開示に係るいずれかの適用する一般式、例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-cにおける-X-(環A)- L^3 -(環B)が、

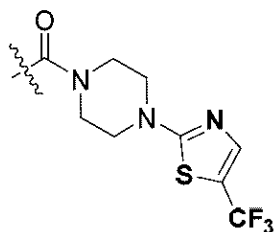
30



40

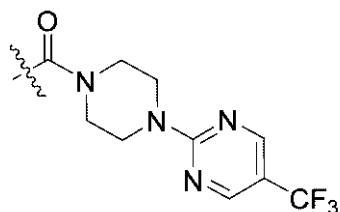
または

50



であってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、本開示に係るいずれかの適用する一般式における $-X-$ (環 A) $-L^3-$ (環 B) が、

10

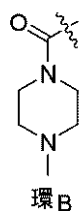


であってもよい。

【0133】

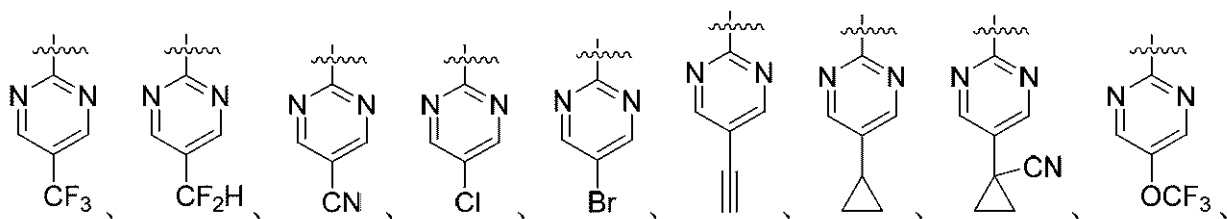
いくつかの具体的な実施形態では、本開示に係るいずれかの適用する一般式における $-X-$ (環 A) $-L^3-$ (環 B) の特徴が、

20

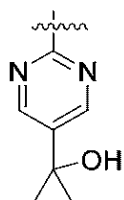


の構造を有し、その中、環 B が、

30



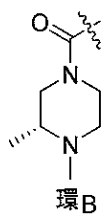
または



40

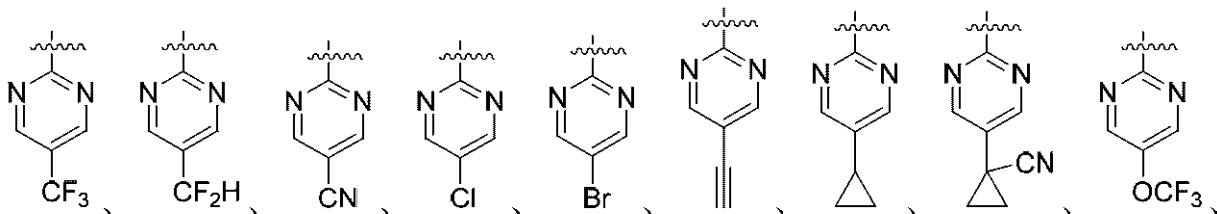
である。いくつかの具体的な実施形態では、本開示に係るいずれかの適用する一般式における $-X-$ (環 A) $-L^3-$ (環 B) の特徴が、

50



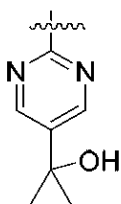
構造を有し：その中、環 B が、

10



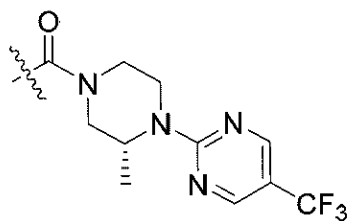
20

または



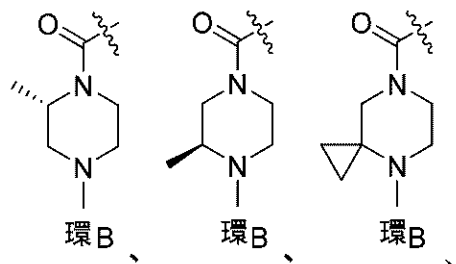
であり、例えば、 $-\text{X}-$ (環 A) $-\text{L}^3-$ (環 B) が、

30



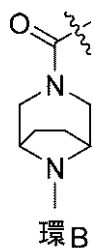
である。いくつかの具体的な実施形態では、本開示に係るいずれかの適用する一般式における $-\text{X}-$ (環 A) $-\text{L}^3-$ (環 B) が、

40



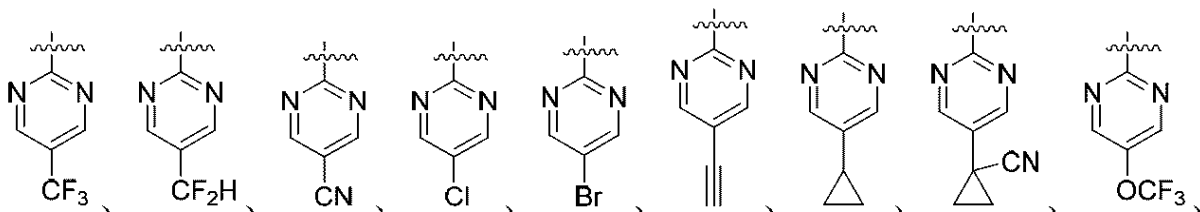
あるいは、

50



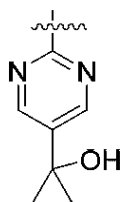
の構造を有することを特徴とし、その中、環Bが、

10



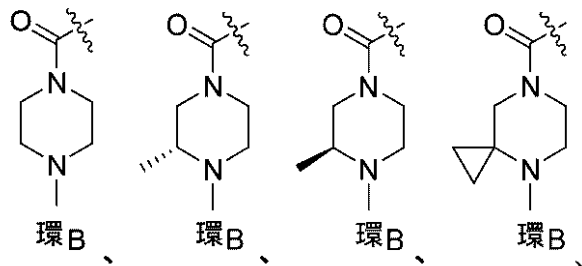
または

20



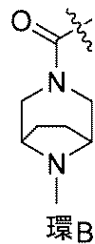
である。いくつかの具体的な実施形態では、本開示に係るいずれかの適用する一般式における $-X-(\text{環A})-L^3-(\text{環B})$ の特徴が、

30



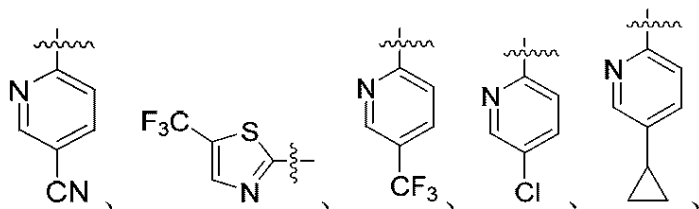
あるいは、

40

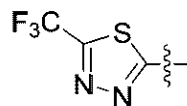


の構造を有し、その中、環Bが、

50



または



10

である。

【 0 1 3 4 】

本開示は、本開示に係る一般式 I のサブ一般式により、以下の例示的な実施形態を提供する。

実施形態 1. 各一般式の変数が本願で定義される通りである、一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c の化合物またはその薬理的に許容される塩。

20

実施形態 2. 一般式 I-1、I-B、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c における R1 が、水素、CH3、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、CN、OCH3、SCH3、CF3、F、Cl、Br、CF2H、

30



40

または、



である、あるいは R1 が、OCH2CF2H である、実施形態 1 の化合物またはその薬理

50

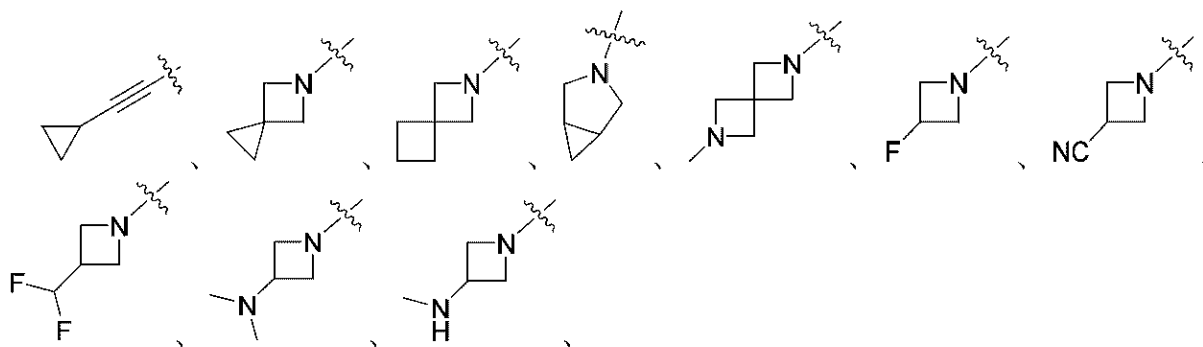
学的に許容される塩。

実施形態 3. 一般式 I-1、I-2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c における R^2 が、水素、 CH_3 、 CF_3 、



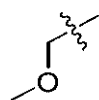
10

NH_2 、 $NHCH_3$ 、



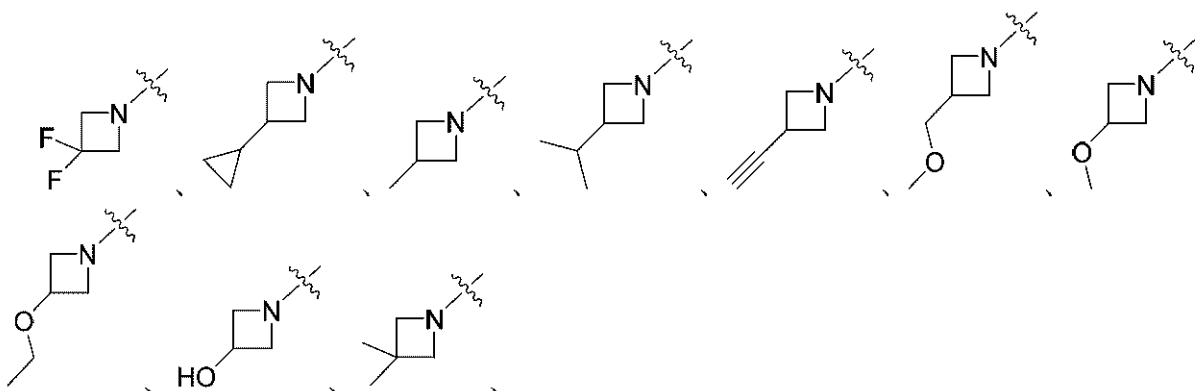
20

または



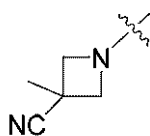
である；

あるいは、 R^2 が、



40

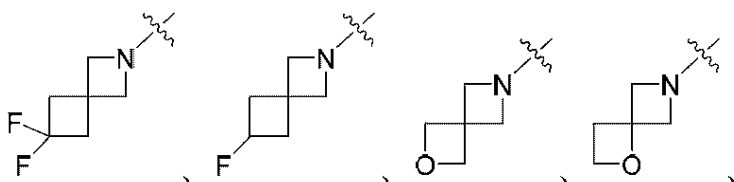
または



50

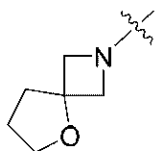
である；

あるいは、 R^2 が、



または

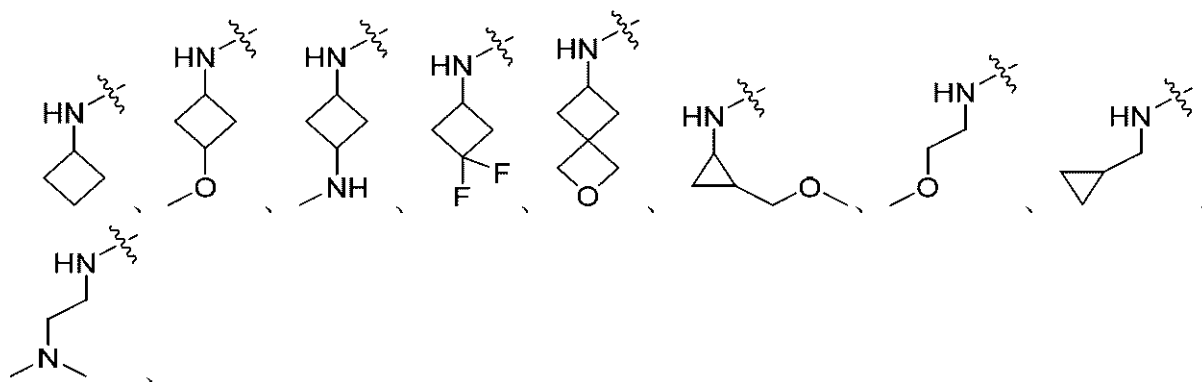
10



である；

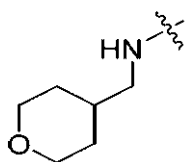
あるいは、 R^2 が、

20



30

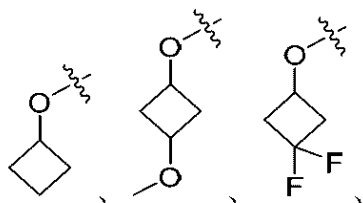
または



40

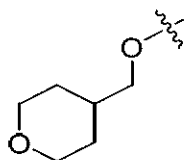
である；

あるいは、 R^2 が、



50

または



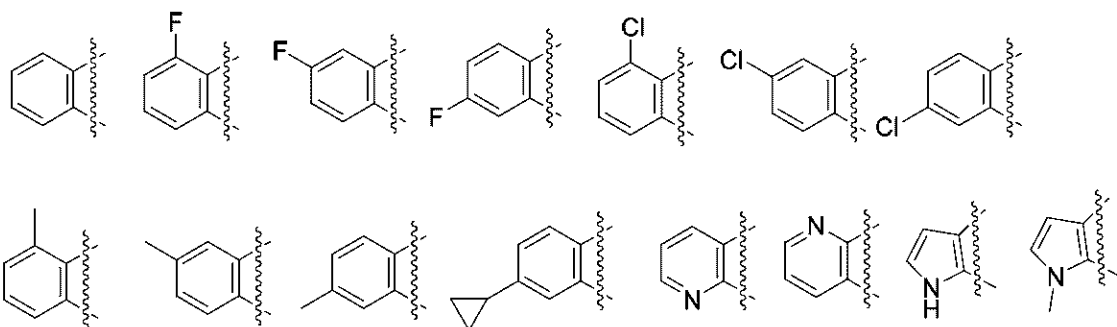
である；

あるいは、 R^2 が、シクロプロピルである、

実施形態1または2の化合物またはその薬理的に許容される塩。

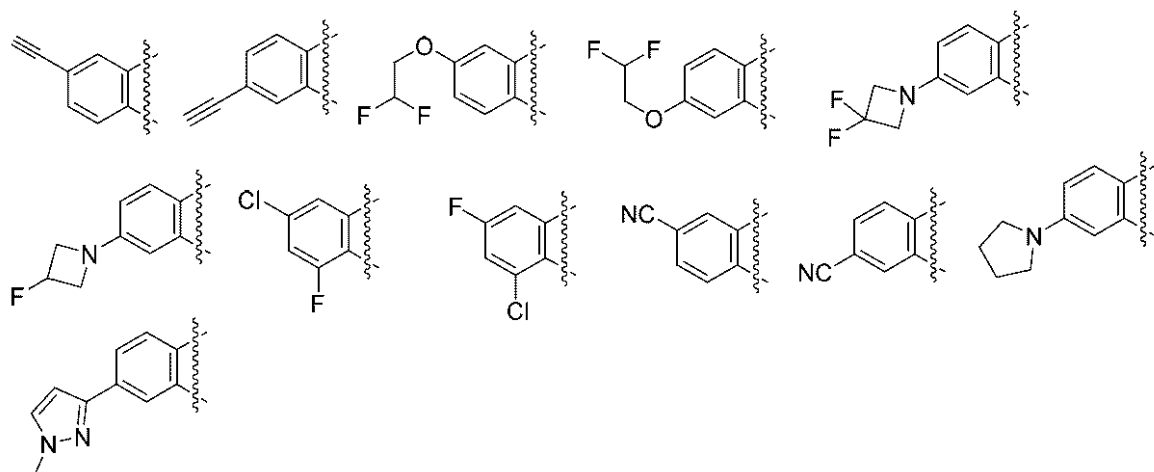
10

実施形態4．一般式I-1、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c中、 R^1 と R^2 がその間の原子と一緒に連結して以下からなる群より選ばれる環構造を形成し：



20

または以下からなる群より選ばれる環構造を形成し：



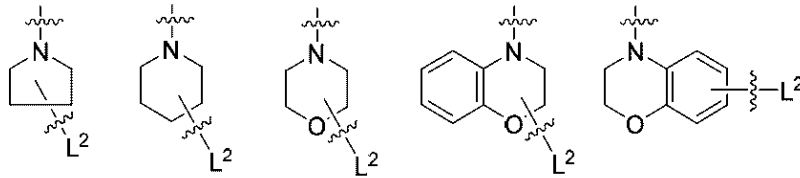
30

40

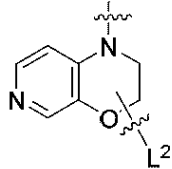
その中、上記断片の頂部連結点に対応する一般式におけるカルボニル基に連結する実施形態1の化合物またはその薬理的に許容される塩。

実施形態5．一般式I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2またはI-A-3中、 L^1 が、以下からなる群より選ばれる置換されてもよい環である、実施形態1～4のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

50



または



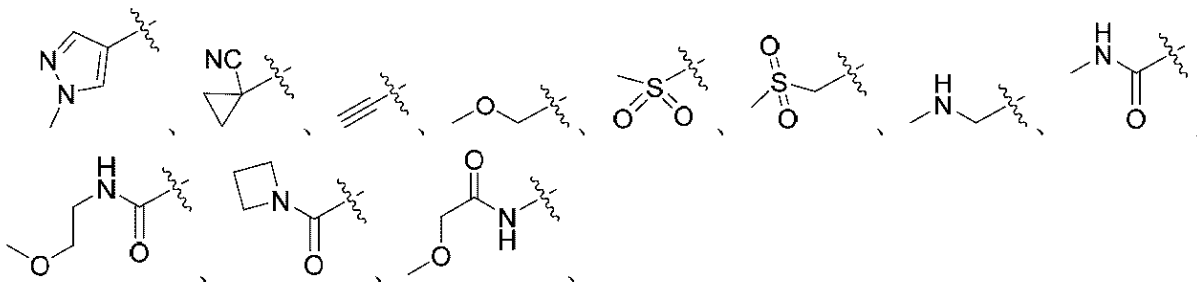
10

実施形態 6．前記置換されてもよい環が置換される場合、一つまたは複数の（例えば、1－5つのまたは1－3つの）置換基で置換され、前記置換基が、それぞれ独立して、ハロゲン（好ましくは、FまたはCl）、CN、1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、または1－5つの（例えば、1、2または3つの） G^D で置換されてもよいシクロプロピルであり、その中、 G^D が、表すたびに、独立して、F；OH；1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ基；1－3つのFで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基；または独立してF、OH、および1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基からなる群より選ばれる1－3つの置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル基である、実施形態 5 の化合物またはその薬理的に許容される塩。

20

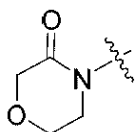
実施形態 7．前記置換されてもよい環が置換される場合、それぞれ独立してFまたはメチルである一つのまたは二つの置換基で置換され、あるいは、一般式 I-C-1-a 中、 g_1 が1であり、かつ R^G がF、Cl、CN、シクロプロピルまたは C_{1-4} アルキル基であり、好ましくは、 R^G が酸素原子のパラ位に位置し；あるいは、一般式 I-C-1-a 1またはI-C-1-a 2 中、 R^G が、F、Cl、CN、1－3つのFで置換されてもよい C_{1-4} アルキル基、シクロプロピル、

30



40

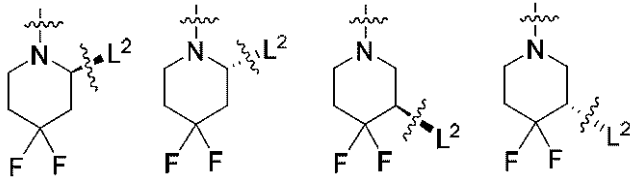
または



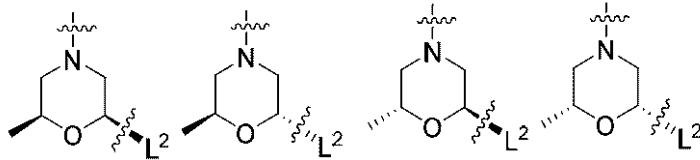
である、実施形態 5 の化合物またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 8．前記置換されてもよい環が以下からなる群より選ばれる、実施形態 5 の化合物またはその薬理的に許容される塩。

50



実施形態 8．前記置換されてもよい環が以下からなる群より選ばれる、実施形態 5 の化合物またはその薬理学的に許容される塩。



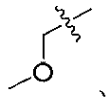
10

実施形態 9．一般式 I-1、I-2、I-A、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a または I-D-3-a 中、 L^1 が、O、S、NH または NCH_3 である、実施形態 1～4 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 10．一般式 I-1、I-2、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a または I-D-3-a 中、 R^2 と L^1 がその間の原子と一緒に連結して置換されてもよい、一つの環形成複素原子（それが O または N である）を有する 5-7 員ヘテロシクリル基を形成し、その中、適切な置換基が本願で記載のとおりである、実施形態 1～2 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

20

実施形態 11．前記置換されてもよい具有一つの環形成複素原子の 5-7 員ヘテロシクリル基が置換される場合、独立してメチル、フェニル基、



30

あるいは、



からなる群より選ばれる 1-3 つの（例えば、1、2 または 3 つの）置換基で置換される、実施形態 10 の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

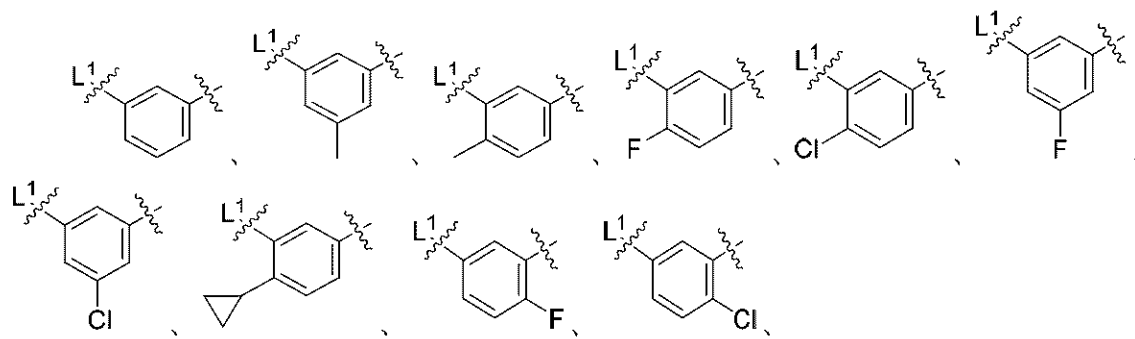
実施形態 12．一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、または I-C-3-E4 中、 L^2 が単結合である（即ち、X が直接的に L^1 に連結する）、実施形態 1～11 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

40

実施形態 13．一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B

50

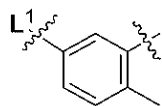
− 1 − E 1、I − B − 1 − E 2、I − B − 1 − E 1 − a、I − B − 1 − E 2 − a、I − B − 2 − E 1、I − B − 2 − E 2、I − B − 3 − E 1、I − B − 3 − E 2、I − C − 1、I − C − 1 − a、I − C − 1 − a 1、I − C − 1 − a 2、I − C − 2、I − C − 3、I − C − 1 − E 1、I − C − 1 − E 2、I − C − 1 − E 3、I − C − 1 − E 4、I − C − 2 − E 1、I − C − 2 − E 2、I − C − 2 − E 3、I − C − 2 − E 4、I − C − 3 − E 1、I − C − 3 − E 2、I − C − 3 − E 3、または I − C − 3 − E 4 において、 L^2 が、以下からなる群より選ばれるフェニレン基である、実施形態 1 ~ 11 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。



10

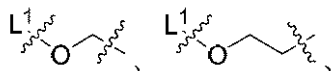
および

20

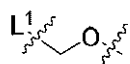


実施形態 14. 一般式 I − 1、I − 2、I − A、I − B、I − A − a、I − A − 1、I − A − 2、I − A − 3、I − A − 1 − a、I − B − 1、I − B − 2、I − B − 3、I − B − 1 − E 1、I − B − 1 − E 2、I − B − 1 − E 1 − a、I − B − 1 − E 2 − a、I − B − 2 − E 1、I − B − 2 − E 2、I − B − 3 − E 1、I − B − 3 − E 2、I − C − 1、I − C − 1 − a、I − C − 1 − a 1、I − C − 1 − a 2、I − C − 2、I − C − 3、I − C − 1 − E 1、I − C − 1 − E 2、I − C − 1 − E 3、I − C − 1 − E 4、I − C − 2 − E 1、I − C − 2 − E 2、I − C − 2 − E 3、I − C − 2 − E 4、I − C − 3 − E 1、I − C − 3 − E 2、I − C − 3 − E 3、または I − C − 3 − E 4 中、 L^2 が、

30



あるいは、



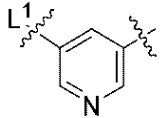
40

である、実施形態 1 ~ 11 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

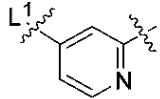
実施形態 15. 一般式 I − 1、I − 2、I − A、I − B、I − A − a、I − A − 1、I − A − 2、I − A − 3、I − A − 1 − a、I − B − 1、I − B − 2、I − B − 3、I − B − 1 − E 1、I − B − 1 − E 2、I − B − 1 − E 1 − a、I − B − 1 − E 2 − a、I − B − 2 − E 1、I − B − 2 − E 2、I − B − 3 − E 1、I − B − 3 − E 2、I − C − 1、I − C − 1 − a、I − C − 1 − a 1、I − C − 1 − a 2、I − C − 2、I − C − 3、I − C − 1 − E 1、I − C − 1 − E 2、I − C − 1 − E 3、I − C − 1 − E 4、I − C − 2 − E 1、I − C − 2 − E 2、I − C − 2 − E 3、I − C − 2 − E 4、I − C − 3 − E 1、I −

50

C-3-E2、I-C-3-E3、またはI-C-3-E4中、L²が、



あるいは、



10

である、実施形態1～11のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態16．一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、またはI-C-3-E4中、L²が、C₁₋₄アルキレン基、好ましくは、メチレンまたはエチレンである、実施形態1～11のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

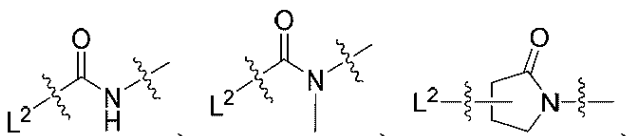
20

実施形態17．一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c中、Xが、C(O)である、実施形態1～16のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

30

実施形態18．一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c中、Xが、

40

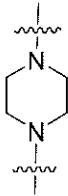


50

または $S(O)_2$ である、実施形態 1～17 のいずれかの化合物またはその薬理的に許容される塩。

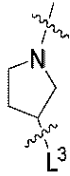
実施形態 19. 一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c 中、環 A が、

10



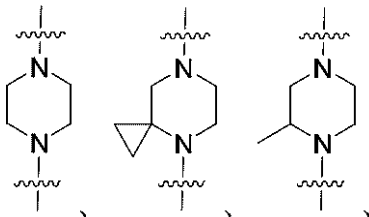
あるいは、

20



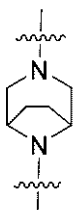
であり、それが本願で記載のように置換され、例えば、環 A が、

30



あるいは、

40



である、実施形態 1～18 のいずれかの化合物またはその薬理的に許容される塩。

実施形態 20. 一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C

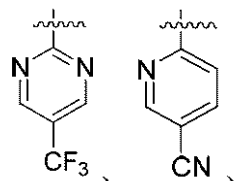
50

－1－E 1、I－C－1－E 2、I－C－1－E 3、I－C－1－E 4、I－C－2－E 1、I－C－2－E 2、I－C－2－E 3、I－C－2－E 4、I－C－3－E 1、I－C－3－E 2、I－C－3－E 3、I－C－3－E 4、I－D－1、I－D－2、I－D－3、I－D－1－a、I－D－2－a、I－D－3－a、I－D－1－b、I－D－2－b、I－D－3－b、またはI－D－1－c 中、L³が単結合である、実施形態1～19のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態21．一般式I－1、I－2、I－A、I－B、I－A－a、I－A－1、I－A－2、I－A－3、I－A－1－a、I－B－1、I－B－2、I－B－3、I－B－1－E 1、I－B－1－E 2、I－B－1－E 1－a、I－B－1－E 2－a、I－B－2－E 1、I－B－2－E 2、I－B－3－E 1、I－B－3－E 2、I－C－1、I－C－1－a、I－C－1－a 1、I－C－1－a 2、I－C－2、I－C－3、I－C－1－E 1、I－C－1－E 2、I－C－1－E 3、I－C－1－E 4、I－C－2－E 1、I－C－2－E 2、I－C－2－E 3、I－C－2－E 4、I－C－3－E 1、I－C－3－E 2、I－C－3－E 3、I－C－3－E 4、I－D－1、I－D－2、I－D－3、I－D－1－a、I－D－2－a、I－D－3－a、I－D－1－b、I－D－2－b、I－D－3－b、またはI－D－1－c 中、L³が、O、NHまたはNCH₃である、実施形態1～19のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態22．一般式I－1、I－2、I－A、I－B、I－A－a、I－A－1、I－A－2、I－A－3、I－A－1－a、I－B－1、I－B－2、I－B－3、I－B－1－E 1、I－B－1－E 2、I－B－1－E 1－a、I－B－1－E 2－a、I－B－2－E 1、I－B－2－E 2、I－B－3－E 1、I－B－3－E 2、I－C－1、I－C－1－a、I－C－1－a 1、I－C－1－a 2、I－C－2、I－C－3、I－C－1－E 1、I－C－1－E 2、I－C－1－E 3、I－C－1－E 4、I－C－2－E 1、I－C－2－E 2、I－C－2－E 3、I－C－2－E 4、I－C－3－E 1、I－C－3－E 2、I－C－3－E 3、I－C－3－E 4、I－D－1、I－D－2、I－D－3、I－D－1－a、I－D－2－a、I－D－3－a、I－D－1－b、I－D－2－b、I－D－3－b、またはI－D－1－c 中、環Bが、置換されてもよい5員または6員ヘテロアリール基であり、ピリジン、ピラジン、チアゾール、チアジアゾールおよびピリミジンからなる群より選ばれ、適切な置換基が本願で記載のとおりである、実施形態1～21のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態23．一般式I－1、I－2、I－A、I－B、I－A－a、I－A－1、I－A－2、I－A－3、I－A－1－a、I－B－1、I－B－2、I－B－3、I－B－1－E 1、I－B－1－E 2、I－B－1－E 1－a、I－B－1－E 2－a、I－B－2－E 1、I－B－2－E 2、I－B－3－E 1、I－B－3－E 2、I－C－1、I－C－1－a、I－C－1－a 1、I－C－1－a 2、I－C－2、I－C－3、I－C－1－E 1、I－C－1－E 2、I－C－1－E 3、I－C－1－E 4、I－C－2－E 1、I－C－2－E 2、I－C－2－E 3、I－C－2－E 4、I－C－3－E 1、I－C－3－E 2、I－C－3－E 3、I－C－3－E 4、I－D－1、I－D－2、I－D－3、I－D－1－a、I－D－2－a、I－D－3－a、I－D－1－b、I－D－2－b、I－D－3－b、またはI－D－1－c 中、環Bが、



または

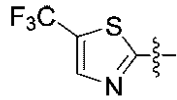
10

20

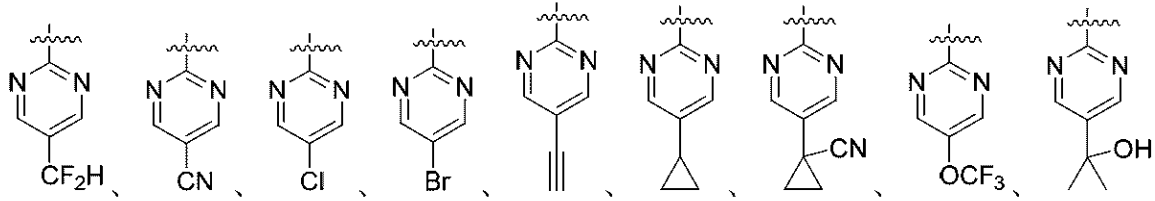
30

40

50

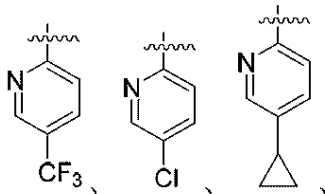


であり；あるいは、環 B が、



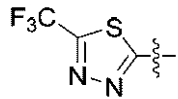
10

であり、あるいは、環 B が、



20

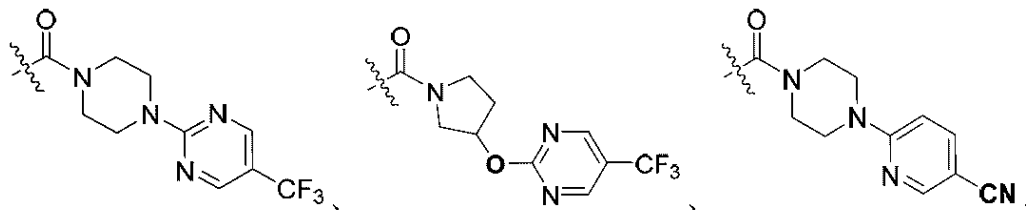
または



である、実施形態 1 ～ 21 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 24. 一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c 中、-X- (環 A) - L³ - (環 B) が、

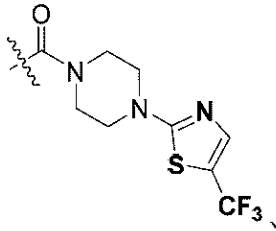
30



40

あるいは、

50

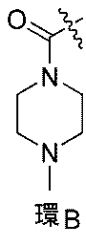


または実施例で例示されるいずれかまたは表 A 中の化合物である、実施形態 1 ～ 16 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

10

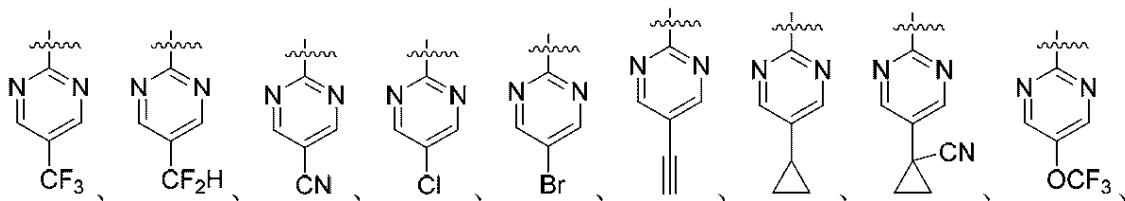
実施形態 25. 一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、または I-D-1-c 中、-X-(環 A)-L³-(環 B) が、

20



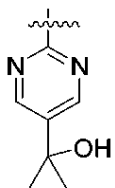
構造を有することを特徴とし、その中、環 B が、

30



または

40

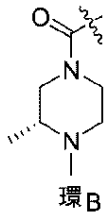


である、実施形態 1 ～ 16 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態 26. 一般式 I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C

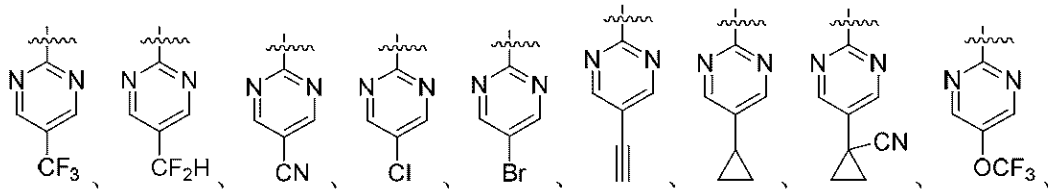
50

－1－E 1、I－C－1－E 2、I－C－1－E 3、I－C－1－E 4、I－C－2－E 1、I－C－2－E 2、I－C－2－E 3、I－C－2－E 4、I－C－3－E 1、I－C－3－E 2、I－C－3－E 3、I－C－3－E 4、I－D－1、I－D－2、I－D－3、I－D－1－a、I－D－2－a、I－D－3－a、I－D－1－b、I－D－2－b、I－D－3－b、またはI－D－1－c 中、－X－（環 A）－L³－（環 B）が、



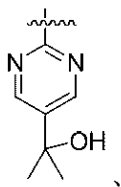
10

構造を有することと同定することができ、その中、環 B が、

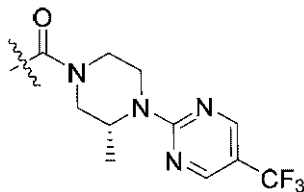


20

または



例えば、－X－（環 A）－L³－（環 B）が、



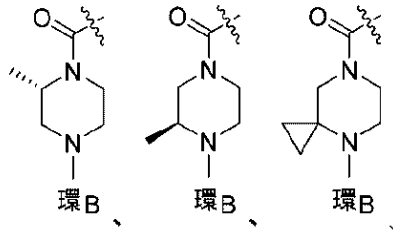
30

である、実施形態 1～16 のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

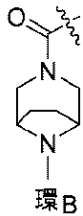
実施形態 27. 一般式 I－1、I－2、I－A、I－B、I－A－a、I－A－1、I－A－2、I－A－3、I－A－1－a、I－B－1、I－B－2、I－B－3、I－B－1－E 1、I－B－1－E 2、I－B－1－E 1－a、I－B－1－E 2－a、I－B－2－E 1、I－B－2－E 2、I－B－3－E 1、I－B－3－E 2、I－C－1、I－C－1－a、I－C－1－a 1、I－C－1－a 2、I－C－2、I－C－3、I－C－1－E 1、I－C－1－E 2、I－C－1－E 3、I－C－1－E 4、I－C－2－E 1、I－C－2－E 2、I－C－2－E 3、I－C－2－E 4、I－C－3－E 1、I－C－3－E 2、I－C－3－E 3、I－C－3－E 4、I－D－1、I－D－2、I－D－3、I－D－1－a、I－D－2－a、I－D－3－a、I－D－1－b、I－D－2－b、I－D－3－b、またはI－D－1－c 中、－X－（環 A）－L³－（環 B）が、

40

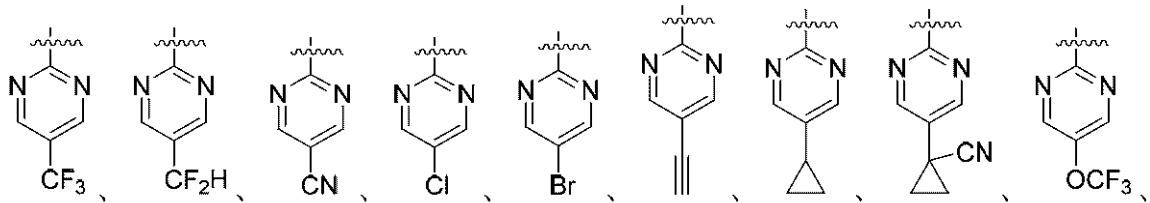
50



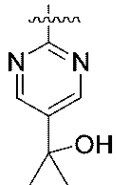
または



の構造を有することを特徴とし、その中、環Bが、



または



である、実施形態1～16のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

実施形態28．一般式I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c中、-X-(環A)-L³-(環B)が、

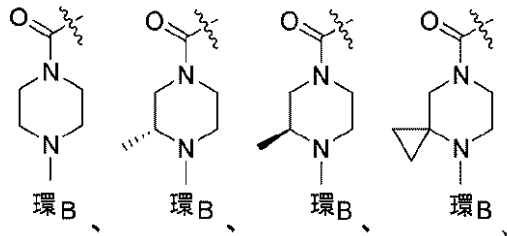
10

20

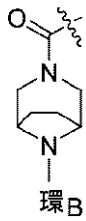
30

40

50

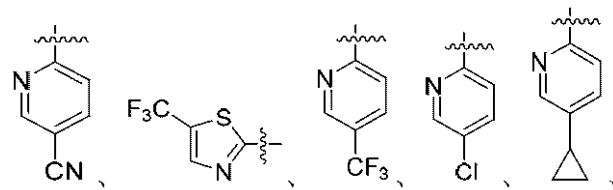


または



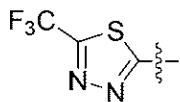
10

の構造を有することを特徴とし、その中、環Bが、



20

または



30

である、実施形態1～16のいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩。

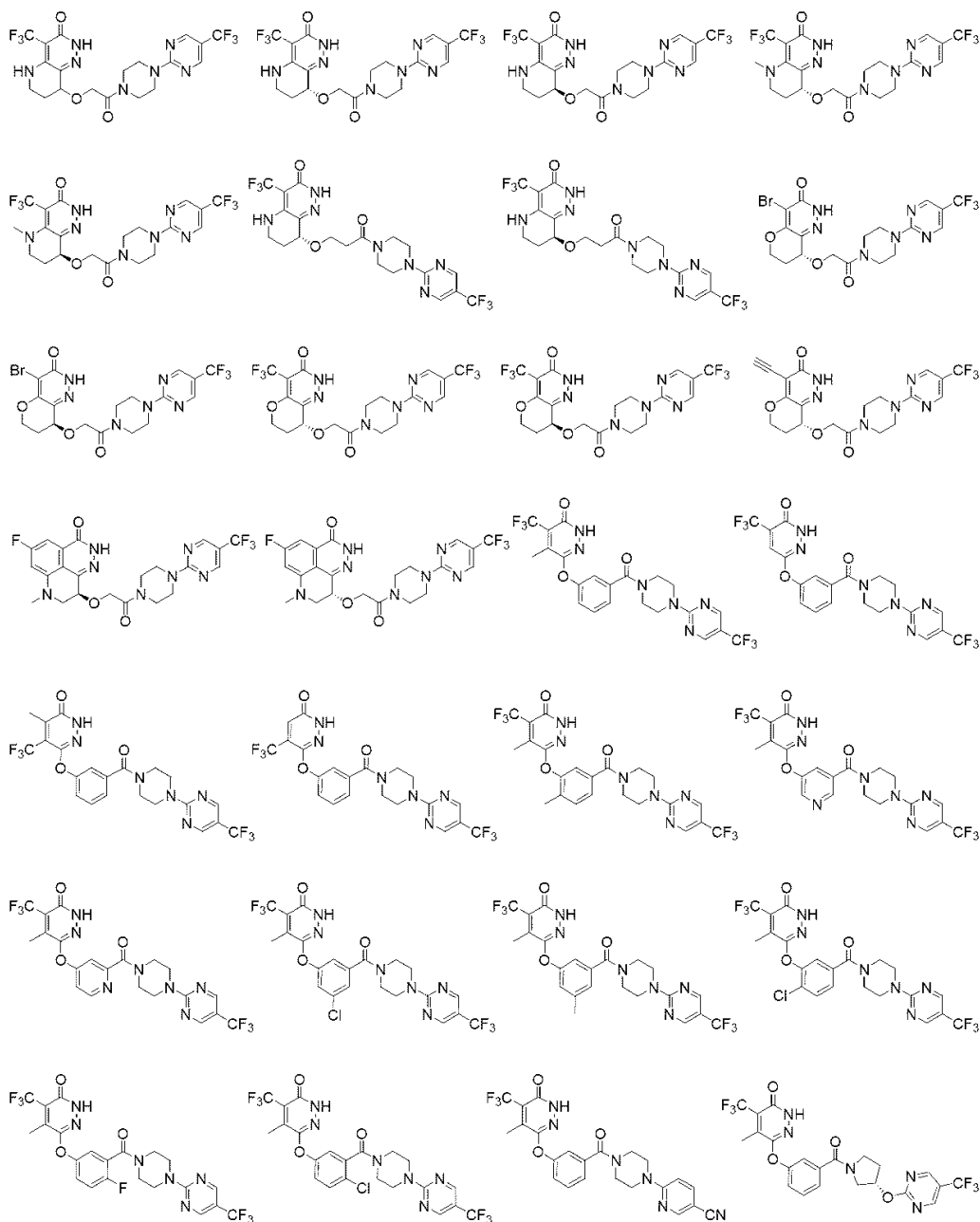
【0135】

いくつかの実施形態では、本開示は、さらに、以下の表Aから選ばれる化合物、その重水素化類似物、その立体異性体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

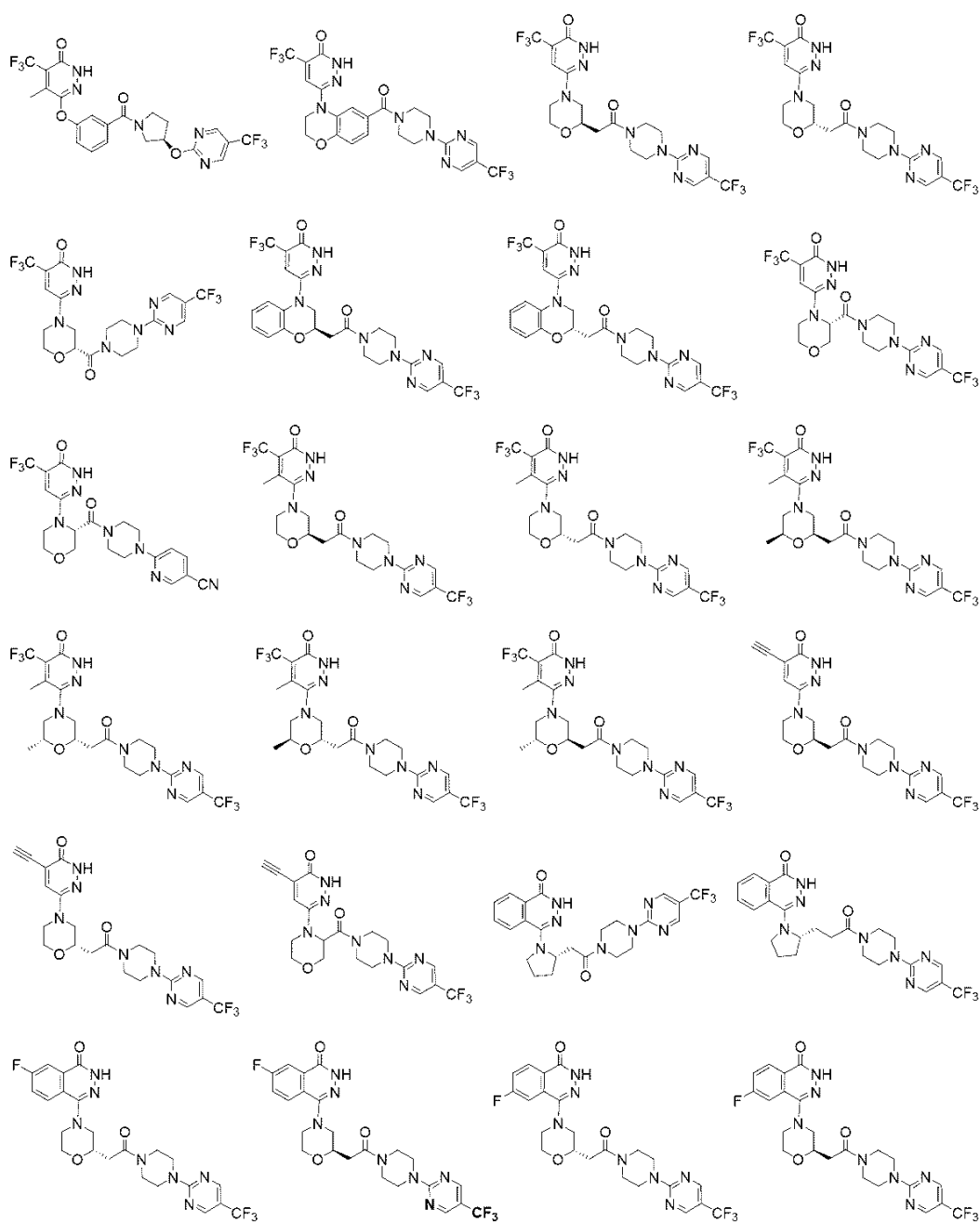
40

50

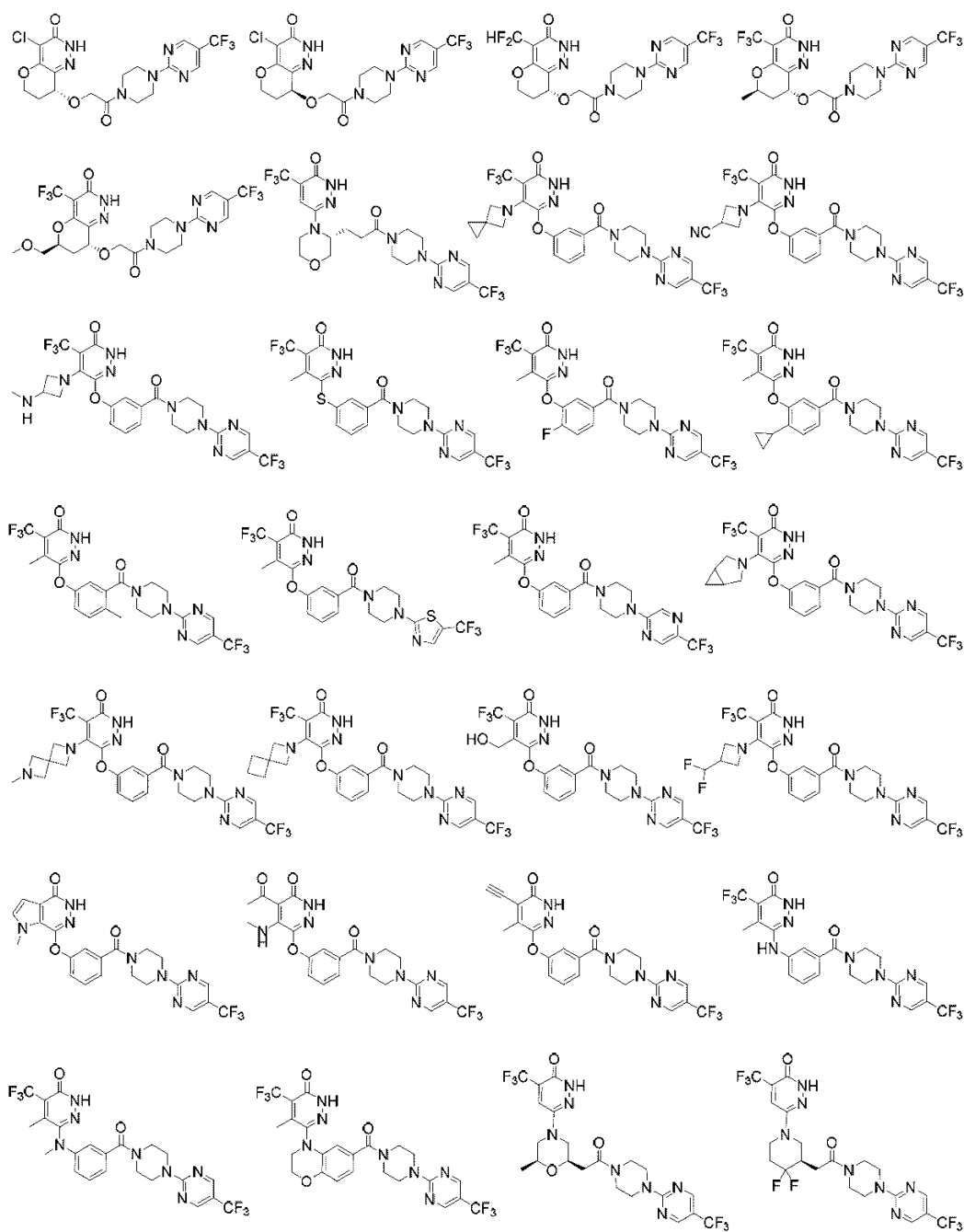
表A. 化合物のリスト



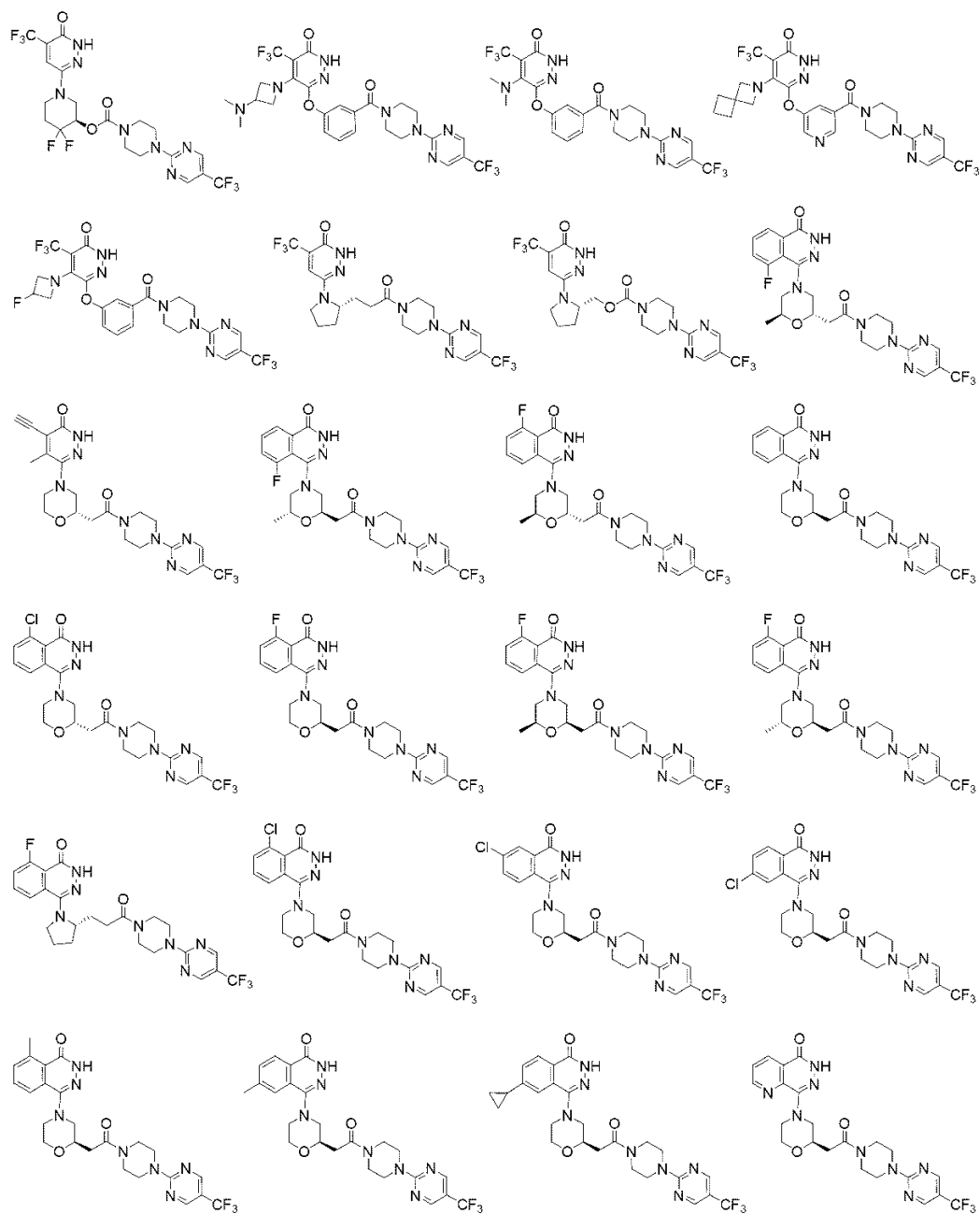
表A. 化合物のリスト (続き)



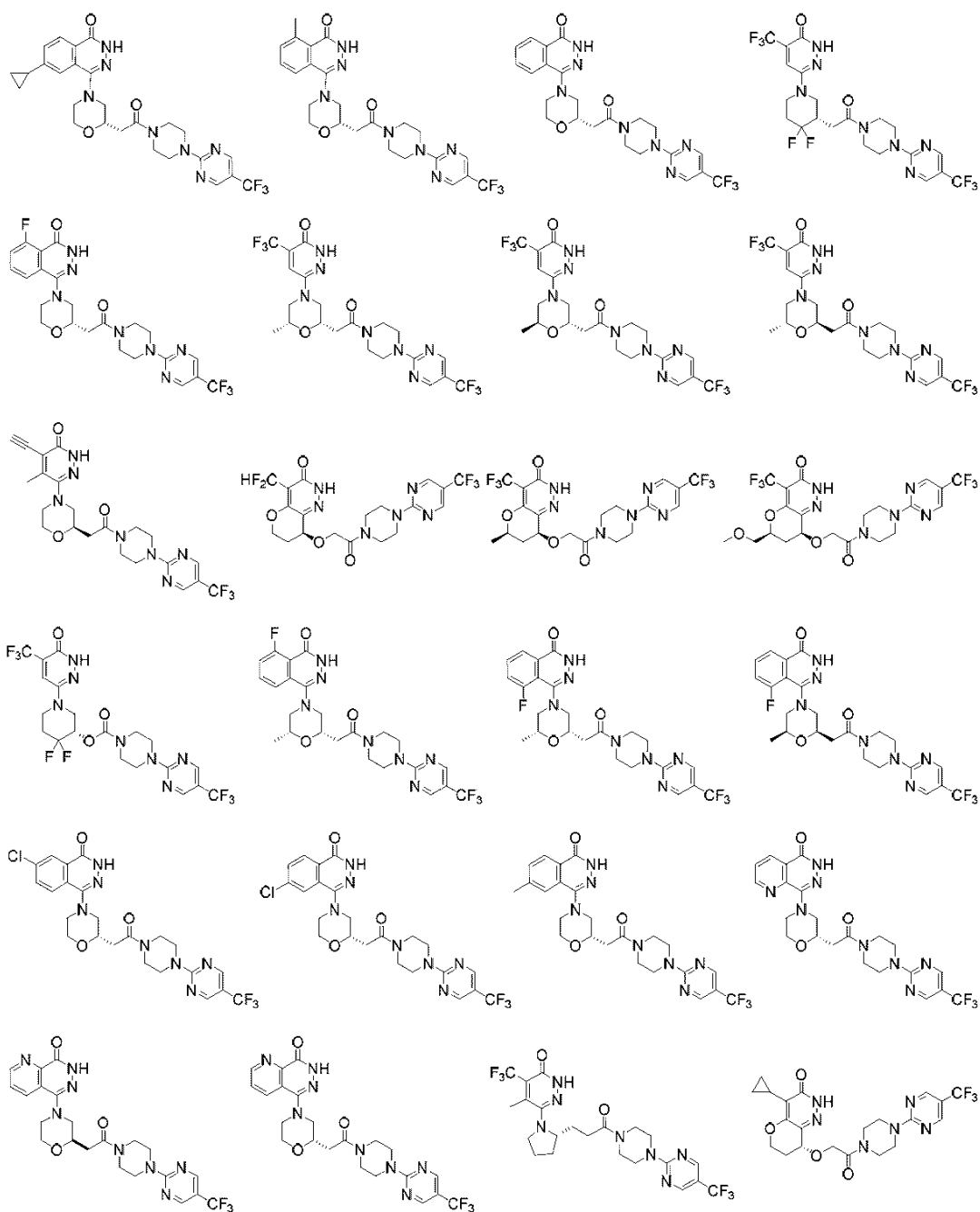
表A. 化合物のリスト (続き)



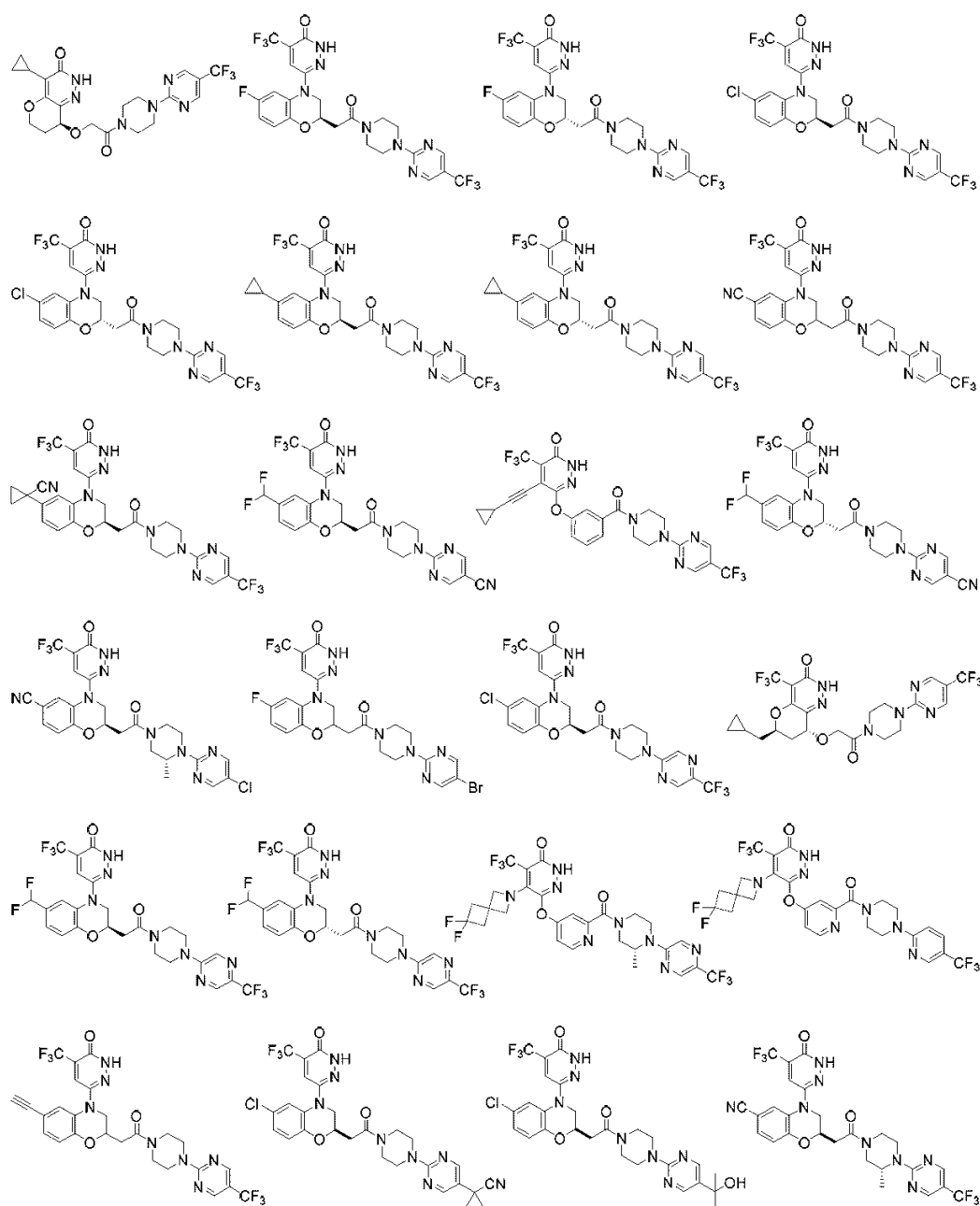
表A. 化合物のリスト (続き)



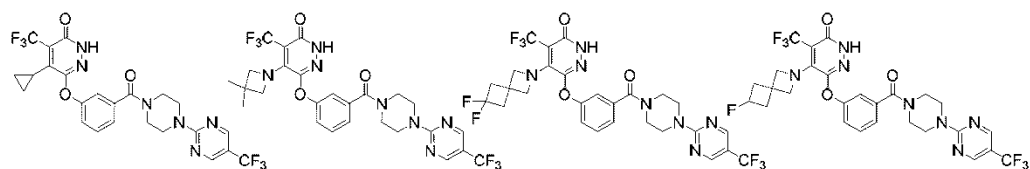
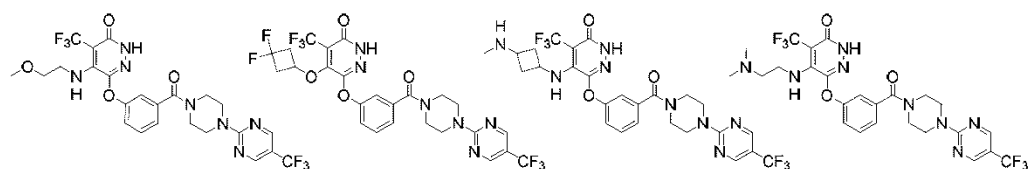
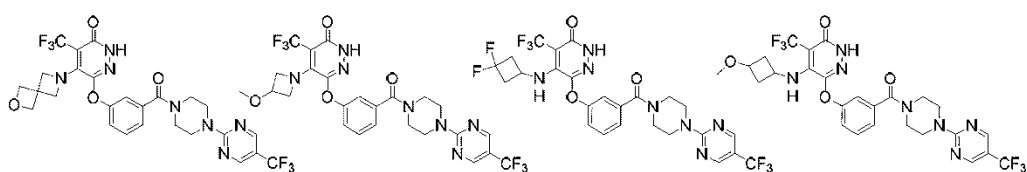
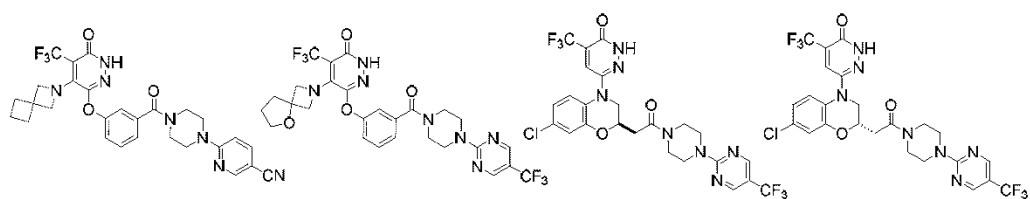
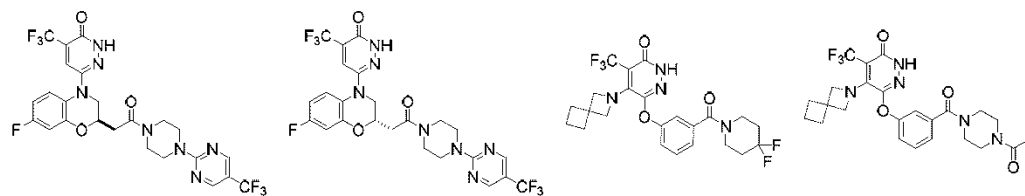
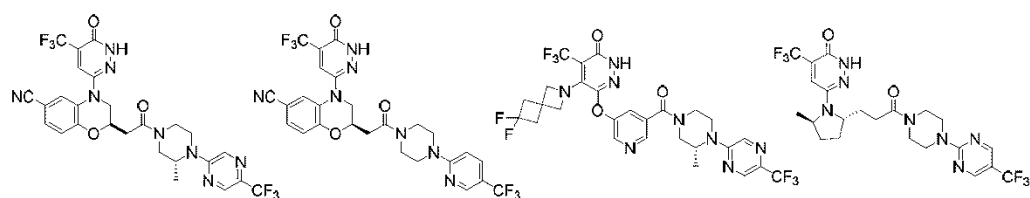
表A. 化合物のリスト (続き)



表A. 化合物のリスト (続き)



表A. 化合物のリスト (続き)



表A. 化合物のリスト (続き)

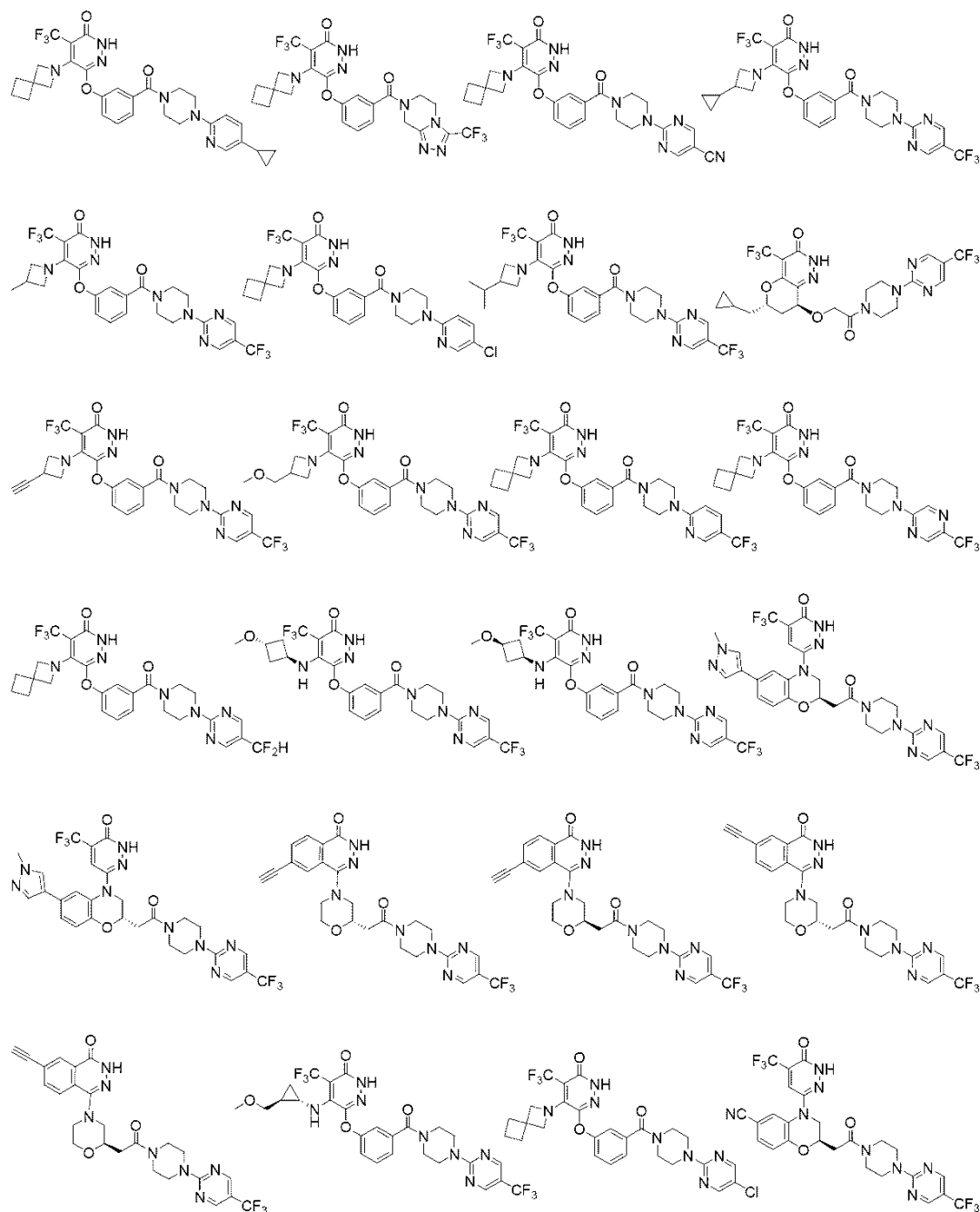
10

20

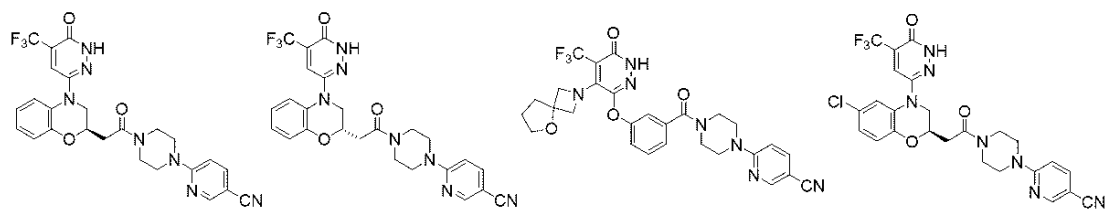
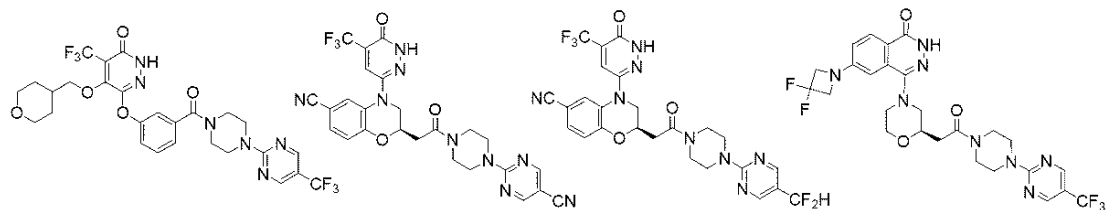
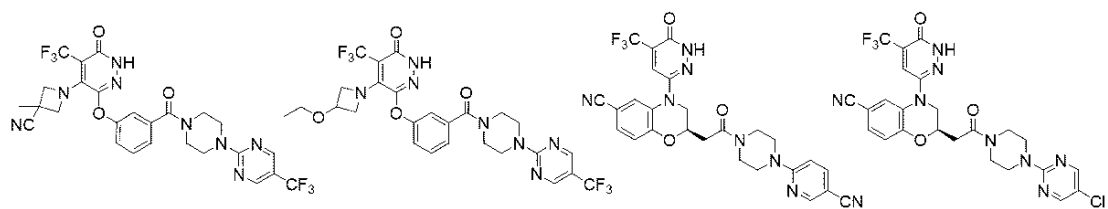
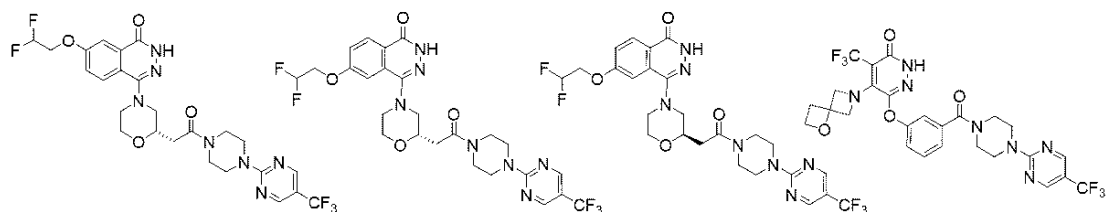
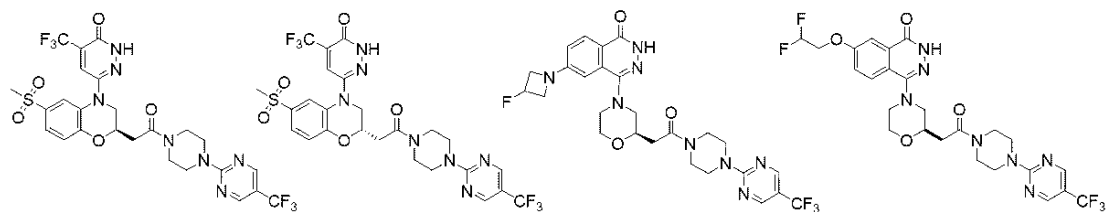
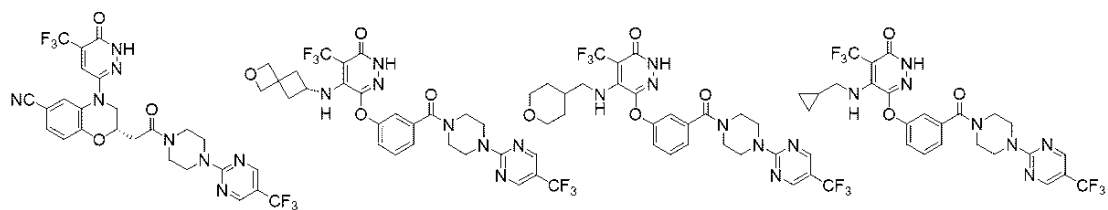
30

40

50



表A. 化合物のリスト (続き)



10

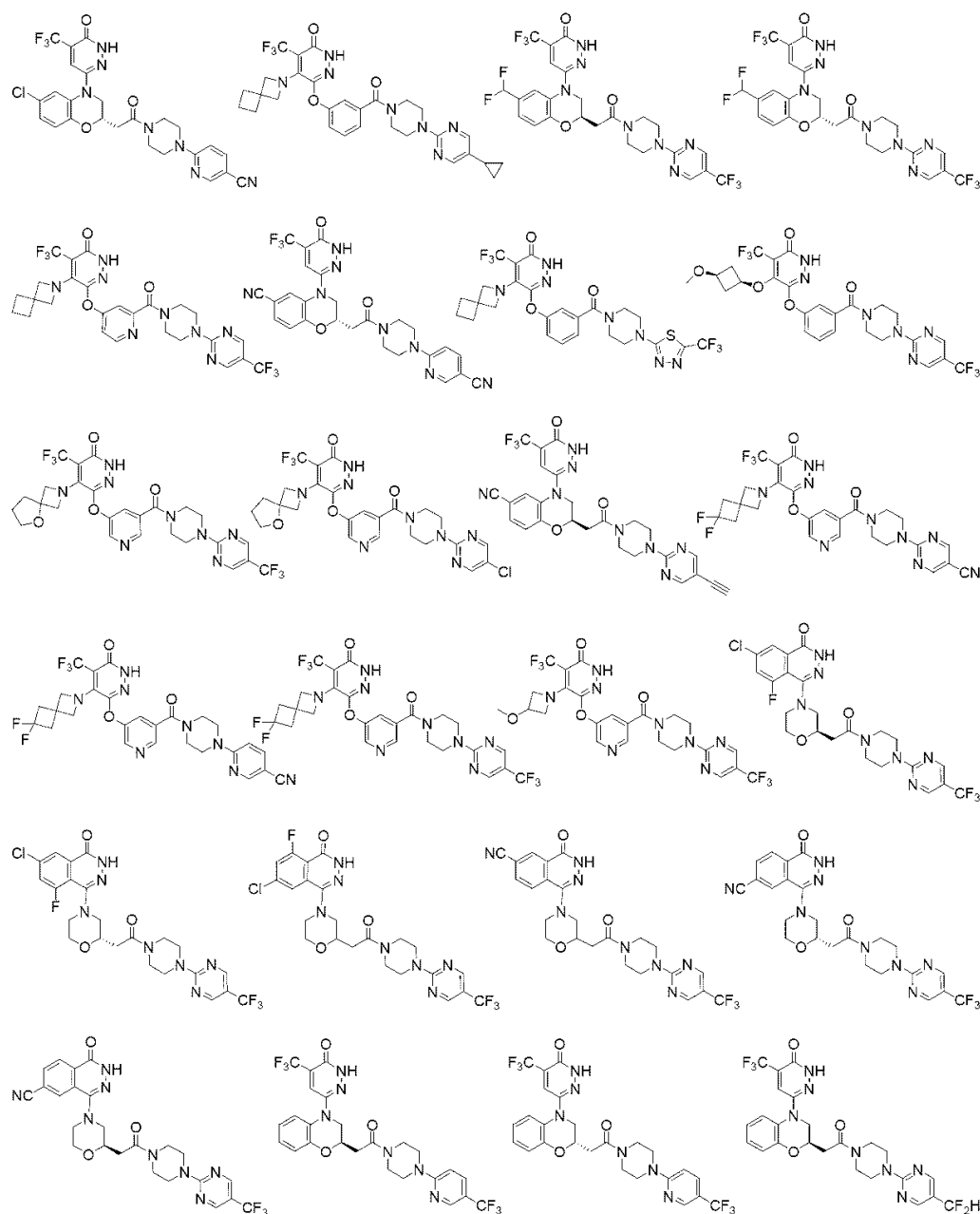
20

30

40

50

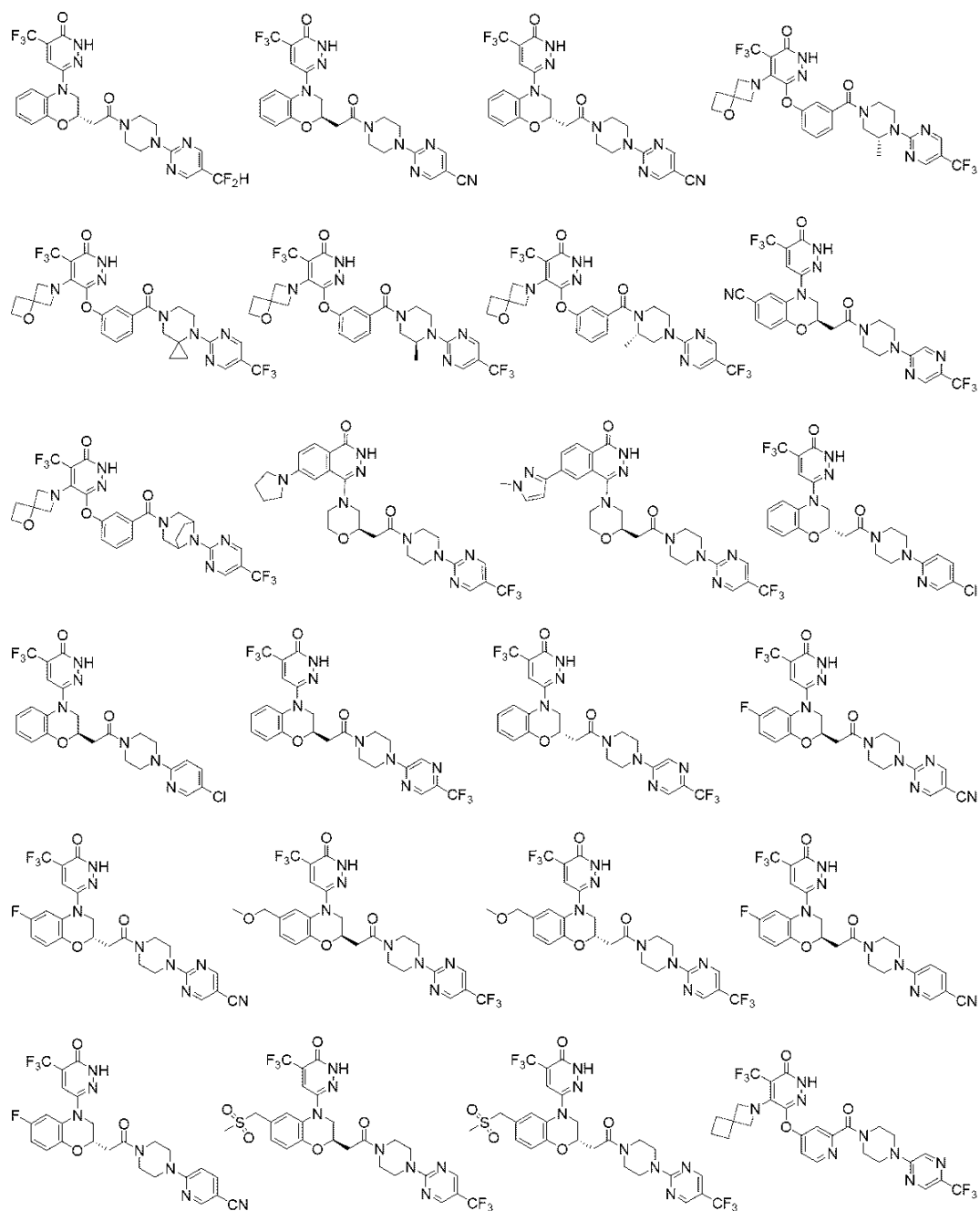
表A. 化合物のリスト (続き)



表A. 化合物のリスト (続き)

40

50



表A. 化合物のリスト (続き)

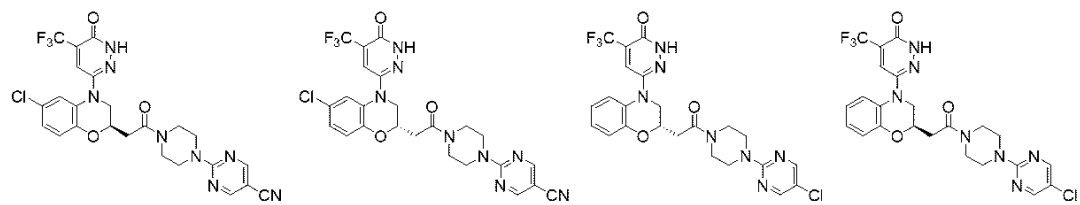
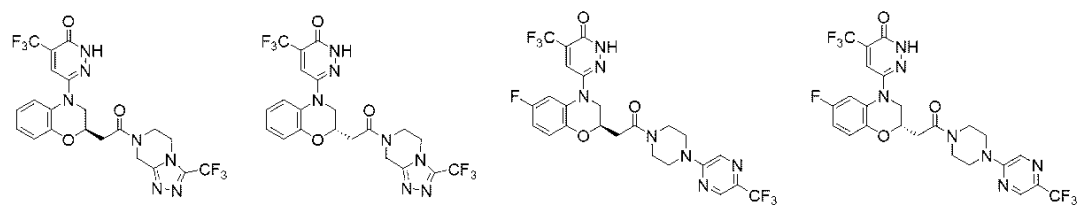
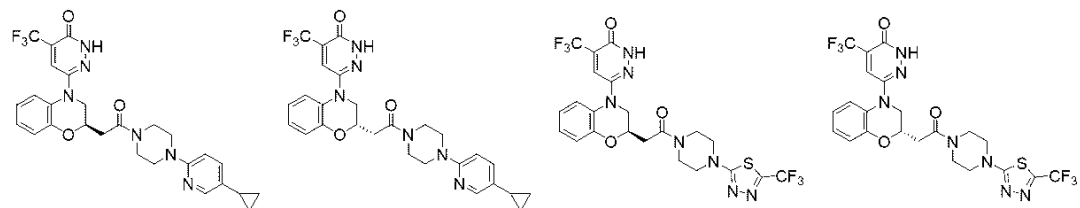
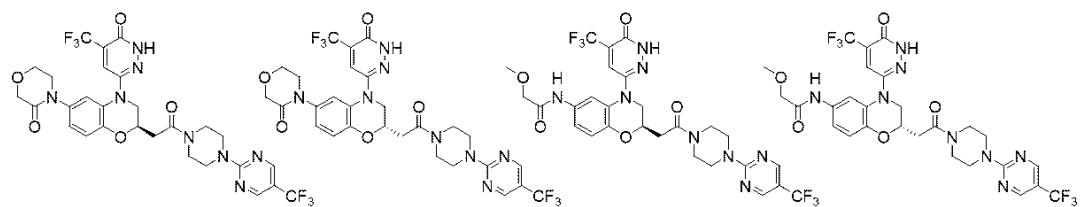
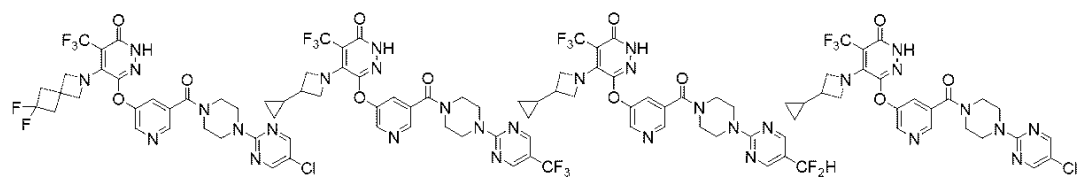
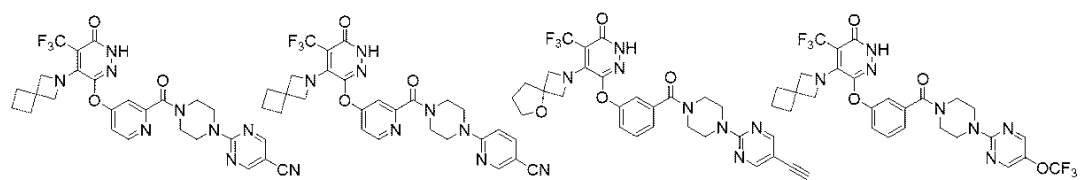
10

20

30

40

50



表A. 化合物のリスト (続き)

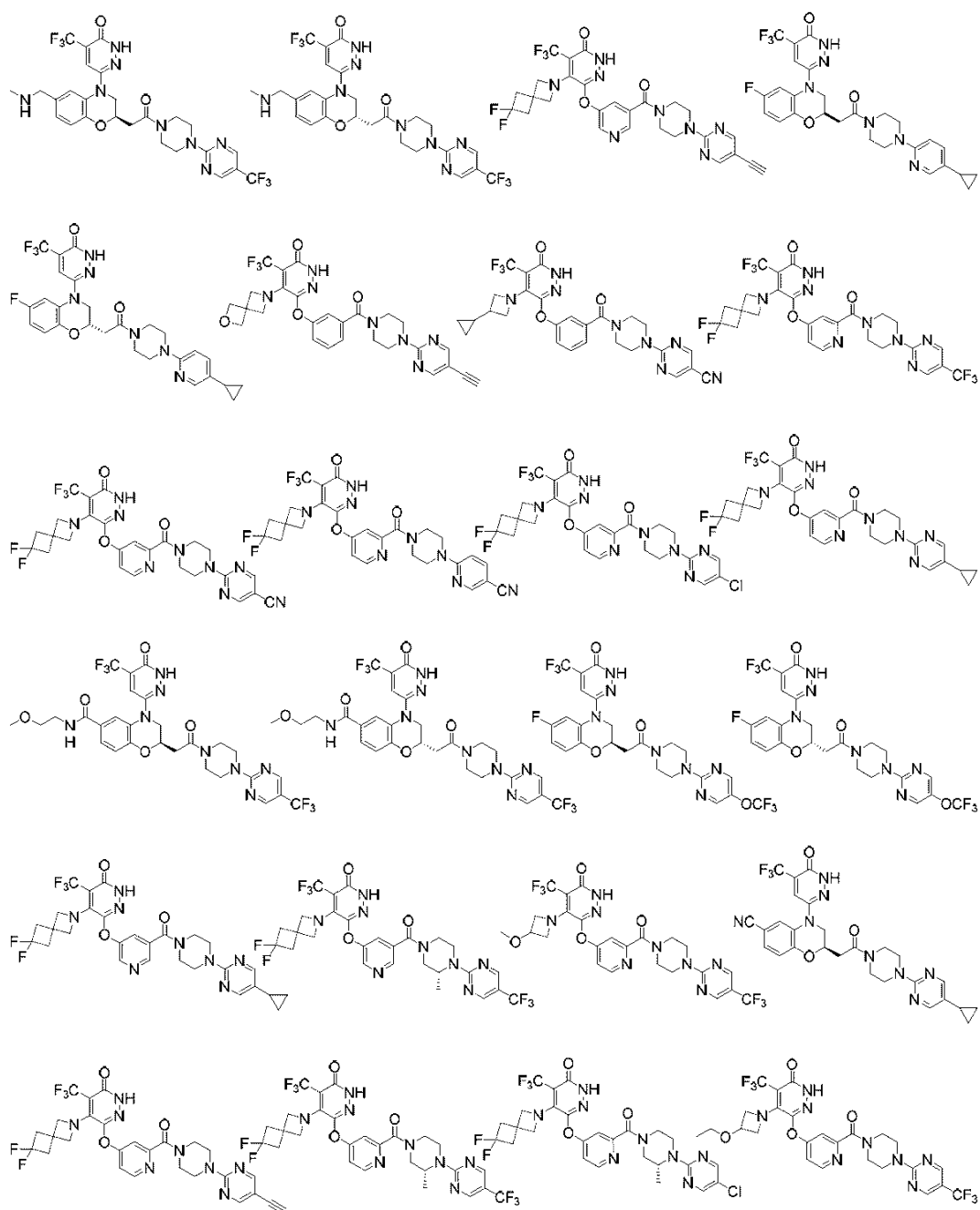
10

20

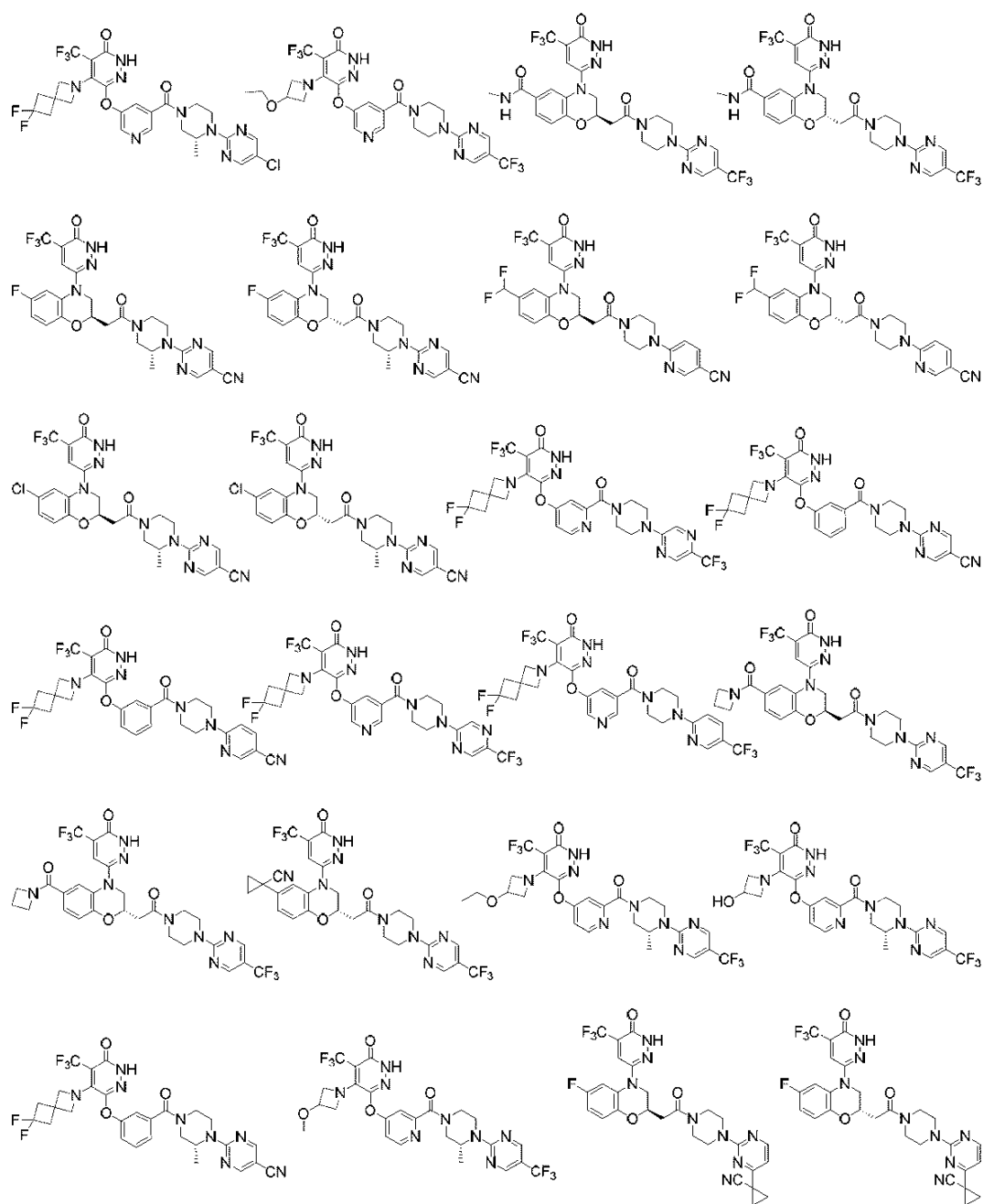
30

40

50



表A. 化合物のリスト (続き)

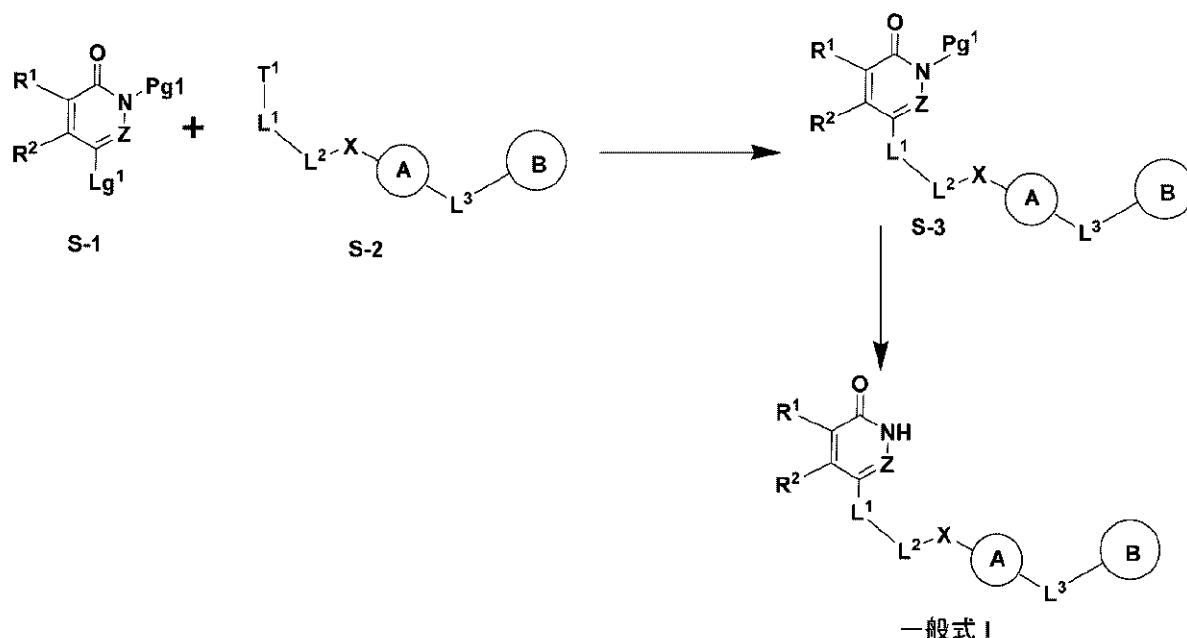


表A. 化合物のリスト (続き)

40

50

反応式1



10

20

30

40

50

【0140】

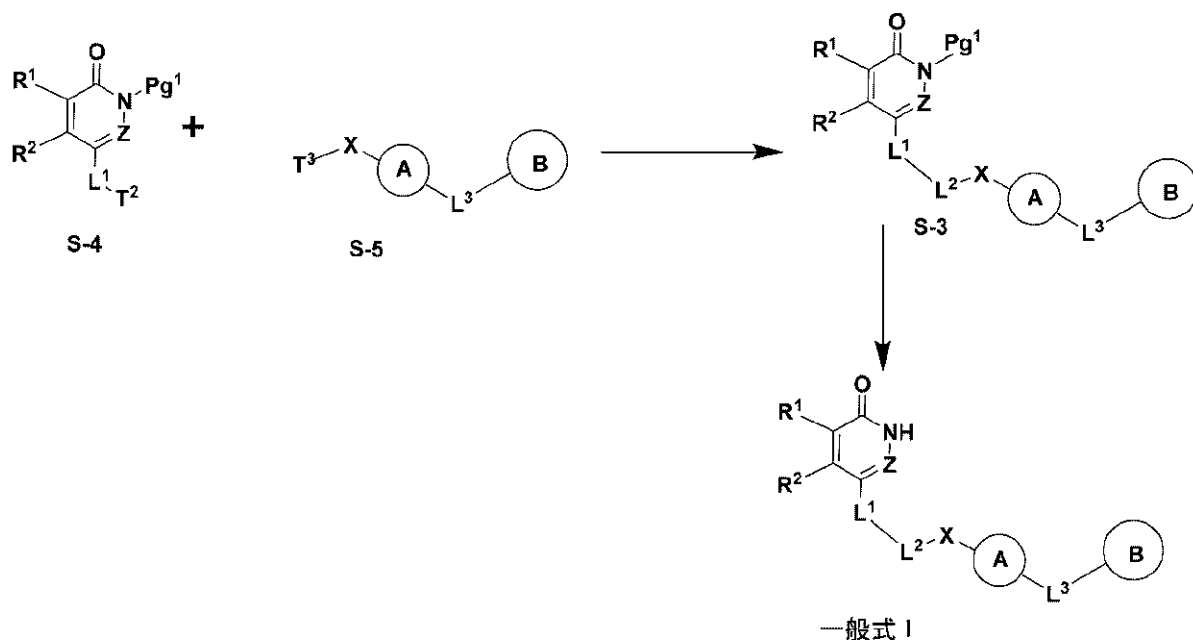
反応式1で示されるように、一般式Iの化合物は、一般的に、S-1とS-2のカップリング反応と、その後必要に応じて脱保護により合成されることができる。一般的に、S-1が、離脱基 Lg^1 、例えば、ハロゲン、例えば、Clを含み、それがS-2と反応し、例えば、 T^1 が水素または金属であり、かつ L^1-T^1 がS-1と反応してS-3中で示される必要な連結を形成し得る求核性官能基（例えば、OH、NH、SH等）を有する場合がある。いくつかの実施形態では、S-1における Pg^1 が、保護基、例えば、SEM（2-（トリメチルシリル）エトキシメチル）であり、かつ一般式Iの合成は、 Pg^1 をS-3から脱保護する必要がある。いくつかの実施形態では、S-1における Pg^1 が水素であってもよく、この場合、S-3が一般式Iの化合物である。いくつかの実施形態では、S-3における R^1 および／または R^2 が、一般式Iにおける対応する部分と異なってもよく、この場合、S-3をさらなる官能基転換させることにより一般式Iの標的化合物を得る。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 および／または R^2 が、離脱基であってもよく、それが適切な場合に反応して異なる R^1 および／または R^2 基を導入させることができる。S-1およびS-2の化合物を一般式Iの化合物に転換する例示的な反応条件は、実施例部分に示される。適用する場合、反応式1の一般式S-1、S-2およびS-3における変数 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、X、Z、環Aおよび環Bが、いずれかの上記記載中に一般式I（例えば、一般式Iのいずれかのサブ一般式）およびその保護された誘導体に関連する定義を含む。

【0141】

本開示によれば、当業者にとって明らかであるように、一般式Iの化合物は、異なるカップリング策略により合成されることができる。例えば、反応式2で示されるように、S-4は、適切な条件下S-5とカップリングし、S-3における L^1-L^2 連結を形成し、その後任意に脱保護（ Pg^1 が保護基である場合）するおよび／またはさらに官能化することにより、所望の一般式I化合物を提供することができる。例えば、いくつかの実施形態では、 L^1-T^2 は、任意に L^1 、 R^1 、 R^2 の間に環状構造を形成する場合、 R^1 と R^2 と一緒に、S-5と反応してS-3中で示される必要な連結を形成し得る求核性官能基（例えば、OH、NH、SH等）を有することができ、その中 T^3 が、 L^2 の前駆体を示し、 L^1-T^2 と反応してS-3中に必要な L^1-L^2 連結を提供することができる。例えば、いくつかの実施形態では、S-3における L^1-L^2 連結が、O-C₁

−4 アルキレン基またはオ−エチレンを含むことができ、いくつかの実施形態では、 L^1 − T^2 がOH基を含むことができ、かつ T^3 が C_{1-4} アルキレン基− L^2 またはビニル基を示すことができ、その中 L^2 が、離脱基、例えば、ハロゲン、例えば、Clであり、それが反応する場合、 $S-3$ に $O-C_{1-4}$ アルキレン基またはオ−エチレンを含む連結を提供することができる。 $S-4$ および $S-5$ の化合物を一般式 I の化合物に転換する例示的な反応条件は、実施例部分に示される。適用する場合、反応式 2 の一般式 $S-4$ 、 $S-5$ および $S-3$ における変数 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、 Z 、環 A および環 B は、いずれかの上記記載中に一般式 I（例えば、一般式 I のいずれかのサブ一般式）およびその保護された誘導体に関連する定義を含む。

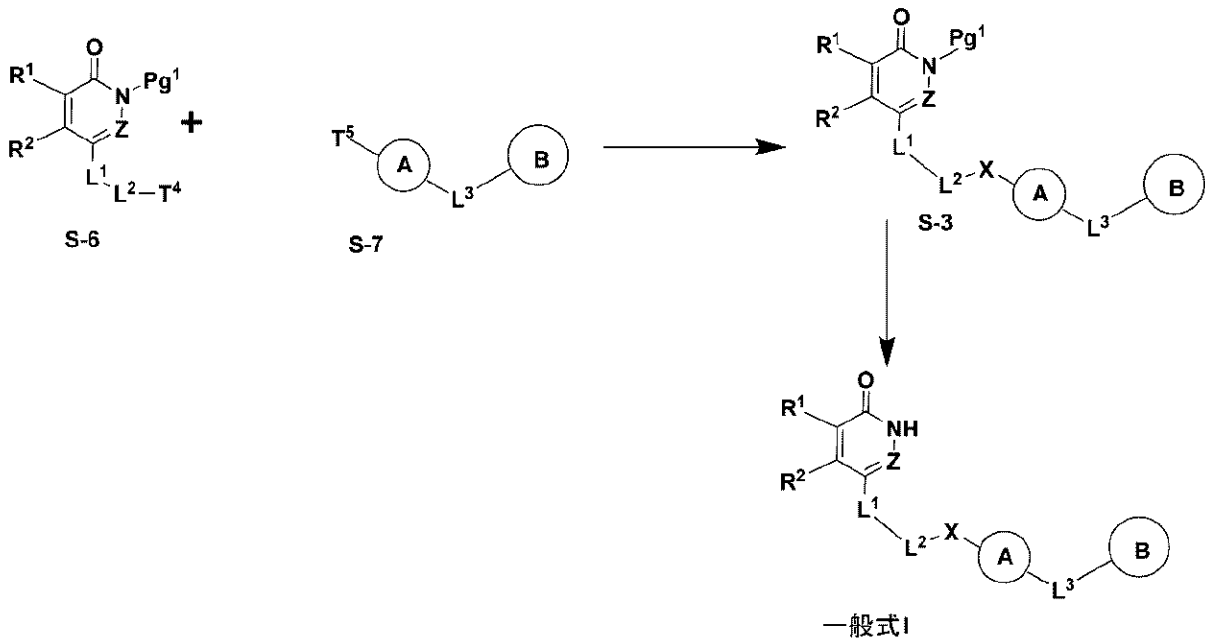
反応式2



【0142】

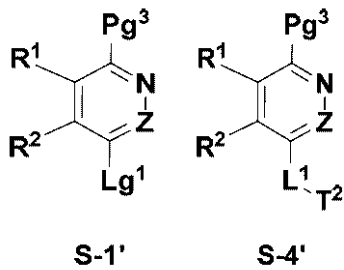
同じように、例えば、反応式 3 で示されるように、 $S-6$ は、適切な条件下で $S-7$ とカップリングし、 $S-3$ における X 連結を形成し、その後脱保護（ Pg^1 が保護基である場合）するおよび／またはさらに官能化することにより、所望の一般式 I 化合物を提供することができる。例えば、いくつかの実施形態では、 L^2-T^4 は、任意に L^1 と L^2 の間に環状構造を形成する場合、 L^1 と一緒になって、 $S-7$ と反応して $S-3$ 中で示される必要な連結を形成し得る X 供給体を有することができる、その中 T^5 が水素を示す。例えば、いくつかの実施形態では、連結 X が、 $C(=O)$ 基であってもよく、かついくつかの実施形態では、 L^2-T^4 が、 $COOH$ 基を含むことができ、かつ環 A− T^5 が、適切な条件下で $COOH$ と反応して $S-3$ における $C(=O)$ の連結 X を提供する。 $S-6$ および $S-7$ の化合物を一般式 I の化合物に転換する例示的な反応条件は、実施例部分に示される。適用する場合、反応式 3 の一般式 $S-6$ 、 $S-7$ および $S-3$ における変数 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、 Z 、環 A および環 B は、いずれかの上記記載中に一般式 I（例えば、一般式 I のいずれかのサブ一般式）およびその保護された誘導体に関連する定義を含む。

反応式3

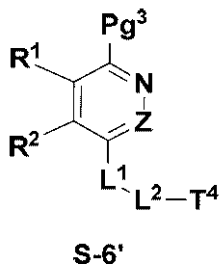


【0143】

当業者にとって明らかであるように、S-1、S-4またはS-6におけるPg¹が保護基である場合、「アミド」官能基を遮蔽する代替的な保護策略を使用することもできる。例えば、反応式1、2または3において、S-1、S-4またはS-6の代わりに、それぞれ



あるいは、



を使用して、S-3および一般式Iの対応する部分を提供することができる。S-1'、S-4'またはS-6'におけるPg³が、一般的に、加水分解反応の際に一般式Iにおける「C(O)-NH」官能基を精製し得る基であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、Pg³が、Cまたはアルコキシ基、例えば、メトキシまたはエトキシであってもよい。

50

【0144】

当分野で既知の方法または本開示による方法（例えば、実施例部分を参照する。）により、適切なカップリングパートナー（coupling partners）、例えば、S-1、S-2、S-4、S-5、S-6、S-7、S-1'、S-4'またはS-6'を製造することができる。

【0145】

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

【0146】

医薬組成物

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

【0147】

医薬組成物は、任意に薬理学的に許容される賦形剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本開示の化合物と、薬理学的に許容される賦形剤とを含む。薬理学的に許容される賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、封止材又は添加剤、例えば吸収促進剤、酸化防止剤、結着剤、緩衝剤、担体、コート剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、膨張剤、充填剤、調味剤、保湿剤、滑剤、芳香剤、防腐剤、推進剤、放出剤、殺菌剤、甘味剤、溶解助剤、湿潤剤及其混合物を含む。また、医薬組成物を調製するためのそれぞれの賦形剤及其製造の従来技術が開示された、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro（Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2005、それが参照により本明細書に取り込まれる）を参照する。

【0148】

医薬組成物は、本開示のいずれか一つまたは複数の化合物を含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、治療有効量の、一般式I（例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、

I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c)の化合物、番号1-353のいずれかの化合物、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩を含む。本開示に係るいずれかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、治療有効量の、化合物番号1-353からなる群より選ばれる化合物、または表Aから選ばれる化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含むことができる。

【0149】

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

【0150】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために調製されることができる。経口製剤は、それぞれが所定量の活性化合物を含み、カプセル、ピル、カシェ、トローチ、または錠剤などの個別の単位で表すことができ、粉末又は顆粒として、水性又は非水性液体における溶液又は懸濁液として；或いは、水中油型又は油中水型エマルジョンとして表すことができる。経口投与組成物を製造するための賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、寒天、アルギン酸、水酸化アルミニウム、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、1,3-ブチレングリコール、カルボマー、ヒマシ油、セルロース、酢酸セルロース、ココアバター、コーンスターチ、コーン油、綿実油、クロスボビドン、ジグリセリド、エタノール、エチルセルロース、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、脂肪酸エステル、ゼラチン、胚芽油、グルコース、グリセロール、落花生油 (groundnut oil)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イソプロパノール、生理塩水、乳糖、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、麦芽、マンニトール、モノグリセリド、オリーブ油、落花生油 (peanut oil)、リン酸カリウム塩、バレイショスターチ、ポビドン、プロピレングリコール、リンガー液、サフラワー油、ゴマ油、カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸ナトリウム、ラウリン酸硫酸ナトリウム、ソルビトールナトリウム、大豆油、ステアリン酸、ステアリンフマル酸、スクロース、界面活性剤、タルク、トラガント、テトラヒドロフリルアルコール、トリグリセリド、水及其混合物を含む。

【0151】

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

【0152】

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

【0153】

医薬組成物は、化合物の使用目的、効力及び選択性などの様々な要因に応じて、本開示

10

20

30

40

50

の化合物の様々な量を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本開示の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本開示の化合物と、薬理学的に許容される賦形剤とを含む。本開示で使用されるように、本開示の化合物の治療有効量とは、本開示に係る疾患又は病症を治療するための有効量を意味し、それが、治療される被験者、治療される疾患又は病症及びその重症度、当該化合物を含有する組成物、投与時間、投与経路、治療持続時間、化合物効力（例えば、PARP7への阻害）、そのクリアランスレート及びその他の薬物と併用するかに依存する。

【0154】

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

10

【0155】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を単独で、又はそのような疾患の治療に従来使用される別の治療剤又は介入治療剤と組み合わせて使用して、PARP7関連疾患の治療に必要なすべての構成要素をキットにパッケージ化することができる。具体的に、いくつかの実施形態では、本発明は、疾患の治療的介入のためのキットであって、本発明で開示される化合物と、前記薬物を使用可能な形式に製造するための緩衝液及びその他の成分、及び／又は、このような薬物を伝達するための装置、及び／又は、本開示の化合物と併用治療するためのいずれかの薬剤、及び／又は、薬物パッケージにおける疾患治療説明書とを含む、パッケージ化される薬物群を含む、キットを提供する。これらの説明書は、プリント紙のようないずれかの有形媒介、或いは、コンピューター可読な磁性又は光学媒介、或いは、リモートコンピューターデータソース（例えば、インターネット経由でアクセス可能なワールドワイドウェブページ）を引用する指令に固定される。

20

【0156】

治療方法

本開示の化合物は、酵素の阻害が必要な細胞または被験者におけるPARP、特にPARP7の活性を阻害するのに有用である。本開示の化合物は、PARP、特にPARP7に関連する疾患または病症の治療および／または予防のための治療活性物質として有用である。

【0157】

WO2021/087018A1、WO2021/087025A1、およびWO2019/212937で説明されているように、PARP7の過剰発現および／または活性化は、がん細胞がI型インターフェロンおよびT細胞媒介抗腫瘍免疫の抑制を通じて宿主免疫系を回避する役割を果たすことが示された。例えば、マウス黒色腫細胞株におけるPARP7ノックアウトにより、共培養されたT細胞の増殖および活性化が増加すると記載されている。したがって、PARP7阻害は、T細胞媒介腫瘍死滅を活性化することができる。

30

【0158】

さらに、最近では、PARP7阻害剤が進行性または転移性固形腫瘍患者を被験者とした第I相臨床試験中にある。ClinicalTrials.govのID:NCT04053673。臨床試験の説明で詳しく説明されているように、がん細胞はPARP7を利用して免疫系から隠れ、免疫系に異常を知らせ細胞を殺すシグナル（I型インターフェロン）の送信を停止させる。ClinicalTrials.govの説明によると、試験されるPARP7阻害剤（RBN2397）は、動物実験で腫瘍の増殖を阻害し、腫瘍が免疫系を回避するために送る「殺さないで」シグナルを遮断することが示されている。これらおよび他の証拠は、異常なPARP7発現および／または活性に関連する様々な疾患の治療における使用のためのPARP7阻害剤の使用をさらに支持する。

40

【0159】

いくつかの実施形態では、本開示は、PARP7を阻害する方法であって、PARP7と有効量の一つまたは複数種類の本開示の化合物接触、例えば、一般式I（例えば、I-

50

1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c)の化合物、番号1-353のいずれかの化合物、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩を接触させることを含む、方法を提供する。

10

【0160】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞（例えば、がん細胞）におけるPARP7を阻害する方法であって、細胞と有効量の一つまたは複数種類の本開示の化合物、例えば、一般式I（例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c)の化合物、番号1-353のいずれかの化合物、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩を接触させることを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、がん細胞が、PARP7の異常な発現または活性を有する。いくつかの実施形態では、がん細胞が、体外にある。いくつかの実施形態では、がん細胞が、体内にある。いくつかの実施形態では、がん細胞が、血液、乳房、中枢神経系、子宮内膜、腎臓、大腸、肺、食道、卵巣、すい臓、前立腺、胃、頭頸（上部気道消化管）、尿路、結腸および／またはその他の細胞である。

20

30

【0161】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんを治療する方法であって、必要がある被験者に治療有効量の一つまたは複数種類の本開示の化合物、例えば、一般式I（例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c)の化合物、番号1-353のいずれかの化合物、本願の表Aに開示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、前記がんが、乳がん、中枢神経系がん、子宮内膜がん、腎臓がん、大腸がん、肺がん、食道がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、頭頸部がん（上部気道消化管がん）、尿路がんまたは結腸がんである。いくつかの実施形態では、前記がんが、白血病およびリンパ腫などの造血系悪性腫瘍である。リンパ腫の例としては、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、B細胞リンパ

40

50

腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、T細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、およびバーケットリンパ腫が挙げられる。白血病の例としては、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、および慢性骨髄性白血病（CML）が挙げられる。いくつかの実施形態では、前記がんが、肝臓がん（例えば、肝細胞がん）、膀胱がん、骨がん、神経膠腫、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、上皮がん、食道がん、ユーイング肉腫、膵臓がん、胆嚢がん、胃がん、消化器腫瘍、頭頸部がん（上部気道消化器がん）、腸がん、カボジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、肺がん、前立腺がん、直腸がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、および／または子宮がんであってもよい。いくつかの実施形態では、前記がんが、多発性骨髄瘤、DLBCL、肝細胞がん、膀胱がん、食道がん、頭頸部がん（上部気道消化管がん）、腎臓がん、前立腺がん、直腸がん、胃がん、甲状腺がん、子宮がん、および／または乳がんであってもよい。いくつかの実施形態では、前記がんは、PARP7の異常な発現または活性に関連する。

10

【0162】

いくつかの好ましい実施形態では、本願の方法のための本開示の化合物は、本明細書の生物測定実施例AまたはBに従って測定した場合、100nM未満のPARP7 IC50または抗増殖IC50を有する。いくつかの好ましい実施形態では、本明細書の方法のための本開示の化合物は、「A」または「B」、好ましくは「A」で示されるPARP7 IC50または抗増殖IC50レベルを有する実施例1～353による化合物から選択され、本明細書の表2および／または3に記載されている。

20

【0163】

本願の方法で治療できるPARP7関連病症には、PARP7の過剰発現または活性の増加を特徴とする、心臓学、ウイルス学、神経変性、炎症、および疼痛などの疾患領域におけるものも含まれる。

【0164】

本開示の化合物は単一療法または連合療法として使用されてもよい。いくつかの実施形態では、連合療法は、標的治療剤、化学治療剤またはその他の抗がん剤、治療性抗体、放射療法、細胞療法、抗腫瘍および抗ウィルスワクチン、サイトカイン療法、キナーゼ阻害剤、エピジェネティックまたはシグナル伝達阻害剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、および／または免疫療法で被験者を治療することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、必要がある被験者に、追加の薬学的に活性な化合物と同時に、または任意の順序で逐次的に共投与することもできる。本開示の化合物は、いずれかの既知の治療剤と併用することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、当業者に周知である、放射療法、ホルモン療法、細胞療法、手術および／または免疫療法と併用することができる。

30

【0165】

本開示の化合物は、現在の様々な当分野で周知である化学治療剤と併用することができる。いくつかの実施形態では、化学治療剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、抗代謝産物、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾剤、抗ホルモン、血管新生阻害剤及び抗アンドロゲンからなる群より選ばれる。非限定的な例は、化学治療剤、細胞毒性剤及び非ペプチド小分子であり、例えば、Gleevec（登録商標）（メシル酸イマチニブ）、Kyprolis（登録商標）（カルフィルゾミブ）、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブ）、Casodex（ビカルタミド）、Iressa（登録商標）（ゲフィチニブ）、ベネトクラクス（venetoclax）及びアドリアマイシン及び一連の化学治療剤である。化学治療剤の非限定的な例は、チオテパ及びシクロスホスファミド（CYTOXANTM）のような、アルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンのような、アルキルスルホネート；ベンゾドーパ（benzodopa）、カルボクオン、メチュレドーパ（meturedopa）及びウレドパ（uredopa）のような、アジリジン系；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホ

40

50

スファオラミド (triethylenethiophosphoramidate)、トリメチルオロメラミン (trimethylolomelamine) を含む、エチレンイミン系 (ethylenimines) 及びメチルアメラミン系 (methylamelamines) ; クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド (chlorophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、ジクロロメチル基塩酸メクロレタミン、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン (phenesterine)、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードのような、ナイトロジェンマスタード ; カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンのような、ニトロスレア系 (nitrosureas) ; アクラシノマイシン系 (aclacinomysins)、アクチノマイシン、オートラマイシン (authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン C、カリケアマイシン (calicheamicin)、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン (carzinophilin)、CasodexTM、クロモマイシン (chromomycins)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ- ϵ -ノルロイシン、ドキソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン (olivomycins)、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンのような、抗生物質 ; メトトレキサートや5-フルオロウラシル (5-FU) のような代謝拮抗剤 ; デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートのような葉酸類似体 ; フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンのようなプリン類似体 ; アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンのようなのピリミジン類似体 ; カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストトラクトンのようなアンドロゲン ; アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎薬 ; フロリン酸 (frolinic acid) のような葉酸補充剤 ; アセグラトン ; アルドホスファミド配糖体 ; アミノレブリン酸 ; アムサクリン ; ベストラブシル (bestrabucil) ; ビサントレン (bisantrene) ; エダトラキサート (edatraxate) ; デフォファミン (defofamine) ; デメコルシン ; ジアジクオン ; エルフォミチン (elfomithine) ; 酢酸エリプチニウム ; エトグルシッド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシ尿素 ; レンチナン ; ロニダミン ; ミトグアゾン ; ミトキサントロン ; モビダモール ; ニトラクリン ; ペントスタチン ; フェナメット (phenamet) ; ピラルピシン ; ポドフィリン酸 (podophyllinic acid) ; 2-エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; PSK多糖複合体 ; ラゾキサン ; シゾフィラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジクオン ; 2, 2', 2'''-トリクロロトリエチルアミン ; ウレタン ; ビンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスティン ; ミトブロニトール ; ミトラクトール ; ピボプロマン ; ガシトシン (gacytosine) ; アラビノシド (「Ara-C」) ; シクロホスファミド ; チオテパ ; パクリタキセル及びドセタキセルのようなタキサン系 ; レチノイン酸 ; エスペラミシン ; カペシタビン ; 及び上記のいずれかの薬理学的に許容される塩、酸又は誘導体を含む。

【0166】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、抗ホルモン剤と併用することができ、前記抗ホルモン剤は、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用し、例えば、例えば、タモキシフェン (NolvadexTM)、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4(5)-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン (trioxifen)、ケオキシフェン (keoxifen)、LY 117018、オナプリストン及びトレミフェン (ファレストン) のような抗エストロゲン剤 ; 及び、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リユープロリド、及びゴセレリンのような抗アンドロ

ゲン系薬物；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンのような白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン（navelbine）；ノバントロン（novantrone）；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトテシン-11（CPT-11）；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）を含む。

【0167】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物または医薬組成物は、一般的に処方される抗がん薬物、例えば、ハーセプチン（登録商標）、アバスチン（登録商標）、エルビタックス（登録商標）、リツキサン（登録商標）、タキソール（登録商標）、アリミデックス（登録商標）、タキソテル（登録商標）、ABVD、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アダカツムマブ（Adecatumumab）、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin）、アルファラジン（Alpharadin）、アルボシジブ（Alvociclib）、3-アミノピリジン-2-カルボキサリデヒドチオセミカルバゾン（3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazon）、アモナフィド、アントラセンジオン、抗CD22免疫毒素、抗腫瘍薬、抗腫瘍ハーブ、アパジクオン（Apaziquone）、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、アフアチニブ2992（BIW 2992）、ビリコダール（Biricoda）、ブロスタリシン（Bristollicin）、プリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、CBV（化学療法）、カリキュリン、細胞サイクル非特異的抗腫瘍薬、ジクロロ酢酸、ディスコーダーモライド、エルサミトルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エキシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、フォスフェストロール、ICE化学療法レジメン、IT-101、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール（Laniquidar）、ラロタキセル（Larotaxel）、レナリドミド（Lenalidomide）、ルカントン、ルルトテカン、マフォスファミド、ミトゾロミド、ナフォキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、PAC-1、ポーポー、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン（Rebeccamycin）、レシキモド、ルビテカン、SN-38、サリノスポラミドA（Salinosporamide A）、サパシタビン（Sapacitabine）、スタンフォードV（Stanford V）、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダール（Tariquidar）、テガフルウラシル、テモダール、テセタキセル（Tese taxel）、四硝酸トリプラチン、トリス（2-クロロエチル）アミン、トロキサシタビン（Troxacitabine）、ウラシルマスタード、バディメザン（Vadimezan）、ピンフルニン、ZD6126又はゾスキダール（Zosquidar）と併用することができる。

【0168】

本開示の化合物は、VEGFもしくはVEGFRの阻害剤、またはVEGFRのキナーゼ阻害剤と併用することもできる。VEGFRキナーゼの阻害剤および他の抗血管新生阻害剤は、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セジラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、プリバニブ、およびバンデタニブを含むが、これらに限定しない。

【0169】

本開示の化合物は、FGFR阻害剤の阻害剤と併用することもできる。

【0170】

本開示の化合物または医薬組成物は、EGFR阻害剤、CDK阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、TOR阻害剤、Mcl-1阻害剤、BCL-2阻害剤、SHP2阻害剤、プロテアソーム阻害剤、および免疫療法（モノクローナル抗体、免疫調節イミド（IMiD）、抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1、抗OX

40 剤、GITR アゴニスト、CAR-T 細胞、および BiTE を含む) から選択されるある量の 1 つまたは複数の物質と併用することもできる。

【0171】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、抗 PD-1 もしくは抗 PDL-1 抗体などの PD-1 および PDL-1 アンタゴニスト、または抗 CTLA-4 または抗 4-1BB 抗体等などの免疫療法と併用することもできる。Goldberg ら、Blood 110 (1) : 186-192 (2007)、Thompson ら、Clin. Cancer Res. 13 (6) : 1757-1761 (2007)、及び Korman ら、国際出願番号 PCT/JP2006/309606 (開示番号 WO 2006/121168 A1) には、例示的抗 PD-1 又は抗 PDL-1 抗体及其その使用方法を開示し、それぞれが参照により明確的に本明細書に取り組みれる。

10

【0172】

本開示の化合物または組成物と併用できる例示的な免疫療法は、ペムブロリズマブ (pembrolizumab、Keytruda (登録商標))、ニボルマブ (nivolumab、Opdivo (登録商標))、ヤーボ (商標) (Yervoy (商標))、ピリムマブ又はトレメリマブ (抗 CTLA-4)、ガリキシマブ (抗 B7.1)、M7824 (二機能性抗 PD-L1/TGF- β Trap 融合タンパク質)、AMP224 (抗 B7DC)、BMS-936559 (抗 B7-H1)、MPDL3280A (抗 B7-H1)、MEDI-570 (抗 ICOS)、AMG 404、AMG557 (抗 B7H2)、MGA271 (抗 B7H3)、IMP321 (抗 LAG-3)、BMS-663513 (抗 CD137)、PF-05082566 (抗 CD137)、CDX-1127 (抗 CD27)、抗 OX40 (Providence Health Services)、hUMAboX40L (抗 OX40L)、Ataccept (抗 TACI)、CP-870893 (抗 CD40)、Lucatumumab (抗 CD40)、Dacetuzumab (抗 CD40)、Muromonab-CD3 (抗 CD3)、Ipilimumab (抗 CTLA-4) を含む。

20

【0173】

本開示の化合物または組成物と併用できる例示的な免疫療法は、さらに、遺伝子操作された T 細胞 (例えば、CAR-T 細胞) 及び二重特異性抗体 (例えば、BiTEs) を含む。

30

【0174】

本開示の化合物または組成物と併用できる非限定的な有用の追加の試薬は、さらに、抗 EGFR 抗体及び小分子 EGFR 阻害剤、例えば、セツキシマブ (Erbix)、パニツムマブ (Vectibix)、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ等を含む。非限定的な有用の追加の試薬は、さらに、CDK 阻害剤、例えば、CDK4/6 阻害剤、例えば、セリシクリブ、UCN-01、P1446A-05、パルボシクリブ (PD-0332991)、アベマシクリブ、ディナシクリブ、P27-00、AT-7519、RGB286638 および SCH727965 等を含む。非限定的な有用の追加の試薬は、MEK 阻害剤、例えば、トラメチニブ (Mekinist (登録商標))、CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886、ARRY-438162 および PD-325901 を含む。

40

【0175】

本開示の化合物または組成物と併用できるその他の有用の試薬は、WO2021/087018A1、WO2021/087025A1 または WO2019/212937 における併用治療部分で記載されるその他の試薬を含む。

【0176】

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

50

方式は、経口投与である。

【0177】

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

【0178】

定義

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

【0179】

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

【0180】

本開示の変数に用いられる適切な原子又は基は、独立して選択される。変数の定義は、組み合わせてもよい。一般式 I を例に、一般式 I における R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、 Z 、環 A および環 B のうちのいずれか一つの定義を、一般式 I における R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 X 、 Z 、環 A および環 B のうちのその他のいずれか一つの定義と組み合わせてもよい。当該組み合わせも、考案され、本発明の範囲にある。

【0181】

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

【0182】

本開示の化合物は、1 つ又は複数の不斉中心及び／又は軸不斉を含むことができ、そのため、様々な異性体形態（例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマー）として存在することができる。例えば、本開示に係る化合物は、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体、又は幾何異性体の形態であってもよく、あるいは、ラセミ混合物及び 1 つ又は複数の立体異性体に富む混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、SFC、及びキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に知られている方法によって混合物から単離することができ；或いは、好ましい異性体は、非対称合成によって調製することができる。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); 及び Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び、Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ.

10

20

30

40

50

of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照する。本開示は、さらに、その他の異性体を基本的に含まない単一の異性体として、或いは、ラセミ混合物を含む様々な異性体の混合物として本開示に係る化合物を包含する。本開示の実施形態では、前述及び後述と矛盾にならない限り、立体化学が具体的に描かれる場合、その特定のキラル中心又は軸不斉に関して、当該化合物が主に記載される立体異性体として存在し、例えば、重量で、HPLC面積またはSFC面積で、または両方で、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、または検出不可の量のその他の立体異性体を有すると理解され、例えば、当該化合物は、80%超のエナンチオマー過剰率（「ee」）、例えば、90% ee超、95% ee超、98% ee超、99% ee超を有する、またはその他のエナンチオマーが検出不能の単一のエナンチオマーとして存在することができる」と理解されべきである。本開示によれば、当業者は、キラルHPLCまたはSFCにより決定することを含む方法により、立体異性体の存在及び／又は量を決定することができる。なお、本開示において立体化学が具体的に描かれるいずれかの本開示の化合物について、そのいずれかの比例での対応するラセミ混合体または立体異性混合物も、本開示の範囲内に包含され、このようなラセミ混合体または立体異性混合物も、本開示の化合物である。

10

【0183】

値の範囲を記載する場合、当該範囲内のそれぞれの値及びサブ範囲を包含することを意図する。例えば、「C₁～6」とは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁～6、C₁～5、C₁～4、C₁～3、C₁～2、C₂～6、C₂～5、C₂～4、C₂～3、C₃～6、C₃～5、C₃～4、C₄～6、C₄～5及びC₅～6を包含することを意図する。

20

【0184】

本開示で使用されるように、用語「本開示の化合物」または「本発明の化合物」とは、本開示において一般式I（例えば、I-1、I-2、I-A、I-B、I-A-a、I-A-1、I-A-2、I-A-3、I-A-1-a、I-B-1、I-B-2、I-B-3、I-B-1-E1、I-B-1-E2、I-B-1-E1-a、I-B-1-E2-a、I-B-2-E1、I-B-2-E2、I-B-3-E1、I-B-3-E2、I-C-1、I-C-1-a、I-C-1-a1、I-C-1-a2、I-C-2、I-C-3、I-C-1-E1、I-C-1-E2、I-C-1-E3、I-C-1-E4、I-C-2-E1、I-C-2-E2、I-C-2-E3、I-C-2-E4、I-C-3-E1、I-C-3-E2、I-C-3-E3、I-C-3-E4、I-D-1、I-D-2、I-D-3、I-D-1-a、I-D-2-a、I-D-3-a、I-D-1-b、I-D-2-b、I-D-3-b、またはI-D-1-c）により記載されるいずれかの化合物、番号1-353のいずれかの化合物、本開示の表Aで示されるいずれかの化合物、その同位体標識の化合物（例えば、その中の一つの水素原子が重水素原子で置換される重水素類似体であり、その重水素原子の存在量とその天然存在量よりも高い）、その可能な立体異性体（ジアステレオマー、エナンチオマーおよびラセミ混合物を含む）、幾何異性体、アトロプ異性体、互変異性体、配座異性体および／またはその薬理学的に許容される塩（例えば、HCl塩のような酸付加塩またはNa塩のような塩基付加塩）を意味する。疑義を避けるために、化合物番号1-353または化合物1-353は、例えば、実施例および表1の表題化合物を参照し、整数1、2、3、…、353としてラベル付けされた本開示に記載の化合物を指す。説明の便宜のために、合成出発物質または中間体は、詳細については実施例を参照し、整数（化合物番号）とそれに続く「-」および1-1、1-2などの追加の数値でラベル付けされる場合がある。このような合成出発物質または中間体のラベルは、「-」および追加の数値を除いた整数のみでラベルされた化合物と混同されるべきではない。化合物1-353の一部は、例えば、実施例部分に記載されるSFC法によって分離されたエナンチオマーを指す。これらの分離されたエナンチオマーの絶対立体化学は決定されていない。実施例部分に記載したこれらの分離されたエナンチオマーの仮定された立体化学が間違っている場合、当業者であれば、正しい立体化学は仮定の反対のエナンチオマーであるべきであることを理解する。いずれにせよ、これらの分離さ

30

40

50

れたエナンチオマーは、本明細書に記載のキラル S F C 法における保持時間、およびそれらの P A R P 7 の阻害などの生物学的活性によって特徴付けることもできる。これらの分離されたエナンチオマーの対応するラセミ混合物も本開示の化合物であることが明らかである。本開示の化合物の水和物および溶媒和物は、化合物がそれぞれ水または溶媒と結合している本開示の組成物とみなされる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書の請求項 1 ～ 8 6 に記載の化合物のいずれか、またはその薬理学的に許容される塩を指す。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書の例示的な実施形態 1 ～ 2 8 による化合物のいずれか、またはその薬理学的に許容される塩を指す。

【0185】

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

10

【0186】

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

20

【0187】

本開示で使用されるように、用語「アルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、直鎖または分岐鎖脂肪族飽和炭化水素を意味する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ～ 1 2 つの炭素原子（即ち、 $\text{C}_1 \sim 12$ アルキル基）または指定の炭素原子数（即ち、 C_1 アルキル基、例えば、メチル基； C_2 アルキル基、例えば、エチル基； C_3 アルキル基、例えば、プロピル基またはイソプロピル基等）を含むことができる。一つの実施形態では、アルキル基は、直鎖 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖 $\text{C}_3 \sim 10$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、直鎖 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖 $\text{C}_3 \sim 6$ アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、直鎖 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル基である。一つの実施形態では、アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基（ n -プロピル基）、イソプロピル基、ブチル基（ n -ブチル基）、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基およびイソブチル基からなる群より選ばれる $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル基である。本開示で使用されるように、用語「アルキレン基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、アルキル基由来の二価の基を意味する。例えば、非限定的な直鎖アルキレン基は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等を含む。

30

【0188】

本開示で使用されるように、用語「アルケニル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つまたは複数の、例えば、1、2 または 3 つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を意味する。一つの実施形態では、アルケニル基は、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル基である。別の実施形態では、アルケニル基は、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル基である。非限定的な例示的なアルケニル基は、エテニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、 sec -ブテニル基、ペンテニル基およびヘキセニル基を含む。

40

【0189】

本開示で使用されるように、用語「アルキニル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つまたは複数の、例えば、1 ～ 3 つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を意味する。一つの実施形態では、アルキニル基は、一つの炭素-炭素三重結合を有する。一つの実施形態では、アルキニル基は、 $\text{C}_2 \sim 6$

50

アルキニル基である。別の実施形態では、アルキニル基は、 $C_2 \sim 4$ アルキニル基である。非限定的な例示的なアルキニル基は、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、2-ブチニル基、ペンチニル基およびヘキシニル基を含む。

【0190】

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

10

【0191】

本開示で使用されるように、用語「ハロアルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つ又は複数のフッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素原子で置換されたアルキル基を意味する。好ましい実施形態では、ハロアルキル基は、1、2又は3つのフッ素原子で置換されたアルキル基である。一つの実施形態では、ハロアルキル基は、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基である。

【0192】

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

20

30

40

【0193】

「カルボシクリル基」又は「炭素環」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、非芳香族環系において3から10個の環形成炭素原子（「 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル基」）及び0個の複素原子を有する非芳香族環状炭化水素基を意味する。カルボシクリル基は、単環式（「単環カルボシクリル基」）でも、縮合、架橋又はスピロ環系を含む、例えば二環系（「二環カルボシクリル基」）であってもよく、かつ、飽和であっても

50

部分的な飽和であってもよい。「カルボシクリル基」は、また、環系を含み、その中、以上で定義される炭素環が、一つ又は複数のアリール基又はヘテロアリール基と縮合し、その中、連結点が、炭素環にあり、かつ、この場合、炭素数が、依然として炭素環系における炭素数を表す。非限定的な例示的カルボシクリル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ノルボルニル基、デカリニル基、アダマンチル基、シクロペンテニル基及びシクロヘキセニル基を含む。

【0194】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル基」は、完全飽和であり、シクロアルキル基とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～10個の環形成炭素原子を有することができる（「C₃₋₁₀シクロアルキル基」）。好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、単環式環である。

【0195】

「ヘテロシクリル基」又は「複素環」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、環形成炭素原子及び1～4個の環形成複素原子（その中、それぞれの複素原子が、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン及びケイ素からなる群より選ばれる）を有する3から10員非芳香族環系の基（「3～10員ヘテロシクリル基」）を意味する。適用する場合、3～10員ヘテロシクリル基と異なる環サイズを有するヘテロシクリル基または複素環は、異なる環サイズの命名で指定される。当業者であれば、このような異なる環サイズを有するヘテロシクリル基も、環形成炭素原子および1から4つの環形成複素原子を有する非芳香族環系であり、その中、各々の複素原子独立して窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素からなる群より選ばれる。一つまたは複数の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、例えば、化合物が許容される場合、連結点が、炭素又は窒素原子であってもよい。ヘテロシクリル基が、単環式（「単環ヘテロシクリル基」）でも縮合、架橋又はスピロ環系、例えば二環系（「二環ヘテロシクリル基」）であってもよく、かつ、飽和であっても部分的な飽和であってもよい。複素環二環系は、1つ又は2つの環において一つ又は複数の複素原子を含んでもよい。「ヘテロシクリル基」は、また、以上で定義される複素環と一つ又は複数の炭素環基と縮合してなり、その中、連結点が炭素環基又は複素環にある環系を含み、以上で定義される複素環と一つ又は複数のアリール基又はヘテロアリール基と縮合してなり、その中、連結点が複素環にある環系を含み、かつ、この場合、環成員の数が、依然として複素環系における環成員の数を表す。

【0196】

例示的な1個の複素原子を含有する3員ヘテロシクリル基が、アジリジニル基、オキシラニル基、チイラニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する4員ヘテロシクリル基が、アゼチジニル基、オキセタニル基及びチエタニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する5員ヘテロシクリル基が、テトラヒドロフリル基、ジヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ジヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ジヒドロピロリル基及びピロール-2,5-ジオンを含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する5員ヘテロシクリル基が、ジオキサラン、オキサチオラン、ジチオラニル基及びオキサゾリジン-2-オンを含むが、これらに限定されない。例示的な3個の複素原子を含有する5員ヘテロシクリル基が、トリアゾリニル基、オキサジアゾリニル基及びチアジアゾリニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する6員ヘテロシクリル基が、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジヒドロピリジニル基及びテトラヒドロチアニル基（thianyl）を含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する6員ヘテロシクリル基が、ピペラジニル基、モルホリニル基、1,4-ジチアニル（dithianyl）及びジオキサニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な2個の複素原子を含有する6員ヘテロシクリル基が、トリアジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する7員ヘテロシクリル基が、アゼパニル基、オキセパニル基及びチエパニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な1個の複素原子を含有する

有する 8 員ヘテロシクリル基が、アゾカニル基、オキセカニル基及びチオカニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な C_6 アリール環と縮合する 5 員ヘテロシクリル基（本開示では、5, 6-ジ環式複素環ともいう）が、インドリル基、イソインドリル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリノニル基等を含むが、これらに限定されない。例示的なアリール環と縮合する 6 員ヘテロシクリル基（本開示では、6, 6-ジ環式複素環ともいう）が、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基等を含むが、これらに限定されない。

【0197】

「アリール基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、芳香環系で提供される 6 ~ 14 個の炭素原子及び 0 個の複素原子の単環又は多環（例えば、二環又は三環） $4n + 2$ 芳香環系（例えば、環アレイに共有する 6、10 又は 14 個の π 電子を有する）を有する基（「 C_{6-14} アリール基」）である。いくつかの実施形態では、アリール基は、6 個の環形成炭素原子（「 C_6 アリール基」；例えば、フェニル基）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、10 個の環形成炭素原子（「 C_{10} アリール基」；例えば、ナフチル基、例えば、1-ナフチル基及び 2-ナフチル基）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、14 個の環形成炭素原子（「 C_{14} アリール基」；例えば、アンスリル基）を有する。「アリール基」は、さらに、以上で定義されるアリール環と一つ又は複数の炭素環基又は複素環基と縮合してなり、その中、ラジカル又は連結点のアリール環にある環系を含み、かつ、この場合、炭素原子数が、依然として芳香族環系における炭素原子数を表す。

【0198】

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

【0199】

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

よい。

【0200】

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

10

20

【0201】

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

【0202】

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

30

【0203】

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

40

【0204】

明示的に反対の記載がない限り、置換基及び／又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に許容され、かつ安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。「安定した」化合物は、製造及び単離でき、かつその構造と特性が、本開示に記載の目的（

50

10

20

30

40

50

c) $_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 C_1-10 アルキル基、 C_1-10 ハロアルキル基、 C_2-10 アルケニル基、 C_2-10 アルキニル基、 C_3-10 カルボシクリル基、 $3-14$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-14 アリール基および $5-14$ 員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定しなく、その中、各アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して0、1、2、3、4または5つの R^{dd} 基で置換され；その中、 X^- が、カウンターイオンであり；

10

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

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

20

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

30

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

40

R^{dd} のそれぞれの例が、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})$

50

$N(R^f f)_2$, $-NR^f fSO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^f f)_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^f f)_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル基、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、 $C_2 \sim 6$ アルキニル基、 $C_3 \sim 10$ 炭素環基、 $3 \sim 10$ 員複素環基、 $C_6 \sim 10$ アリール基、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つの R^{gg} 基で置換され、あるいは、2つのジェム R^{dd} 置換基が連結して $=O$ または $=S$ を形成してもよく；その中 X^- がカウンターイオンであり；

10

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

R^{ff} のそれぞれの例が、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル基、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、 $C_2 \sim 6$ アルキニル基、 $C_3 \sim 10$ 炭素環基、 $3 \sim 10$ 員複素環基、 $C_6 \sim 10$ アリール基および $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、2つの R^{ff} 基が、連結して $3 \sim 14$ 員複素環基または $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール基環を形成し、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4または5つの R^{gg} 基で置換され；ならびに

20

R^{gg} のそれぞれの例は、いずれも独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル基、 $-ON(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_3$ $+X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ $+X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6$ アルキル基) $+X^-$ 、 $-NH_3$ $+X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6$ アルキル基)($C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-N(OH)(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル基、 $-SS(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-C(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-OCO_2(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-NHC(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $C(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-NHCO_2(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-NHC(=O)N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-OC(=NH)(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-OC(=NH)OC_1 \sim 6$ アルキル基、 $-C(=NH)N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル基、 $-SO_2OC_1 \sim 6$ アルキル基、 $-OSO_2C_1 \sim 6$ アルキル基、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル基、 $-Si(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_3$ 、 $-OSi(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_3$ 、 $-C(=S)N(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $C(=S)NH(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1 \sim 6$ アルキル基)、 $-C(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル基、 $-SC(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル基、 $-P(=O)(OC_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-OP(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1 \sim 6$ アルキル基) $_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル基

30

40

50

、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_3-10 炭素環基、 C_6-10 アリール基、 $3-10$ 員複素環基、 $5-10$ 員ヘテロアリール基であり；あるいは、2つのジェム R^g 置換基が、連結して $=O$ または $=S$ を形成してもよく；その中 X^- がカウンターイオンである。

【0207】

「カウンターイオン」又は「アニオンカウンターイオン」とは、電中性を維持するために正電を持つ基に関連付ける負電を持つ基である。アニオンカウンターイオンは、一価であってもよい（即ち、一つの形式負電荷を含む）。アニオンカウンターイオンは、多価であってもよく（即ち、一つの以上の形式負電荷を含む）、例えば二価又は三価であってもよい。例示的なカウンターイオンは、ハロゲンイオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネートイオン、トリフルオロメタンスルホネートイオン、 p -トルエンスルホネートイオン、ベンゼンスルホネートイオン、 10 -カンファースルホネートイオン、ナフタレン-2-スルホネートイオン、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネートイオン、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートイオン等）、カルボレートイオン（例えば、アセテートイオン、プロピオネートイオン、ベンゾエートイオン、グリセレートイオン、ラクテートイオン、タルトレートイオン、グリコレートイオン、グルコネートイオン等）、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 及びカルボランアニオン（例えば、 $CB_{11}H_{12}^-$ 又は $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$ ）を含む。例示的な多価カウンターイオンは、 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $S_2O_3^{2-}$ 、カルボキシレートアニオン（例えば、酒石酸塩イオン、クエン酸塩イオン、フマル酸塩イオン、マレイン酸塩イオン、リンゴ酸塩イオン、マロン酸塩イオン、グルコース酸塩イオン、コハク酸塩イオン、グルタル酸塩イオン、アジペートイオン、ピメリン酸イオン、スベリン酸イオン、アゼライン酸塩イオン、セバシン酸塩イオン、サリチル酸塩イオン、フタレートイオン、アスパラギン酸塩イオン、グルタミン酸塩イオン等）、及びカルボランイオン（*carboranes*）であってもよい。

【0208】

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

【0209】

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

【0210】

化合物が許容される場合、窒素原子は、置換されても未置換でもよく、第1級、第2級、第3級及び第4級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基が、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 C_1-10 アルキル基、 C_1-10 ハロアルキル基、 C_2-10 アルケニル基、 C_2-10 アルキニル基、 C_3-10 炭素環基、 $3-14$ 員複素環基、 C_6-14 アリール基、および $5-14$ 員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されなく、あるいは、窒素原子と連結する2つの R^{cc} 基が連結して $3-14$ 員複素環基又は $5-14$ 員ヘテロアリール基環を形成し、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基

、炭素環基、複素環基、アリール基及びヘテロアリール基が、独立して、0、1、2、3、4又は5個の R^{dd} 基で置換され、かつ、その中、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} と R^{dd} が、以上のように定義される。

【0211】

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

10

【0212】

例示的な酸素原子置換基は、 $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ を含むが、これらに限定されなく、その中、 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} と R^{cc} が、本開示で定義されるようなものである。いくつかの実施形態では、酸素原子にある酸素原子置換基は、酸素保護基である（ヒドロキシ基保護基ともいう）。酸素保護基は、当分野で周知であり、参照として本開示に取り込まれる *Protective groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999で詳細に記載されるものを含む。例示的な酸素保護基が、アルキルエーテル又は置換のアルキルエーテル、例えばメチル基、アリール基、ベンジル基、置換のベンジル基（例えば、4-メトキシベンジル基）、メトキシメチル基（MOM）、ベンジルオキシメチル基（BOM）、2-メトキシエトキシメチル基（MEM）等、シリルエーテル、例えば、トリメチルシリル基（TMS）、トリエチルシリル基（TES）、トリイソプロピルシリル基（TIPS）、tert-ブチルジメチルシリル基（TBDMs）等、アセタール又はケタール、例えばテトラヒドロピラニル基（THP）、エステル、例えばギ酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸エステル等、炭酸塩、スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸エステル）、ベンジルスルホン酸塩及びトルエンシルホニル酸塩（Ts）等を含むが、これらに限定されない。

20

30

40

【0213】

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

50

【0214】

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

【0215】

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

10

【0216】

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

【0217】

本開示で使用されるように、用語「治療」、「治療する」等とは、疾患又は病症及び／又はそれに関連する症状を消去、軽減、又は改善することを意味する。排除されないが、疾患又は病症の治療は、疾患、病症又はそれに関連する症状を必ずしも完全に消去する必要がない。本開示で使用されるように、用語「治療」、「治療する」等とは、「予防的治療」を含むことができ、それとは、疾患又は病症の再発又は疾患又は病症の再発がないが、疾患又は病症の再発又は疾患又は病症の再発のリスクを有し、又は疾患又は病症の再発又は疾患又は病症の再発傾向を有する被験者において、疾患又は病症の再発又は先に制御された疾患又は病症の再発の可能性を低下させることを意味する。用語「治療」及び同義語とは、このような治療を必要とする被験者に治療有効量の本開示に係る化合物を投与することを意味する。

20

【0218】

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

30

【0219】

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

40

【0220】

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

【0221】

実施例

好ましい実施例の様々な出発物質、中間体、及び化合物は、必要に応じて、沈殿、濾過

50

し、結晶化、蒸発、蒸留、及びクロマトグラフィーなどの従来の技術を使用して単離及び精製することができる。これらの化合物の特性評価は、融点、質量スペクトル、核磁気共鳴、及びその他の様々な分光分析などの従来の方法を使用して実行できる。

【0222】

本開示に記載の生成物の合成工程の例示的な実施形態は、以下により詳細に記載される。本開示で検討されるいくつかの実施例は、対応するラセミ混合体から単離することにより製造されることができる。当業者により理解されるように、実施例部分でキラル分割工程（例えば、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）により行われる）直前に記載される化合物は、ラセミ体および／または立体異性混合物として存在する。なお、これらの実施例で報告されるエナンチオマー過剰率（「*ee*」）が、本開示の例示的な方法の代表的なものであり、限定的なものではなく；当業者により理解されるように、本開示によれば、異なる *ee*、例えば、より高い *ee* を有するようなエナンチオマーを得ることができる。

【0223】

特に具体的に説明しないまたは文脈に衝突しない限り、実施例部分で使用される略語は、それが当分野での通常の意味を有すると理解される。

略語	化学名
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	酢酸パラジウム (II)
AcOH/HOAc	酢酸
$\text{AcONa}/\text{NaOAc}$	酢酸ナトリウム
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
NMP	N-メチルピロリジン-2-オン
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸
FA	ギ酸
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
DMAc	N, N-ジメチルアセトアミド
TEA	トリエチルアミン
DEA	ジエチルアミン
SEMC1	2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド
SEM	2-（トリメチルシリル）エトキシメチル
TIPSC1	トリイソプロピルシリルクロリド
TIPS	トリイソプロピルシリル
KOAc	酢酸カリウム
TBSOTf	トリフルオロメタンスルホン酸 <i>tert</i> -ブチルジメチルシリル

10

20

30

40

50

T B A F	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド
m C P B A	3-クロロベル安息香酸
T M S I	トリメチルヨードシラン
P d 2 (d b a) 3	トリ (ジベンザルアセトン) ジパラジウム (0)
M e 4 t - B u X P h o s	2-ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル)-1, 1'-ビフェニル
H A T U	O- (7-アザ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ェート
B I N A P	ラセミ-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル
D B U	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカン-7-エン
D I E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
E D C I	N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
X a n t p h o s	9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン
N B S	N-ブロモスクシンイミド
A I B N	2, 2'-アゾニ (2-メチルプロピオンニトリル)
D C M	ジクロロメタン
L D A	リチウムジイソプロピルアミド
D A S T	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
T B D P S C I	<i>tert</i> -ブチルジフェニルクロロシラン
R u p h o s P d G 3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロピルオキシ-1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] メタンスルホン酸パラジウム (I I)
T ₃ P	環状プロピルホスホン酸無水物

10

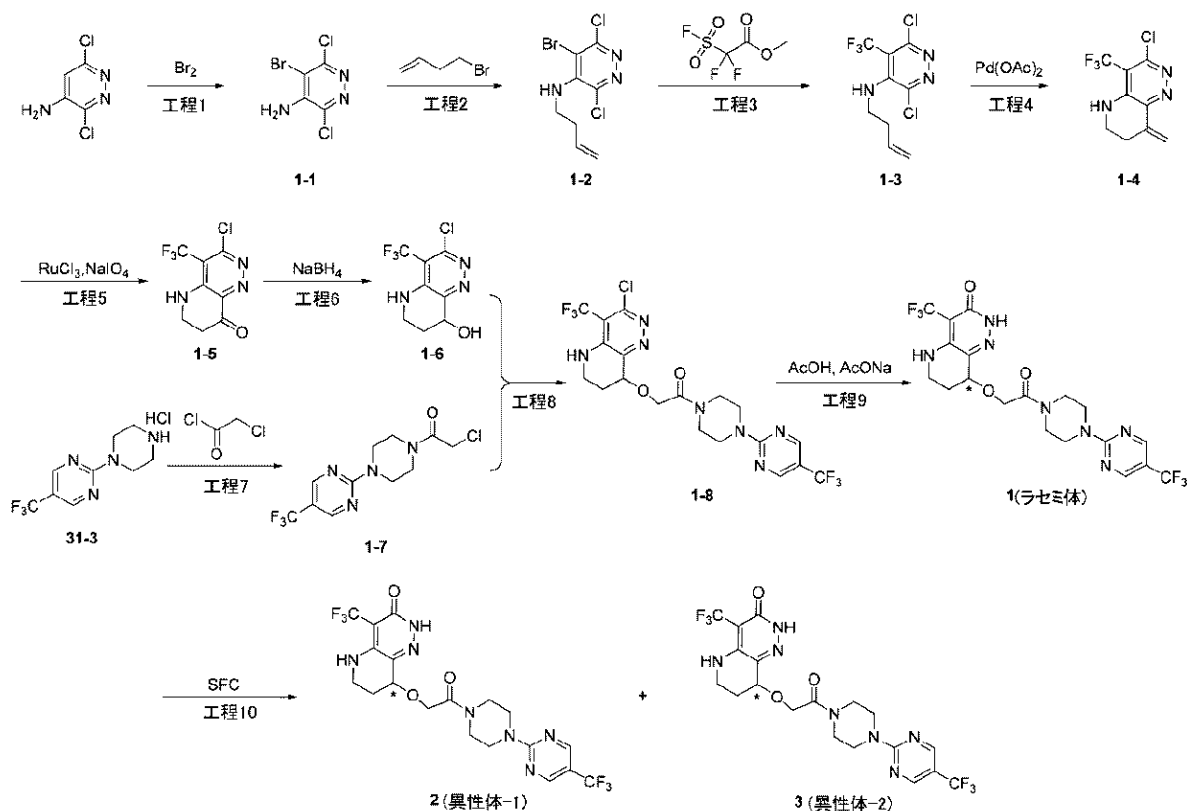
20

30

40

50

実施例 1：化合物 1、2 および 3 の合成



10

20

【0224】

工程 1：80℃で 3,6-ジクロロピリダジン-4-アミン (21.8 g、133 mmol) および NaOAc (21 g、266 mmol) の CH₃CN (200 mL) における溶液中に Br₂ (43 g、266 mmol) の CH₃CN (50 mL) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。混合物を冷却し、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、そして NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をメチル tert-ブチルエーテル中に 30 分間攪拌し、濾過し、そして固体を乾燥し、1-1 が得られた。

30

【0225】

工程 2：1-1 (20 g、82.3 mmol) の DMF (200 mL) における溶液中に Cs₂CO₃ (53.6 g、164.6 mmol) および 4-ブロモブター-1-エン (12.2 g、90.5 mmol) を添加した。反応を窒素ガスで 65℃で 16 時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を回収して乾燥し、1-2 が得られた。ろ液を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル = 2 / 1) 残留物を精製して、他のバッチの 1-2 が提供された。

40

【0226】

工程 3：1-2 (1 g、3.4 mmol) の NMP (25 mL) における溶液中に CuI (1.5 g、8 mmol) および 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (1.5 g、8 mmol) を添加した。混合物を N₂ で 105℃に予備加熱したオイルバス中に 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を珪藻土パッドで濾過した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル = 3 / 1) 精製し、1-3 が得られた。

50

【0227】

工程4：N₂で1-3（460mg、1.6mmol）のDMAc（15mL）における溶液中にPd(OAc)₂（36mg、0.16mmol）、P（オートルイル）₃（122mg、0.4mmol）およびKOAc（980mg、10mmol）を添加した。混合物をマイクロ波条件で80℃で20分間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして水および飽和NaHCO₃水溶液（30mL）で洗浄した。有機層を分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）精製し、1-4が得られた。

【0228】

工程5：1-4（80mg、0.32mmol）のCH₃CN（4mL）およびCCl₄（4mL）における溶液中にNaIO₄（204mg、0.96mmol）のH₂O（4.5mL）における溶液を添加し、その後RuCl₃（6.6mg、0.032mmol）のH₂O（1.5mL）における溶液を加入した。混合物をN₂、室温で2.5時間攪拌し、その後ジクロロメタンおよび水で希釈した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝1／3）精製し、1-5が得られた。

【0229】

工程6：N₂で、0℃で1-5（46mg、0.09mol）のTHF（6mL）における溶液中にNaBH₄（38mg、1mmol）を添加した。反応を室温で6時間攪拌し、AcOH（240mg、4mmol）のTHF（2mL）における溶液および飽和NH₄Cl水溶液（10mL）でクエンチングした。得られた混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.05%TFA：15%から45%）残留物を精製して、1-6が提供された。

【0230】

工程7：0℃で31-3（20.0g、66mmol）のジクロロメタン（200mL）における溶液中にTEA（26.5g、262.4mmol）およびクロロアセチルクロリド（8.2g、72.1mmol）を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）精製し、1-7が得られた。

【0231】

工程8：N₂、0℃で1-6（100mg、0.3当量TFA塩、0.36mmol）のDMF（20mL）における溶液中にNaH（80mg、オイル中60%、2mmol）を添加した。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、その後室温で0.5時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、1-7（145mg、0.48mmol）のDMF（6mL）溶液を添加した。反応をN₂、室温で16時間攪拌し、その後それを0℃まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして飽和NH₄Cl水溶液（30mL）でクエンチングした。有機層をH₂Oおよび塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.05%TFA：15%から45%）残留物を精製して、1-8が提供された。

【0232】

工程9：1-8（15mg、0.028mmol）のAcOH（4mL）における溶液中にNaOAc（23mg、0.28mmol）を添加した。混合物を100℃で3時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと0.05%TFAの水溶液：15%から45%）残留物を精製して、1が提供された。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝508.2；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.34（s，1H），8.72（d，J＝0.8Hz

10

20

30

40

50

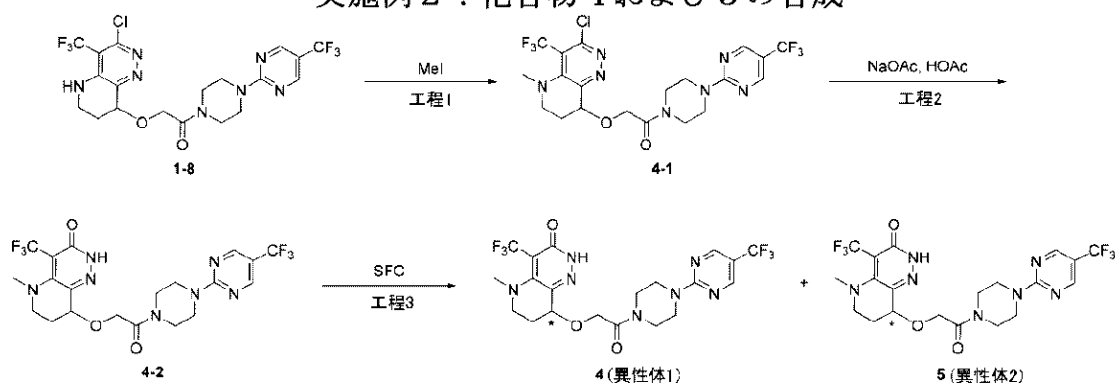
, 2 H), 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 4.37 (m, $J=2.8$ Hz, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.85–3.77 (m, 5 H), 3.55–3.43 (m, 5 H), 2.18–2.15 (m, 1 H), 1.89–1.81 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -55.68 (3 F), -59.32 (3 F).

【0233】

工程10：SFCにより（カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）OZ、MeOH（+0.1% 7.0 M アンモニアのMeOH溶液）/CO₂=60/40）ラセミ化合物1を分離し、それぞれ2（ピーク1）および3（ピーク2）が得られた。2のSFC分析：>99% ee；保持時間：4.39分間；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）OZ、MeOH（0.1% DEA）のCO₂溶液、5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min。3のSFC分析：>99% ee；保持時間：4.79分間；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）OZ、MeOH（0.1% DEA）のCO₂溶液、5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min。

10

実施例2：化合物4および5の合成



20

【0234】

工程1：室温、N₂で1-8（55 mg、0.11 mmol）のDMF（1 mL）における攪拌溶液にNaH（60%，6 mg、0.15 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後MeI（22 mg、0.16 mmol）を滴下し、その後一晩攪拌した。H₂Oで反応をクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型TLCにより（酢酸エチル）残留物を精製して、4-1が得られた。

【0235】

工程2：N₂で、4-1（45 mg）、CH₃COOH（90 mg、1.50 mmol）およびCH₃COONa（90 mg、1.10 mmol）をDMAc（2 mL）中に混合した。反応混合物を110℃で60時間攪拌し、冷却し、H₂Oでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型TLCにより（ジクロロメタン/メタノール=20/1）残留物を精製して、4-2が得られた。

30

40

【0236】

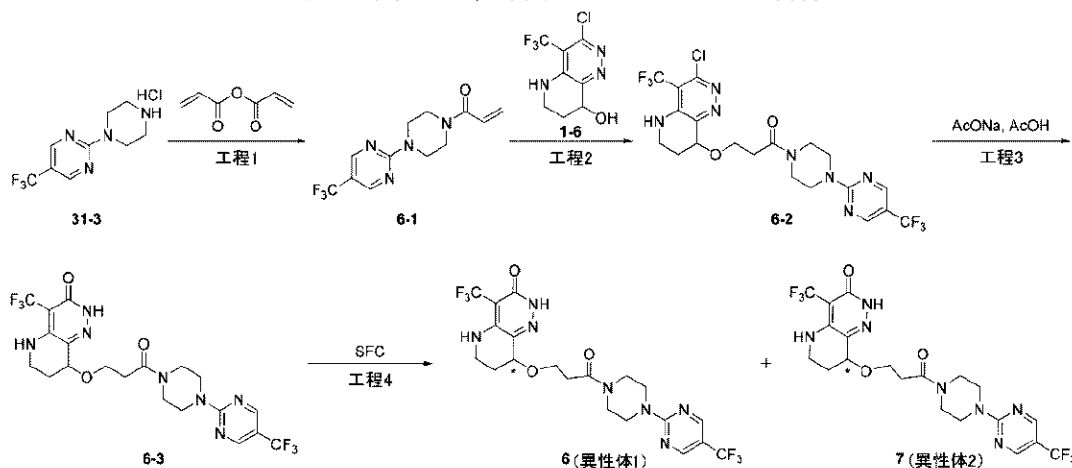
工程3：SFCにより（カラム：キラルーIG、MeOH/CO₂=30/70）4-2を精製してそれぞれ4（ピーク1、4.2 mg）および5（ピーク2、5.3 mg）が提供された。4のSFC分析：>99% ee；保持時間：10.86分間；カラム：キラルーIG、MeOHのCO₂溶液、40%；圧力：100 bar；流速：2.0 mL/min。LCMS（ESI, m/z ）：[M+H]⁺=522.0； ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ，ppm）： δ 8.60 (s, 2 H), 4.86 (s, 2 H

50

), 3.99–3.89 (m, 4H), 3.66–3.54 (m, 5H), 3.41–3.40 (m, 1H), 3.16–3.14 (m, 3H), 2.38–2.34 (m, 1H), 2.04–2.01 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –56.47 (3F), –62.65 (3F). 5のSFC分析: 99.3% ee; 保持時間: 12.58分間; カラム: キラル-IG、MeOHの CO_2 溶液、40%; 圧力: 100 bar; 流速: 2.0 mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.0$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.00–3.90 (m, 4H), 3.66–3.56 (m, 5H), 3.41–3.40 (m, 1H), 3.16–3.15 (m, 3H), 2.38–2.35 (m, 1H), 2.04–2.01 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –56.47 (3F), –62.65 (3F).

10

実施例3：化合物6および7の合成



20

【0237】

工程1：0℃で31-3（5g、16.4mmol）のジクロロメタン（50mL）における溶液中にTEA（6.6g、65.6mmol）およびアクリル酸無水物（2.5g、19.7mmol）を添加した。混合物を室温で5時間攪拌し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）精製し、6-1が得られた。

30

【0238】

工程2：60℃で1-6（200mg、0.79mmol）、6-1（1.3g、4.72mmol）および Cs_2CO_3 （1.5g、4.72mmol）のジオキサン（10mL）における混合物を一晩攪拌し、その後それを冷却して、水（20mL）を添加した。酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより（酢酸エチル）残留物を精製して、6-2が得られた。

40

【0239】

工程3：6-2（55mg、0.1mmol）、AcOH（61mg、1.0mmol）およびAcONa（84mg、1.0mmol）のDMAc（6mL）における混合物を95℃で48時間攪拌し、その後それを冷却して、水（10mL）を添加した。酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型TLCにより（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）残留物を精製して、6-3が得られた。

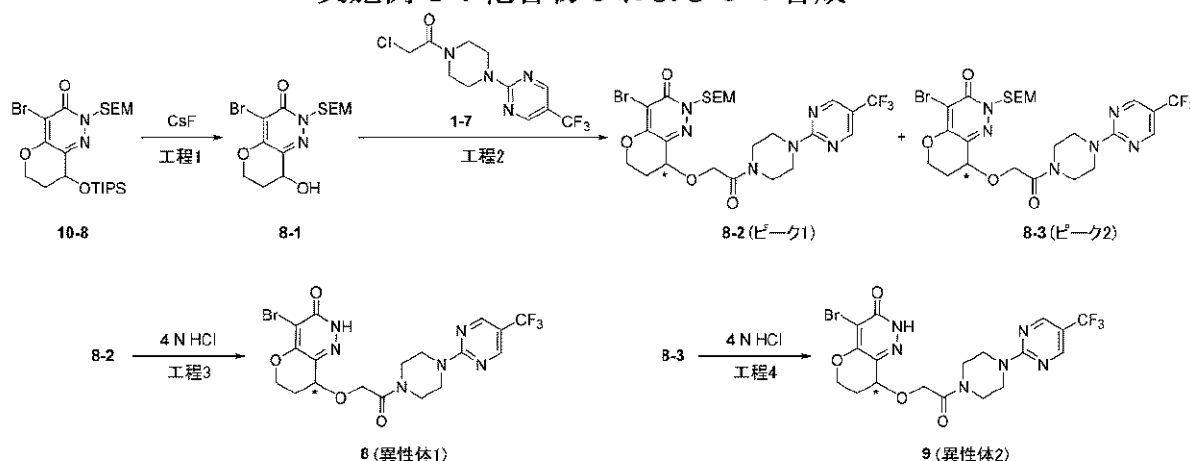
【0240】

50

工程4：SFCにより（カラム：キラル-I G、EtOH/CO₂=40/60）を精製して6-3それぞれ6（ピーク1、5mg）および7（ピーク2、7mg）が提供された。6のSFC分析：99.32% ee；保持時間：7.19分間；カラム：キラル-I G、EtOH/CO₂=40/60；圧力：100bar；流速：2.0mL/min。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺=522.0；¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄, ppm）：δ 8.59（s, 2H）, 4.39（t, J=2.4 Hz, 1H）, 3.95-3.84（m, 6H）, 3.70-3.64（m, 4H）, 3.47-3.34（m, 2H）, 2.76-2.67（m, 2H）, 2.28-2.24（m, 1H）, 1.90-1.89（m, 1H）。7のSFC分析：98.62% ee；保持時間：9.16分間；カラム：キラル-I G、EtOH/CO₂=40/60；圧力：100bar；流速：2.0mL/min。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺=522.0；¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄, ppm）：δ 8.59（s, 2H）, 4.39（t, J=2.8 Hz, 1H）, 3.95-3.85（m, 6H）, 3.70-3.64（m, 4H）, 3.47-3.34（m, 2H）, 2.76-2.67（m, 2H）, 2.28-2.24（m, 1H）, 1.90-1.89（m, 1H）。

10

実施例4：化合物8および9の合成



20

30

【0241】

工程1：10-8（800mg、1.50mmol）のアセトニトリル（20mL）における溶液中にCsF（455mg、3.00mmol）を添加した。反応を60℃で6時間攪拌した。混合物を珪藻土パッドで濾過し、そしてろ液を真空中に濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル/酢酸エチル=2/3）精製し、8-1が得られた。

【0242】

工程2：0℃で8-1（440mg、1.17mmol）のTHF（20mL）における溶液に数回分けて60%重量NaH（16mg、0.4mmol、60%重量）を添加した。反応混合物を0℃で20分間攪拌した後、1-7（432mg、1.40mmol）を加入し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併して無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテルから酢酸エチル）精製し、その後キラルプレSFCにより（カラム：REGIS（S,S）WHEEL K-O1、MeOH（+0.1% 7.0mol/LアンモニアのMeOH溶液）/CO₂=50/50）、8-2（ピーク1、200mg）および8-3（ピーク2、150mg）が得られた。

40

【0243】

工程3：8-2（50mg、0.077mmol）の4N HCl/ジオキサン（5m

50

L)における混合物を室温で16時間撹拌した。真空で溶媒を除去し、分取型HPLCにより(アセトニトリルと水中の0.05%TFA:5%から65%)残留物を精製して、0.40当量のTFA塩としての8が得られた。SFC分析:95.96%ee;保持時間:2.86分間;カラム:REGIS(S,S)WHELK-O1、MeOH(0.1%DEA)のCO₂溶液、5%から40%;圧力:100bar;流速:1.5mL/min。LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=519.2;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm):δ 13.17(s,1H),8.72(s,2H)4.51-4.50(m,2H),4.50-4.48(m,3H),3.86-3.73(m,4H),3.60-3.45(m,4H),2.30-2.28(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆,ppm):δ -59.32(3F)。

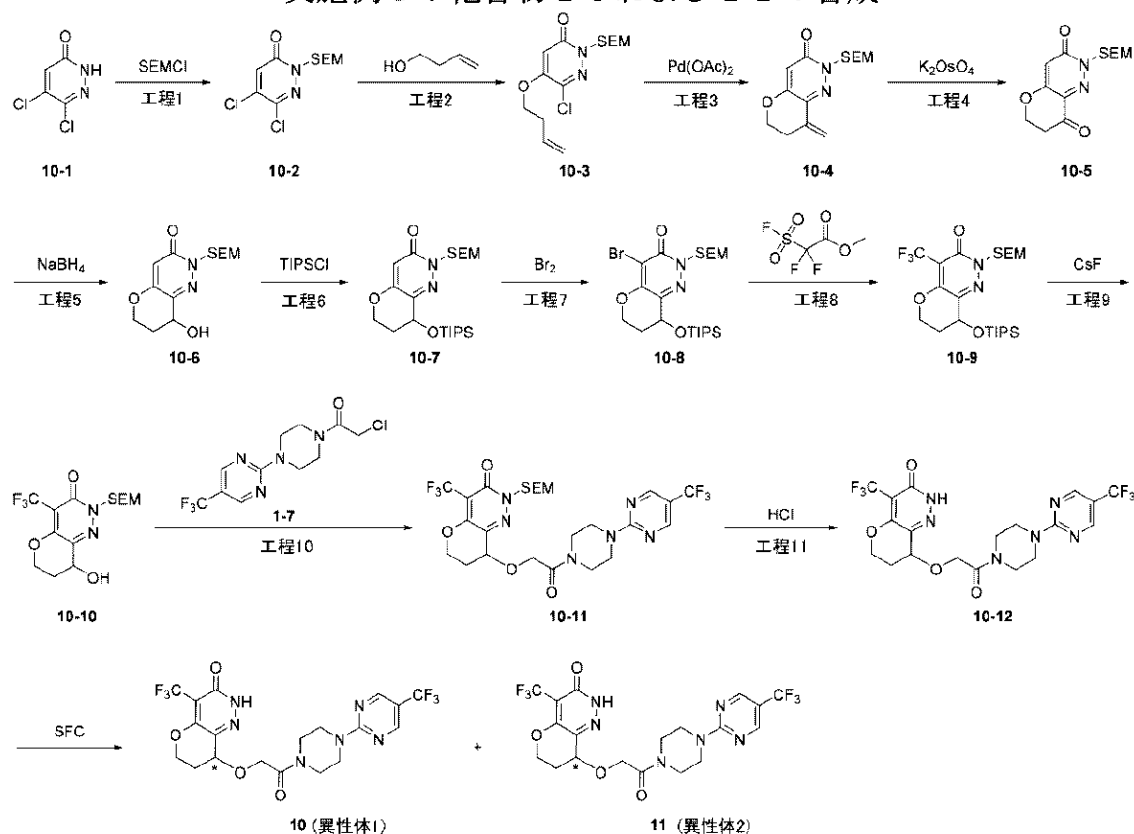
10

【0244】

工程4:8-3(50mg、0.077mmol)の4NHCl/ジオキサン(3mL)における混合物を室温で16時間撹拌した。真空で溶媒を除去し、分取型HPLCにより(アセトニトリルと水中の0.05%TFA:5%から65%)残留物を精製して、1当量のTFA塩としての9が得られた。SFC分析:98.98%ee;保持時間:2.33分間;カラム:REGIS(S,S)WHELK-O1、MeOH(0.1%DEA)のCO₂溶液、5%から40%;圧力:100bar;流速:1.5mL/min。LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=521.2;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm):δ 13.17(s,1H),8.72(s,2H)4.50-4.49(m,2H),4.40-4.30(m,3H),3.82-3.75(m,4H),3.46-3.44(m,4H),2.29-2.17(m,2H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆,ppm):δ -59.330(3F)。

20

実施例5:化合物10および11の合成



30

40

【0245】

工程1:0℃で10-1(15g、90.9mmol)のDMF(200mL)におけ

50

る溶液中に数回分けてNaH (5.5 g、138 mmol、60重量%)を添加し、その後30分間攪拌し、その後[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン(24 mL、135 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、H₂Oでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層をH₂Oで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)精製し、10-2が得られた。

【0246】

工程2: 0℃でブタ-3-エン-1-オール(6.35 g、88 mmol)のTHF(150 mL)における溶液中に数回分けてNaH(3.52 g、88 mmol、60重量%)を添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、その後10-2(13 g、44 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、H₂Oでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)精製し、10-3が得られた。

10

【0247】

工程3: 10-3(11 g、33.3 mmol)のDMF(200 mL)における溶液中にPd(OAc)₂(2.3 g、10 mmol)、Xantphos(7.79 g、13.3 mmol)、およびTEA(18.5 mL、132 mmol)を添加した。混合物をN₂、105℃で16時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)精製し、10-4が得られた。

20

【0248】

工程4: 10-4(5.4 g、18.3 mmol)のTHF(100 mL)およびH₂O(100 mL)の混合物における溶液にオスミウム酸カリウム二水和物(dipotassium dioxoosmium bis(olate) dihydrate)(67.6 mg、0.18 mmol)および過ヨウ素酸ナトリウム(15.7 g、73.4 mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、その後H₂Oで希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=3/2)精製し、10-5が得られた。

30

【0249】

工程5: 0℃で10-5(4.15 g、14 mmol)のMeOH(100 mL)における溶液に数回分けてNaBH₄(0.8 g、21 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後H₂Oでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、10-6が得られ、精製せずにそのまま次の工程に用いた。

【0250】

工程6: 10-6(4 g、13.4 mmol)のDMF(100 mL)における溶液にイミダゾール(2.7 g、40.2 mmol)およびトリイソプロピルクロリドシラン(6 mL、28.1 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=5/2)精製し、10-7が得られた。

40

【0251】

工程7: 0℃で10-7(2 g、4.4 mmol)およびKOAc(648 mg、6.6 mmol)のAcOH(30 mL)における溶液中にBr₂(0.35 mL、6.8 mmol)を滴下した。混合物を室温で16時間攪拌し、H₂O(40 mL)および飽和Na₂SO₃水溶液(5 mL)でクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシ

50

リカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）精製し、１０－８が得られた。

【０２５２】

工程８：１０－８（１．０ｇ、１．８７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）における溶液中に２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸メチル（１．０８ｇ、５．６２ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（３５７ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＮ₂、１１０℃で３時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、１０－９が得られ、精製せずにそのまま次の工程に用いた。

【０２５３】

工程９：１０－９（４６０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５ｍＬ）における溶液中にフッ化セシウム（２６７ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を冷却し、濾過してろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）精製し、１０－１０が得られた。

【０２５４】

工程１０：０℃で１０－１０（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）および１－７（１０１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）における溶液中に数回分けてＮａＨ（３３ｍｇ、０．８２５ｍｍｏｌ、６０％で鉱物オイルに分散したもの）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、その後Ｈ₂Oでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテルから酢酸エチル）精製し、１０－１１が得られた。

【０２５５】

工程１１：１０－１１（１１５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をＨＣｌのジオキサン溶液（４Ｍ、５ｍＬ）中に溶解した。混合物を室温で４時間撹拌した。真空で溶媒を除去した。分取型ＨＰＬＣにより（アセトニトリルと水中の０．０５％ＴＦＡ：５％から４２％）残留物を精製して、１０－１２が提供された。ＳＦＣにより（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＺ、ＭｅＯＨ（＋０．１％７．０ｍｏｌ／ＬアンモニアのＭｅＯＨ溶液）／ＣＯ₂＝６０／４０）化合物１０－１２（８５ｍｇ）を精製してそれぞれ１０（１５．５ｍｇ）および１１（１８ｍｇ）が得られた。１０のＳＦＣ分析：９６％ｅｅ；保持時間：３．９８分間；カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＺ、ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）のＣＯ₂溶液、５％から４０％；圧力：１００ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]⁺＝５０９．２；¹H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ　１３．２４（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，２Ｈ），４．５５－４．３８（ｍ，３Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），３．９９－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．５８－３．３８（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．１２（ｍ，２Ｈ）。１１のＳＦＣ分析：９９．３６％ｅｅ；保持時間：４．６３分間；カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＺ、ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）のＣＯ₂溶液、５％から４０％；圧力：１００ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：[Ｍ＋Ｈ]⁺＝５０９．２；¹H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ　１３．２５（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，２Ｈ），４．５６－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．３７（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．１２（ｍ，２Ｈ）。

10

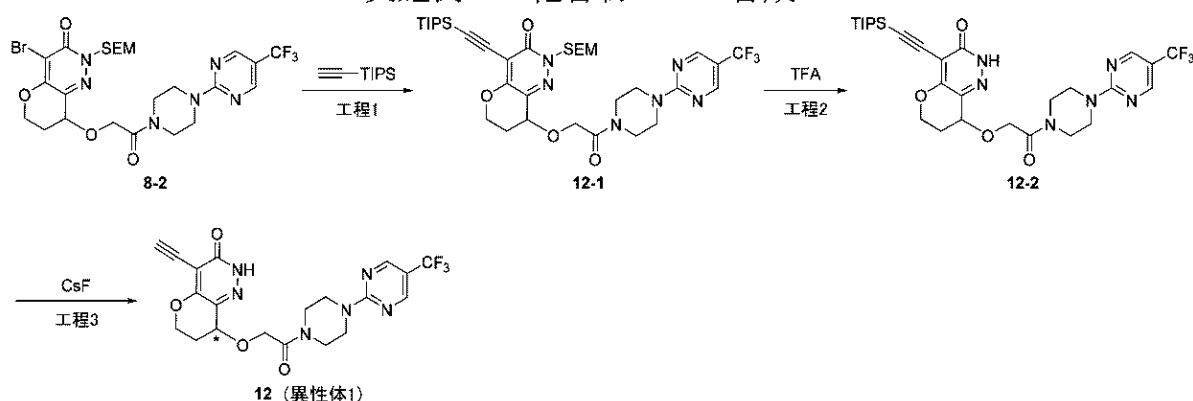
20

30

40

50

実施例6：化合物12の合成



10

【0256】

工程1：8-2（60mg、0.094mmol）、CuI（9mg、0.047mmol）、エチニルトリイソプロピルシラン（52mg、0.28mmol）およびPd(PPh₃)₄（109mg、0.094mmol）のDIPEA（1mL）における混合物を窒素ガスで1分間パージし、その後マイクロ波条件で90℃で1時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／1）精製し、12-1が得られた。

20

【0257】

工程2：12-1（60mg、0.080mmol）のジクロロメタン（2mL）における溶液にTFA（137mg、1.20mmol）を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物をNaHCO₃水溶液（1M）で塩基化し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／1）精製し、12-2が得られた。

【0258】

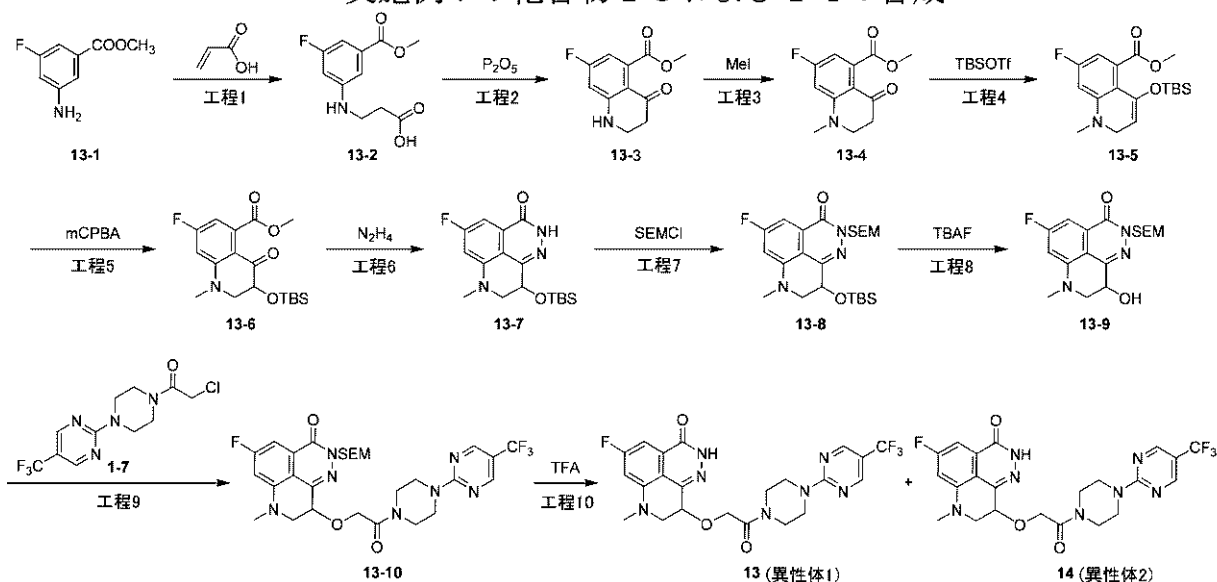
工程3：12-2（40mg、0.064mmol）のアセトニトリル（5mL）における溶液にCsF（78mg、0.52mmol）を添加した。混合物を60℃で1時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物を分取型HPLCにより精製し（アセトニトリルと0.05% TFA水溶液：5%から65%）、0.76当量のTFA塩としての12が得られた。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝464.8；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 13.04（s，1H），8.72（s，2H），4.60（s，1H），4.45-4.42（m，2H），4.36-4.34（m，3H），3.85-3.82（m，4H），3.73-3.51（m，4H），2.40-2.27（m，1H），2.15-2.14（m，1H）。¹⁹F NMR（376MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ -59.32（3F）。

30

40

50

実施例 7：化合物 13 および 14 の合成



10

【0259】

20

工程 1：0℃で 13-1（9.5 g、56 mmol）の AcOH（100 mL）における溶液中にアクリル酸（8.09 g、112 mmol）および H_2SO_4 （55 mg、0.56 mmol、30 μ L）を添加した。得られた溶液を 100℃で 16 時間攪拌した。その後冷却して濃縮した。残留物の pH を 6 まで調整し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）精製し、13-2 が得られた。

【0260】

30

工程 2： N_2 で P_2O_5 （14.71 g、104 mmol）をメタンスルホン酸（100 mL）中に添加した。溶液を 80℃で 1 時間攪拌し、その後混合物を冷却し、その後 13-2（5 g、20.7 mmol）を添加した。反応混合物を 55℃で 16 時間攪拌した。0℃まで冷却した後、1 M NaOH を加入して pH＝6 まで調整し、そしてジクロロメタンで溶液を抽出した。合併された有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）精製し、13-3 が得られた。

【0261】

40

工程 3： N_2 で 13-3（1.2 g、5.38 mmol）の DMF（60 mL）における溶液中に K_2CO_3 （3.71 g、26.88 mmol）および MeI（7.64 g、53.8 mmol）を添加した。溶液を 55℃で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、 H_2O を加入し、そして酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）精製し、13-4 が得られた。

【0262】

工程 4：13-4（600 mg、2.53 mmol）の THF（10 mL）における溶液を N_2 で 3 回パージし、 $-70^\circ C$ まで冷却し、そして LiHMDS（1.27 g、7.59 mmol）で処理した。混合物を $-70^\circ C$ で 1 時間攪拌し、その後ゆっくり TBSOTf（1.34 g、5.06 mmol）を添加した。反応混合物を $-70^\circ C$ で 30 分間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮し、13-5 が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0263】

50

工程 5：13-5（800 mg、2.28 mmol）のジクロロメタン（10 mL）に

における溶液中にmCPBA (786 mg, 4.55 mmol) を添加し、そして混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、そして反応混合物をジクロロメタンで抽出した。合併された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)精製し、13-6が得られた。

【0264】

工程6: 13-6 (370 mg, 1.01 mmol) のMeOH (10 mL) における溶液中にN₂H₄ (32.26 mg, 1.01 mmol) を添加し、そして混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)精製し、13-7が得られた。

10

【0265】

工程7: 13-7 (300 mg, 0.86 mmol) のDMF (10 mL) における溶液を0℃まで冷却し、その後NaH (41 mg, 1.72 mmol) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌した。その後SEMCl (172 mg, 1.03 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、水を加入し、そして反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)精製し、13-8が得られた。

【0266】

工程8: 13-8 (280 mg, 0.58 mmol) のTHF (10 mL) における溶液中にTBAF (16 mg, 0.58 mmol) を添加し、そして混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)精製し、13-9が得られた。

20

【0267】

工程9: 13-9 (80 mg, 0.22 mmol) のDMF (5 mL) における溶液を0℃まで冷却し、そしてNaH (11 mg, 0.44 mmol) で処理した。混合物を室温で30分間攪拌し、その後1-7 (68 mg, 0.22 mmol) を添加した。室温で16時間攪拌した後、水を添加して反応をクエンチングした。酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。分取型TLCにより(ジクロロメタン/メタノール=30/1)残留物を精製して、13-10が得られた。

30

【0268】

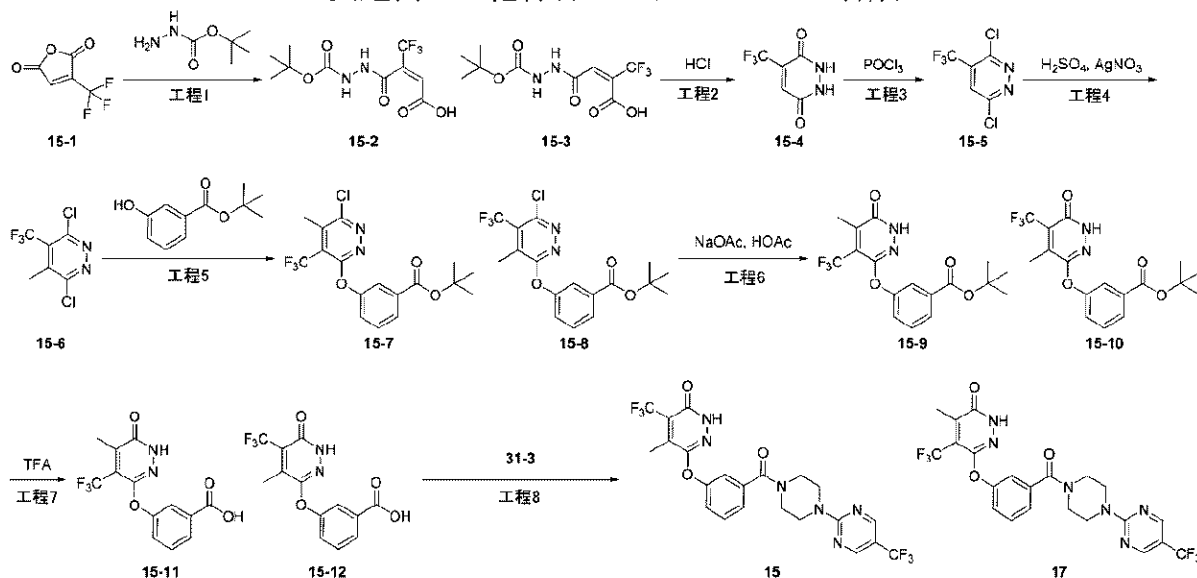
工程10: 13-10 (50 mg, 0.078 mmol) のジクロロメタン (1 mL) における溶液中にTFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、そして濃縮した。粗生成物を3 mL のTHF中に溶解した。アンモニア水を加入し混合物をpH=8まで調整した。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、そして分取型HPLCにより残留物を精製して(アセトニトリルと水中の0.1% FA、5% から95%) およびSFC (カラム: REGIS (S, S) WHEELK-O1、MeOH (+0.1% 7.0 mol/L アンモニアのMeOH溶液) / CO₂=50/50)、13 (ピーク1、9 mg) および14 (ピーク2、4 mg) が得られた。13のSFC分析: 99.70% ee; 保持時間: 1.92分間; カラム: REGIS (S, S) WHEELK-O1、MeOH (0.1% DEA) のCO₂溶液、40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺=508.3; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): δ 8.58 (d, J=0.6 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=12.1, 2.3 Hz, 1H), 4.53 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J=32.5, 14.2 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 5H), 3.69-3.43 (m, 5H), 3.10 (s, 3H)。14のSFC分析: 97.24% ee; 保持時間: 2.29分間; カラム: REGIS (S, S) WHEELK-O1、MeOH (0.1% DEA) のCO₂

40

50

溶液、40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min。LC-MS：(ES, m/z)：[M+H]⁺=508.3；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)：δ 8.58 (s, 2H), 7.14 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=12.1, 2.3 Hz, 1H), 4.53 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J=32.5, 14.2 Hz, 2H), 3.90–3.79 (m, 5H), 3.59 (ddd, J=51.4, 23.4, 2.1 Hz, 5H), 3.10 (s, 3H)。

実施例8：化合物15および17の合成



【0269】

工程1：0℃で15-1 (25 g、0.15 mol) のエチルエーテル (470 mL) における溶液中に *tert*-ブチルオキシカルボニルヒドラジド (20 g、0.15 mol) のエチルエーテル (470 mL) における溶液を滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧で蒸発させ、15-2および15-3の混合物が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0270】

工程2：15-2および15-3の混合物 (粗品、0.15 mol) の1.25 M HCl/MeOH溶液 (340 mL、0.43 mol) における溶液を50℃で3時間攪拌した。濃縮した後、残留物に水 (150 mL) を添加し、そして得られたスラリーを濾過した。濾過ケーキを真空中で乾燥し、15-4が得られた。

【0271】

工程3：15-4 (5 g、27.78 mmol) の塩化ホスホリル (50 mL) 溶液をマイクロ波条件で120℃で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧で蒸発させ、そして粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/メチル *tert*-ブチルエーテル=3/1) 精製し、15-5が得られた。

【0272】

工程4：窒素ガスで、濃H₂SO₄ (426 mg、4.30 mmol) の水 (27 mL) における溶液中に15-5 (1.85 g、8.52 mmol)、AgNO₃ (290 mg、1.70 mmol) およびHOAc (565 mg、9.42 mmol) を添加した。反応混合物を55℃まで加熱し、そして1時間内に (NH₄)₂S₂O₈ (2.91 g、12.76 mmol) の水 (9 mL) における溶液を滴下した。得られた混合物を55℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、希アンモニア水溶液でpH=7まで中和し、そしてメチル *tert*-ブチルエーテルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥

し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／メチル *tert*-ブチルエーテル＝3／1）、15－6が得られた。

【0273】

工程5：15－6（770mg、3.41mmol）、3-ヒドロキシ安息香酸 *tert*-ブチル（794mg、4.09mmol）および K_2CO_3 （940mg、6.81mmol）のDMF（7mL）における混合物を40℃で3時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液（100mL）でクエンチングした後、酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと0.05% TFA水溶液：5%から95%）残留物を精製して、15－7および15－8の混合物が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

10

【0274】

工程6：15－7および15－8（988mg、2.55mmol）および $NaOAc$ （418mg、5.10mmol）の $HOAc$ （10mL）における混合物を120℃で4時間攪拌した。混合物を冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、15－9および15－10の混合物が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0275】

工程7：15－9および15－10（粗品、2.54mmol）のTFA（10mL）における混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮して逆相HPLCにより（アセトニトリル、0.05% TFA含有の水溶液、5%から95%）残留物を精製して、15－11および15－12の混合物が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

20

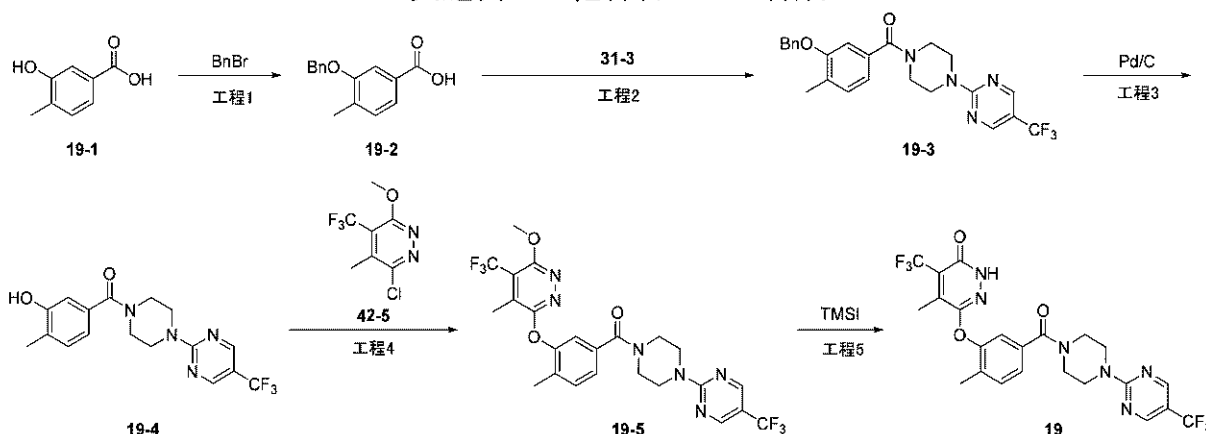
【0276】

工程8：窒素ガスで、15－11および15－12（730mg、2.17mmol）、31－3（582mg、2.17mmol）およびDIPEA（840mg、6.51mmol）のDMF（14mL）における混合物に0℃で数回分けてHATU（618mg、1.63mmol）を添加した。得られた混合物を当該温度で1.5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型HPLCにより（アセトニトリル、0.05% TFA含有の水溶液、5%から95%）およびSFC（カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）OZ、MeOH（+0.1% 7.0MアンモニアのMeOH溶液）／ CO_2 ）残留物を精製して、15（51.5mg）および17（221.4mg）が提供された。15、LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝529.2。¹H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ，ppm）： δ 11.28（s，1H），8.50（s，2H），7.49（t，J＝7.9Hz，1H），7.33（d，J＝7.6Hz，1H），7.26－7.24（m，1H），7.23－7.19（m，1H），4.10－3.75（m，6H），3.70－3.45（m，2H），2.53－2.50（m，3H）。17、LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝529.2。¹H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ，ppm）： δ 8.50（s，2H），7.46（t，J＝7.9Hz，1H），7.31（d，J＝7.6Hz，1H），7.27－7.26（m，1H），7.25－7.21（m，1H），4.05－3.70（m，6H），3.65－3.40（m，2H），2.45（d，J＝3.2Hz，3H）。

30

40

実施例 9：化合物 19 の合成



10

20

30

40

50

【0277】

工程 1：19-1 (10.0 g、65.7 mmol) の DMF (100 mL) における懸濁液中に BnBr (23.6 g、138.0 mmol) および K_2CO_3 (36.3 g、262.8 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、そして酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして真空で濃縮した。粗残留物を MeOH (50 mL) および水 (50 mL) 中に溶解し、NaOH (8.1 g、203.7 mmol、3.1 当量) を添加し、その後室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して MeOH を除去した。3N HCl で水層を pH 2-3 まで調整し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮し、19-2 が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0278】

工程 2：19-2 (1.0 g、4.1 mmol) および 31-3 (1.6 g、5.4 mmol) の DMF (10 mL) における溶液中に HOBt (670 mg、5.0 mmol)、EDCI (950 mg、5.0 mmol) および TEA (1.5 g、14.9 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/メチル tert-ブチルエーテル = 3/1) 精製し、19-3 が得られた。

【0279】

工程 3：19-3 (1.5 g、3.3 mmol) の EtOH (30 mL) における溶液に Pd/C (150 mg、10% w/w) を添加した。混合物を H_2 雰囲気中で室温で 4 時間攪拌し、珪藻土パッドで濾過し、そして酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、19-4 が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0280】

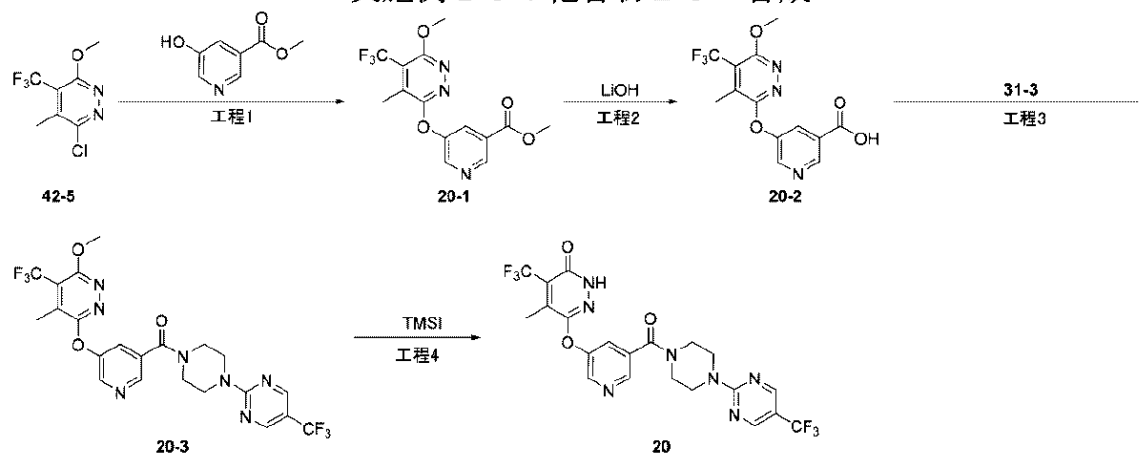
工程 4： N_2 で 19-4 (194 mg、0.53 mmol) および 42-5 (100 mg、0.44 mmol) のジオキサン (5 mL) における混合物中に $Pd_2(dba)_3$ (81 mg、0.09 mmol)、 $Me_4tBuXphos$ (52 mg、0.18 mmol) および Cs_2CO_3 (288 mg、0.88 mmol) を添加した。混合物を 95℃ で 3 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 8/1) 精製し、19-5 が得られた。

【0281】

工程 5：19-5 (60 mg、0.11 mmol) の MeCN (3 mL) における溶液に TMSI (43 mg、0.22 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型 HPLC により（アセトニトリル、含 0.1% TFA の水溶液、40% から 65%）残留物を精製して、19 が得られた。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 543.0$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 4.02–3.97 (m, 4H), 3.83–3.81 (m, 2H), 3.60–3.57 (m, 2H), 2.57–2.55 (m, 3H), 2.27 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -60.66 (3F), -62.67 (3F)。

実施例 10：化合物 20 の合成



10

20

【0282】

工程 1：42-5 (290 mg、1.28 mmol) および 5-ヒドロキシニコチン酸メチル (235 mg、1.54 mmol) のジオキサン (3 mL) における溶液中に $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (117 mg、0.13 mmol)、 $\text{Me}_4\text{t-BuXPhos}$ (123 mg、0.26 mmol) および Cs_2CO_3 (834 mg、2.56 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素ガスで 10 分間脱ガスし、その後 90℃ で 3.5 時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮し、そして残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル = 5 / 1）精製し、20-1 が得られた。

30

【0283】

工程 2：20-1 (200 mg、0.58 mmol) のメタノール (3 mL) および水 (3 mL) における溶液中に LiOH (73 mg, 1.75 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間撹拌し、1 N HCl で $\text{pH} = 6$ まで酸化し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテルから酢酸エチル）精製し、20-2 が得られた。

【0284】

工程 3：20-2 (110 mg、0.33 mmol) の DMF (3 mL) における溶液中に DIPEA (0.17 mL、1.00 mmol)、 HATU (140 mg、0.37 mmol) および 31-3 (99 mg、0.37 mmol) を添加した。反応混合物を室温でさらに 30 分間撹拌した。逆相 HPLC により（アセトニトリルと水中の 0.05% TFA、5% から 95%）混合物を精製して、20-3 が得られた。

40

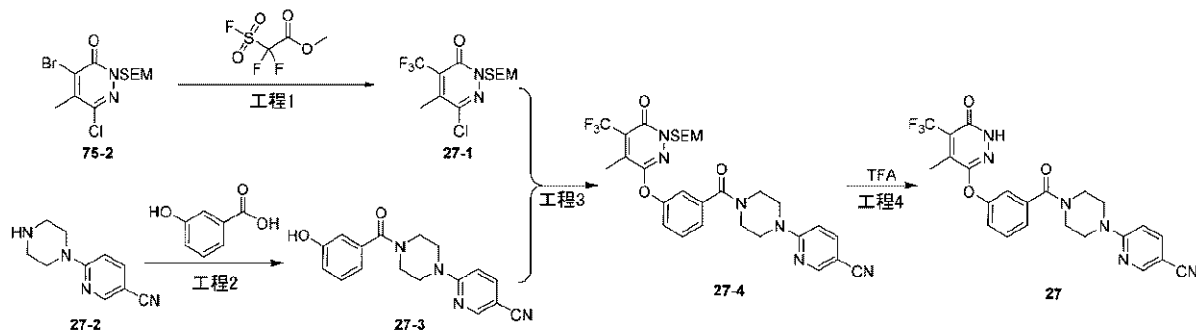
【0285】

工程 4：20-3 (80 mg、0.15 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液中に TMSI (88 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃ で 1.5 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型 HPLC により（アセトニトリル、0.05% TFA 含有の水溶液：5% から 52%）残留物を精製して、0.52 当量の T

50

FA 塩としての 20 が得られた。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 530.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.76 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.92–3.89 (m, 4H), 3.74–3.65 (m, 2H), 3.50–3.42 (m, 2H), 2.41 (t, $J=2.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -58.49, -59.34。

実施例 11：化合物 27 の合成



10

【0286】

工程 1：実施例 14 において化合物 36-3 を合成するプロセスに従って、化合物 75-2 から化合物 27-1 を製造した。

【0287】

工程 2：3-ヒドロキシ安息香酸 (300 mg、2.17 mmol) および 27-2 (409 mg、2.17 mmol) のジクロロメタン (10 mL) における溶液中に DIEA (281 mg、2.17 mmol、378 μ L) を添加し、その後 HATU (819 mg、2.17 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を添加し、そして混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)、27-3 が得られた。

30

【0288】

工程 3：27-3 (270 mg、0.88 mmol) および 27-1 (300 mg、0.88 mmol) のトルエン (10 mL) における溶液中に RockPhos (4.10 mg、0.88 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (8.0 mg、0.88 mmol) および K_3PO_4 (186 mg、0.88 mmol) を添加した。混合物を N_2 で 3 回パージし、その後 100°C で一晩攪拌した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)、27-4 が得られた。

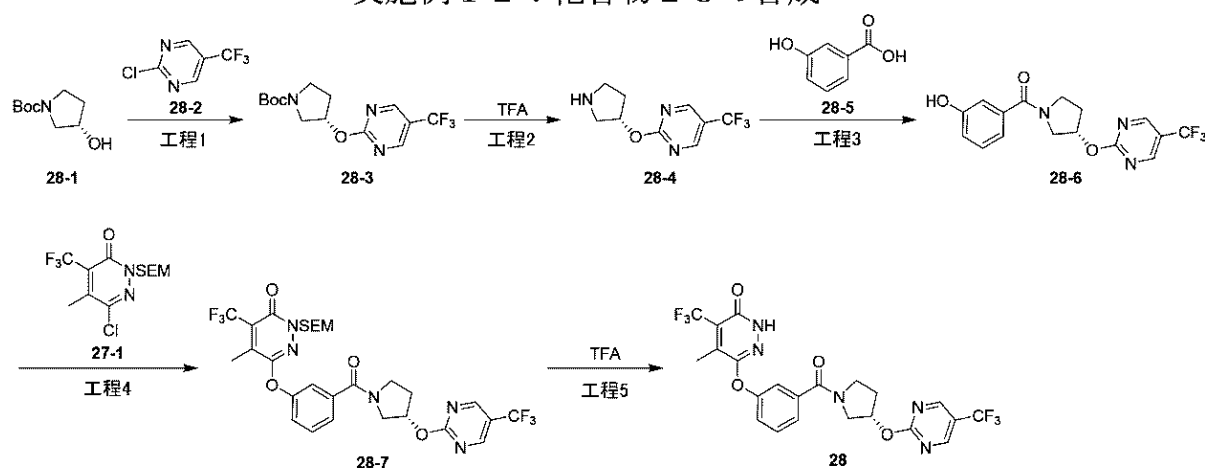
【0289】

工程 4：27-4 (40 mg、0.065 mmol) のジクロロメタン (1 mL) における溶液中に TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を THF (1 mL) 中に溶解してアンモニア (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌して濃縮した。分取型 HPLC により (アセトニトリル、含 0.1% FA の水溶液、5% から 95%) 粗生成物を精製して、27 が得られた。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 485.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.42 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41–7.27 (m, 3H), 6.88 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.96–3.52 (m, 8H), 2.52 (s, 3H)。

40

50

実施例 12：化合物 28 の合成



10

20

30

40

50

【0290】

工程 1：0℃で 28-1（700mg、3.74mmol）の DMF（10mL）における溶液に NaH（オイル中 60%、180mg、7.48mmol、60%）を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、その後 28-2（682mg、3.74mmol）の 1mL の DMF における溶液を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）精製し、28-3 が得られた。

【0291】

工程 2：28-3（300mg、0.9mmol）のジクロロメタン／TFA（6mL、2／1）における溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、28-4 が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0292】

工程 3：28-4（150mg、0.64mmol）および 28-5（107mg、0.77mmol）のジクロロメタン（5mL）における溶液に DIEA（416mg、3.22mmol、560.20μL）および HATU（364mg、0.97mmol）を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、H₂O でクエンチングし、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型 HPLC により（アセトニトリルと水中の 0.1% FA：5% から 95%）残留物を精製して、28-6 が提供された。

【0293】

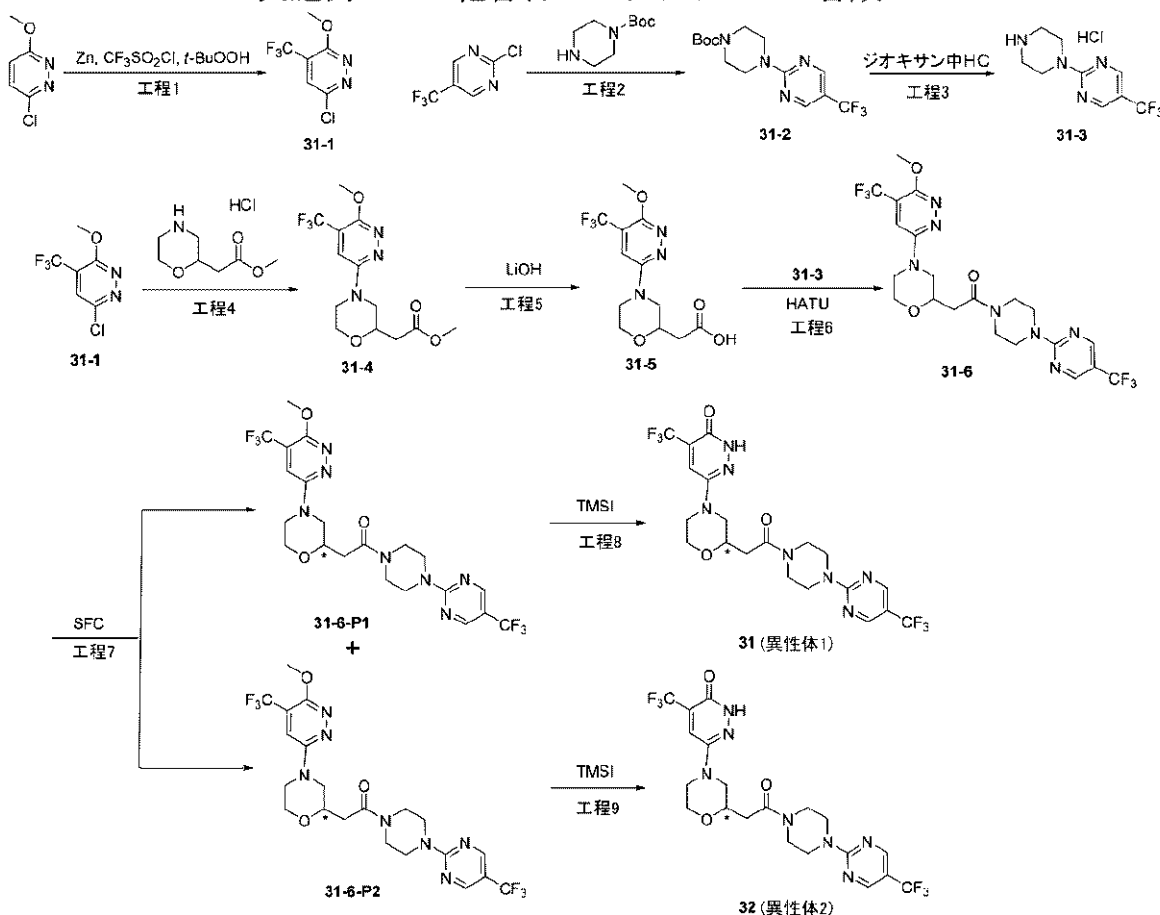
工程 4：28-6（100mg、0.28mmol）および 27-1（116mg、0.34mmol）のトルエン（5mL）における溶液に RockPhos（13mg、0.028mmol）、Pd₂(dba)₃（52mg、0.057mmol）および K₃PO₄（120mg、0.057mmol）を添加した。混合物を 100℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、H₂O で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）精製し、28-7 が得られた。

【0294】

工程 5：28-7（20mg、0.03mmol）のジクロロメタン／TFA（4mL、1／1）における溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物を THF／H₂O（4mL、1／1）中に溶解し、そして LiOH（3.6mg、0.015mmol）で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後分取型 HPLC により（アセト

ニトリルと水中の0.1% FA : 5%から95%)混合物を精製して、28が提供された。LC-MS : (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 530.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : δ 8.91 (d, J = 23.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.37 (m, 3H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.00 – 5.55 (m, 1H), 4.09 – 3.56 (m, 4H), 2.64 – 2.46 (m, 3H), 2.43 – 2.25 (m, 2H)。

実施例 13 : 化合物 31 および 32 の合成



【0295】

工程 1 : N₂、5 – 10℃で、急激的に攪拌しながら、Zn (600目、117 g、1.8 mol) の H₂O (200 mL) における懸濁液中に CF₃SO₂Cl (50.5 g、0.30 mol) を滴下した。反応混合物を室温まで加温して、さらに2時間攪拌し、その後それを濾過し、そして H₂O (150 mL) で濾過ケーキを洗浄した。5 – 10℃、N₂で合併されたる液を 3-クロロ-6-メトキシピリダジン (10.8 g、75.0 mmol) のパーフルオロヘキサン (150 mL) 溶液中に滴下した。その後 5 – 10℃、N₂で tert-ブチルヒドロペルオキシド (70%水溶液、48.5 g、376.8 mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌した。メチル tert-ブチルエーテルで混合物を抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1)、31-1 が得られた。

【0296】

工程 2 : 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジンの NMP (160 mL) における溶液中にピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (20.4 g、109.6 mmol) および K₂CO₃ (30.3 g、219.2 mmol) を添加した。混合物

10

20

30

40

50

を 80℃で 15 時間攪拌した。混合物を H₂O 中に傾倒した。濾過により形成された沈殿を回収し、水で洗浄し、乾燥し、31-2 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0297】

工程 3：室温で 31-2 (28.4 g、88.5 mmol) のジクロロメタン (284 mL) における溶液中にジオキサン (119.8 mL、ジオキサン中 4 M、479.0 mmol) における HCl を滴下した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。濾過により形成された沈殿を回収し、ジクロロメタンで洗浄し、そして真空中で乾燥し、31-3 が得られた。

【0298】

工程 4：31-1 (120 mg、0.56 mmol) のエタノール (2 mL) における溶液中に 2- (モルホリン-2-イル) 酢酸メチル塩酸塩 (221 mg、1.12 mmol) および炭酸カリウム (310 mg、2.24 mmol) を添加した。反応混合物を密封管中に 100℃で 16 時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで抽出し、そして水で洗浄した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、31-4 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0299】

工程 5：31-4 (400 mg、1.2 mmol) のメタノール／水 (6 mL／6 mL) における溶液に水酸化リチウム-水和物 (150 mg、3.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して分取型 HPLC により精製し (アセトニトリルと水中の 0.05% TFA：5% から 50%)、31-5 が提供された。

【0300】

工程 6：31-5 (30 mg、0.09 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) における溶液中に 31-3 (25 mg、0.09 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (35 mg、0.27 mmol) および HATU (34 mg、0.09 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、そして水で洗浄した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル／酢酸エチル = 1／2) 精製し、31-6 が得られた。

【0301】

工程 7：SFC により (カラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IC、MeOH (+0.1% 7.0 M アンモニアの MeOH 溶液)／CO₂) 化合物 31-6 を精製してそれぞれ 31-6-P1 (10 mg) および 31-6-P2 (13 mg) が得られた。31-6-P1：SFC 分析：>99% ee；保持時間：1.00 分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IC、EtOH (0.1% DEA) の CO₂ 溶液；圧力：100 bar；流速：1.0 mL/min。31-6-P2：SFC 分析：>99% ee；保持時間：1.53 分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IC、EtOH (0.1% DEA) の CO₂ 溶液；圧力：100 bar；流速：1.0 mL/min。

【0302】

工程 8：31-6-P1 (10 mg、0.019 mmol) のアセトニトリル (2 mL) における溶液中にヨードトリメチルシラン (8 mg、0.038 mmol) を添加した。混合物を 70℃で 3 時間攪拌した。分取型 HPLC により (アセトニトリルと 0.05% TFA の水溶液：5% から 50%) 混合物を精製して、0.9 当量の TFA 塩としての 31 が得られた。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 522.3；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 7H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 5H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -59.32 (3F), -65.77 (3F)。

10

20

30

40

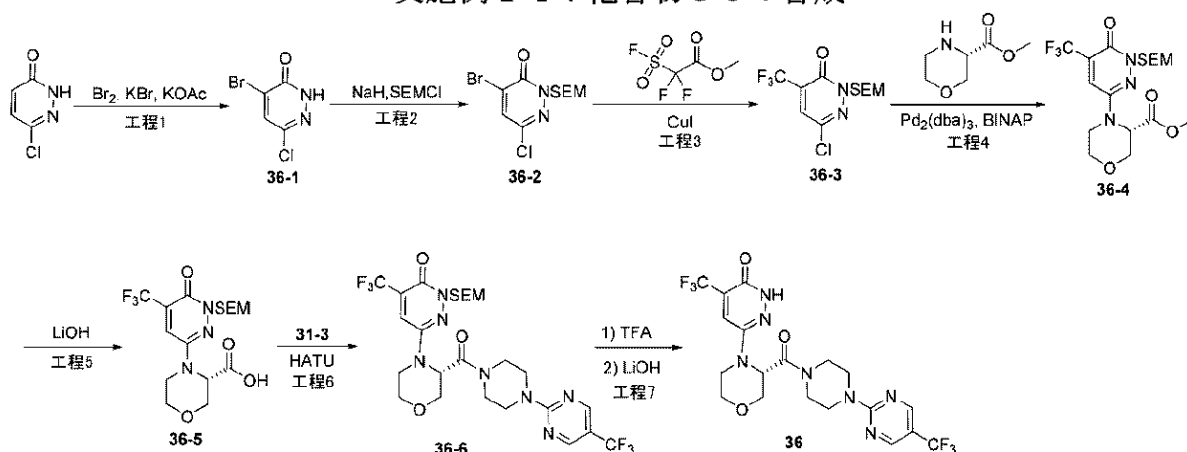
50

【0303】

工程9：31-6-P2（11mg、0.02mmol）のアセトニトリル（2mL）における溶液中にヨードトリメチルシラン（8mg、0.04mmol）を添加した。混合物を70℃で3時間撹拌した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと0.05% TFAの水溶液：5%から50%）混合物を精製して、1.8当量のTFA塩としての32が得られた。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺=522.3；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 12.76（s，1H），8.72（s，2H），7.92（s，1H），3.88-3.79（m，7H），3.68-3.64（m，1H），3.58-3.53（m，5H），2.79-2.66（m，2H），2.56-2.51（m，2H）。¹⁹F NMR（376MHz，DMSO-d₆）：δ -59.32（3F），-65.77（3F）。

10

実施例14：化合物36の合成



20

【0304】

工程1：6-クロロピリダジン-3（2H）-オン（4.0g、30.5mmol）の水（50mL）における溶液中に臭化カリウム（10.9g、91.6mmol）、酢酸カリウム（4.5g、45.8mmol）およびブromo（14.3g、91.6mmol）を添加した。混合物を100℃で2時間撹拌した。混合物を室温まで冷却して濾過した。濾過ケーキを亜硫酸ナトリウム（7.66g、60.7mmol）の水（400mL）における溶液および水（300mL）で洗浄した。濾過ケーキを乾燥し、36-1が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

30

【0305】

工程2：0℃で36-1（3.4g、16.3mmol）のジメチルホルムアミド（80mL）における溶液中に水素化ナトリウム（1.3g、32.6mmol、オイル中60%）を添加した。混合物を0℃で30分間撹拌した。2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（5.4g、32.6mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）精製し、36-2が得られた。

40

【0306】

工程3：36-2（3.2g、9.4mmol）のジメチルホルムアミド（100mL）における溶液中に2，2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸メチル（5.4g、28.2mmol）およびヨウ素酸銅（I）（1.8g、9.4mmol）を添加した。反応混合物を窒素ガスで100℃で2時間撹拌した。混合物を冷却し、濾過し、酢酸エチルで抽出し、そして水で洗浄した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／

50

酢酸エチル＝10／1）精製し、36－3が得られた。

【0307】

工程4：36－3（180mg、0.55mmol）のジオキサン（2mL）における溶液中に（S）－モルホリン－3－カルボン酸メチル（120mg、0.82mmol）、炭酸セシウム（360mg、1.1mmol）、トリ（ジベンザルアセトン）ジパラジウム（0）（55mg、0.06mmol）および（±）－2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフチル（62mg、0.1mmol）を添加した。反応を密封管中に120℃で16時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）精製し、36－4が得られた。

10

【0308】

工程5：36－4（140mg、0.34mmol）のメタノール／水（5mL／5mL）における溶液に水酸化リチウム－水和物（42mg、1mmol）を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を1M HClでクエンチングしてpHを5まで調整し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を濃縮し、36－5が得られ、精製せずにそのまま次の工程に用いた。

【0309】

工程6：36－5（120mg、0.28mmol）のN，N－ジメチルホルムアミド（6mL）における溶液中に31－3（76mg、0.28mmol）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（110mg、0.85mmol）およびHATU（108mg、0.28mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、そして水で洗浄した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝1／2）精製し、36－6が得られた。

20

【0310】

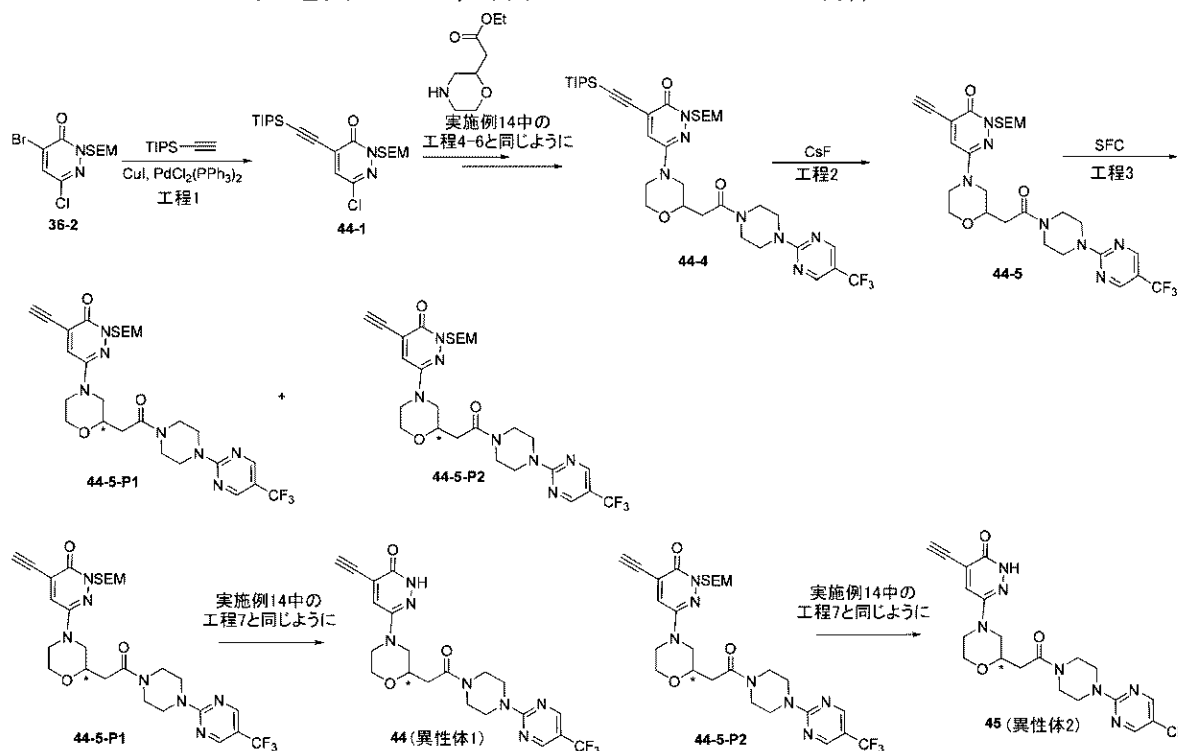
工程7：36－6（60mg、0.12mmol）のジクロロメタン（4mL）における溶液中にトリフルオロ酢酸（1mL）を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を濃縮した。残留物をメタノール／水（1mL／0.5mL）中に溶解し、水酸化リチウム－水和物（15mg、0.36mmol）を添加した。反応を室温で1時間撹拌した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.05％TFA：5％から50％）混合物を精製して、0.4当量のTFA塩としての36が得られた。LCMS（ESI，m/z）：[M+Na]⁺＝530.2；¹H NMR（400MHz，DMSO－d₆）：δ 12.81（s，1H），8.74（s，2H），7.92（s，1H），4.83（s，1H），4.15－4.11（m，2H），3.97－3.81（m，3H），3.79－3.69（m，4H），3.62－3.58（m，3H），3.42－3.38（m，1H），3.23－3.13（m，1H）。¹⁹F NMR（376MHz，DMSO－d₆）δ -59.31（3F），-65.81（3F）。

30

40

50

実施例 15：化合物 44 および 45 の合成



10

20

【0311】

工程 1：36-2、エチニルトリイソプロピルシラン（2.42 g、13.25 mmol）、CuI（841 mg、4.42 mmol）および Pd(PPh₃)₂Cl₂（1.24 g、1.77 mmol）の DMF（5 mL）および TEA（50 mL）における混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水中に傾倒した。酢酸エチルで得られた溶液を抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）精製し、44-1 が得られた。

30

【0312】

実施例 14 において化合物 36-6 を合成するプロセスに従って、化合物 44-1 から化合物 44-4 を製造した。

【0313】

工程 2：44-4（160 mg、0.2 mmol）および CsF（138 mg、2.1 mmol）の DMF（10 mL）における混合物を室温で 2 時間攪拌した。逆相 HPLC により（アセトニトリルと水中の 0.1% FA：5% から 95%）混合物を精製して、44-5 が提供された。

40

【0314】

工程 3：SFC により（カラム：REGIS（S，S）WHEELK-O1、MeOH（+0.1% 7.0 mmol/L アンモニアの MeOH 溶液）／CO₂＝50／50）44-5（150 mg）を精製してそれぞれ 44-5-P1（45 mg）および 44-5-P2（65 mg）が得られた。44-5-P1：SFC 分析：98.12% ee；保持時間：2.32 分間；カラム：REGIS（S，S）WHEELK-O1、MeOH（0.1% DEA）の CO₂ 溶液、40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min。44-5-P2：SFC 分析：97.56% ee；保持時間：2.95 分間；カラム：REGIS（S，S）WHEELK-O1、MeOH（0.1% DEA）の CO₂ 溶液、40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min。

50

【0315】

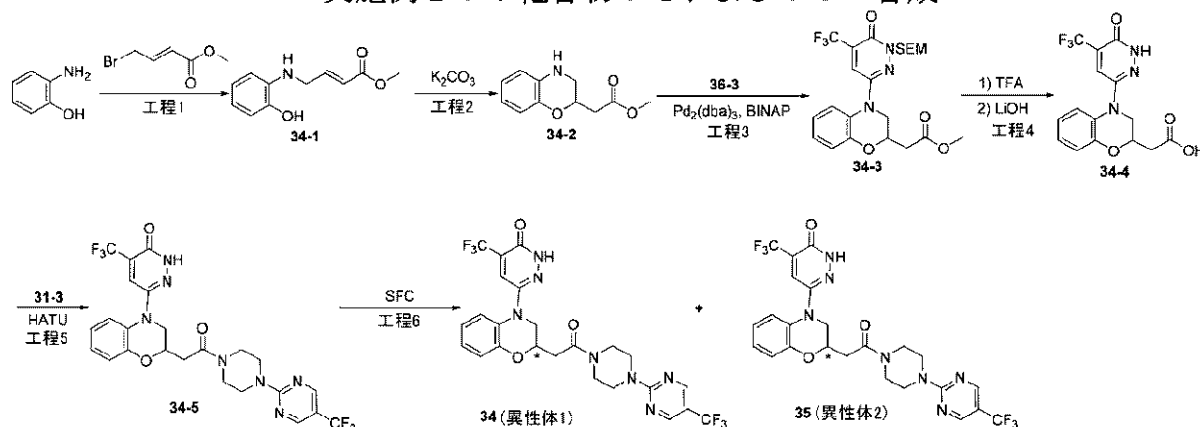
実施例14において化合物36を合成するプロセスに従って、化合物44-5-P1から化合物44を製造した。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 478.2$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4): δ 8.59 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.06-3.61 (m, 13H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 2H)。

【0316】

実施例14において化合物36を合成するプロセスに従って、化合物44-5-P2から化合物45を製造した。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 478.2$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4): δ 8.59 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.03-3.63 (m, 13H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H)。

10

実施例16：化合物34および35の合成



20

【0317】

工程1：2-アミノフェノール (1.1 g、10.1 mmol) の MeOH (10 mL) における溶液中に $NaHCO_3$ (1.0 g、12.1 mmol) を添加した。その後 (E)-4-ブロモブター-2-エン酸メチル (1.8 g、10.1 mmol) を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濾過して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) 粗生成物を精製して、34-1が得られた。

30

【0318】

工程2：34-1 (1.5 g、7.24 mmol) の MeOH (5 mL) における溶液中に K_2CO_3 (100 mg、0.72 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、そして水で洗浄した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。逆相 HPLC により (アセトニトリルと水中の 0.1% FA : 5% から 50%) 残留物を精製して、34-2が提供された。

【0319】

工程3：34-2 (473 mg、2.28 mmol) および 36-3 (500 mg、1.52 mmol) のジオキサン (10 mL) における溶液中に $Pd_2(dba)_3$ (139 mg、0.15 mmol)、BINAP (190 mg、0.30 mmol)、 Cs_2CO_3 (546 mg、1.67 mmol) を添加した。その後、混合物を N_2 で 120°C で一晩攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。逆相 HPLC により (アセトニトリルと水中の 0.1% FA : 5% から 95%) 残留物を精製して、34-3が提供された。

40

【0320】

工程4：34-3 (200 mg、0.4 mmol) のジクロロメタン/TFA (3 mL

50

／1 mL)における溶液に、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をMeOH／H₂O (2 mL／2 mL)中に溶解した。添加LiOH (48 mg、2.00 mmol)。混合物を室温で1時間攪拌した。逆相HPLCにより(アセトニトリルと水中の0.1%FA：5%から95%)混合物を精製して、34-4が提供された。

【0321】

工程5：34-4 (100 mg、0.28 mmol)および31-3 (65 mg、0.28 mmol)のDMF (2 mL)における溶液にDIEA (182 mg, 1.41 mmol)およびHATU (159 mg, 0.42 mmol)を添加した。その後混合物を室温で1時間攪拌した。分取型HPLCにより(アセトニトリルと水中の0.1%FA：5%から95%)残留物を精製して、34-5が提供された。

10

【0322】

工程6：SFCにより(カラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ、MeOH (+0.1%7.0 mol/LアンモニアのMeOH溶液)／CO₂=70／30)化合物34-5 (60 mg)を精製してそれぞれ34 (10.2 mg)および35 (9.5 mg)が得られた。34：SFC分析：>99% ee；保持時間：3.38分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ、MeOH (0.1%DEA)のCO₂溶液、5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺=570.3；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)：δ 8.59 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.01-6.84 (m, 4H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 4H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H)。35：SFC分析：98.58% ee；保持時間：3.81分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ、MeOH (0.1%DEA)のCO₂溶液、5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺=570.3；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)：δ 8.59 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.99-6.86 (m, 4H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.03-3.85 (m, 4H), 3.79-3.62 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H)。

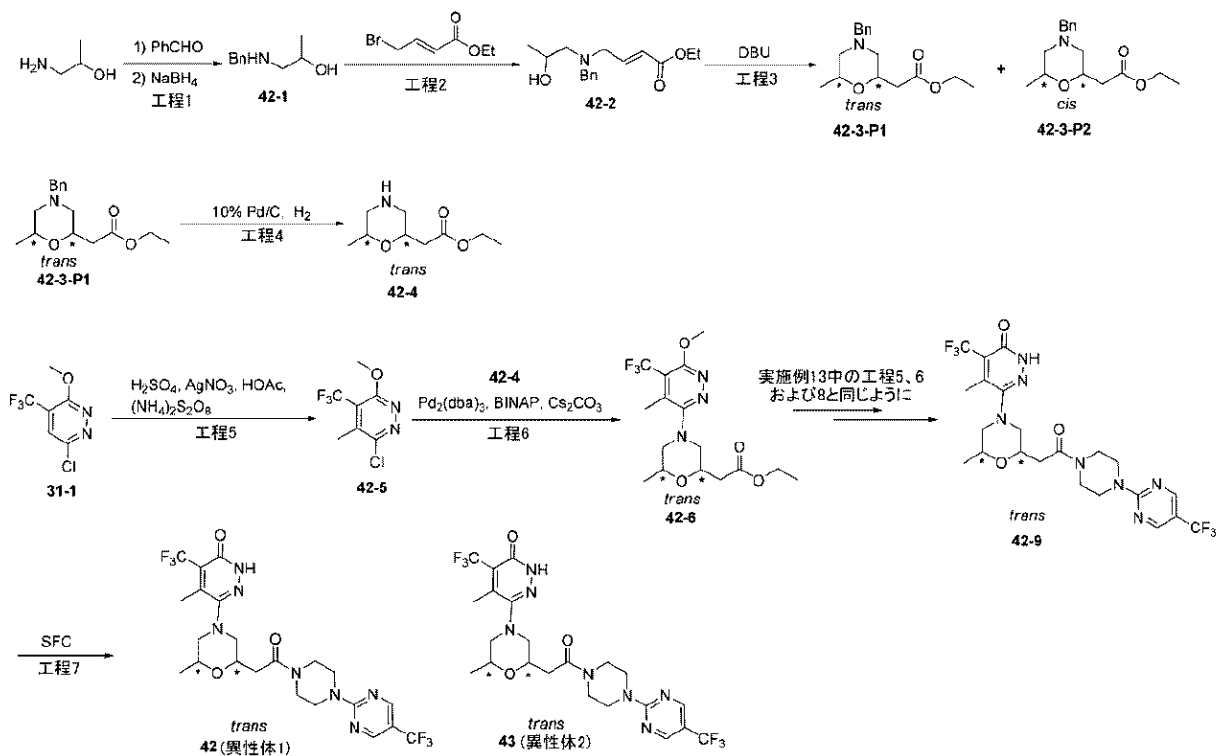
20

30

40

50

実施例 17：化合物 42 および 43 の合成



【0323】

工程 1：ベンズアルデヒド（7 g、66 mmol）および 1-アミノプロパン-2-オール（5 g、67 mmol）の EtOH（330 mL）における混合物を還流温度で 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、氷水浴で数回分けて NaBH₄（3.8 g、100.45 mmol）を加入し、そして得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。水で反応をクエンチングした。ジクロロメタンで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）精製し、42-1 が得られた。

【0324】

工程 2：42-1（5.74 g、34.74 mmol）および TEA（7 g、69.18 mmol）のジクロロメタン（115 mL）における溶液に（E）-4-ブロモブター-2-エン酸エチル（6.2 g、34.64 mmol）を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。別の TEA（3.5 g、34.65 mmol）および（E）-4-ブロモブター-2-エン酸エチル（3.1 g、17.32 mmol）を添加し、得られた混合物を 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）精製し、42-2 が得られた。

【0325】

工程 3：42-2（2.99 g、11.35 mmol）のトルエン（60 mL）における溶液に DBU（1.73 g、11.36 mmol）を添加した。反応混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）精製し、42-3-P1（極性が小さい区分）および 42-3-P2（極性が大きい区分）が得られた。

【0326】

工程 4：42-3-P1（2.8 g、10.10 mmol）および 10% 湿潤パラジウム炭素（1.25 g）の EtOH（150 mL）における混合物を 1 気圧、H₂、室温

30

40

50

で16時間攪拌し、その後それを濾過してろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（ジクロロメタン／メタノール＝5／1）精製し、42-4が得られた。

【0327】

工程5：N₂で、将H₂SO₄（98%、5.0g、51mmol）をH₂O（75mL）中に添加し、その後順次に31-1（5.0g、23.5mmol）、AgNO₃（800mg、4.7mmol）およびAcOH（5.0g、83.5mmol）を添加した。混合物を55℃で加熱して0.5時間内に（NH₄）₂S₂O₈（13.5g、59.0mmol）のH₂O（30mL）における溶液を滴下した。得られた混合物を55℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、そしてメチルtert-ブチルエーテルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。逆相HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.05%TFA：5%から95%）残留物を精製して、42-5が提供された。

10

【0328】

工程6：42-5（380mg、1.68mmol）のジオキサン（10mL）における溶液中に42-4（673mg、2.52mmol）、Pd₂(dba)₃（154mg、0.17mmol）、BINAP（210mg、0.34mmol）およびCs₂CO₃（1.1g、3.35mmol）を添加した。得られた混合物をN₂で120℃で4時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。逆相HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.05%TFA：5%から80%）残留物を精製して、42-6が提供された。

20

【0329】

実施例13において化合物31および32を合成するプロセスに従って、化合物42-6から化合物42-9を製造した。

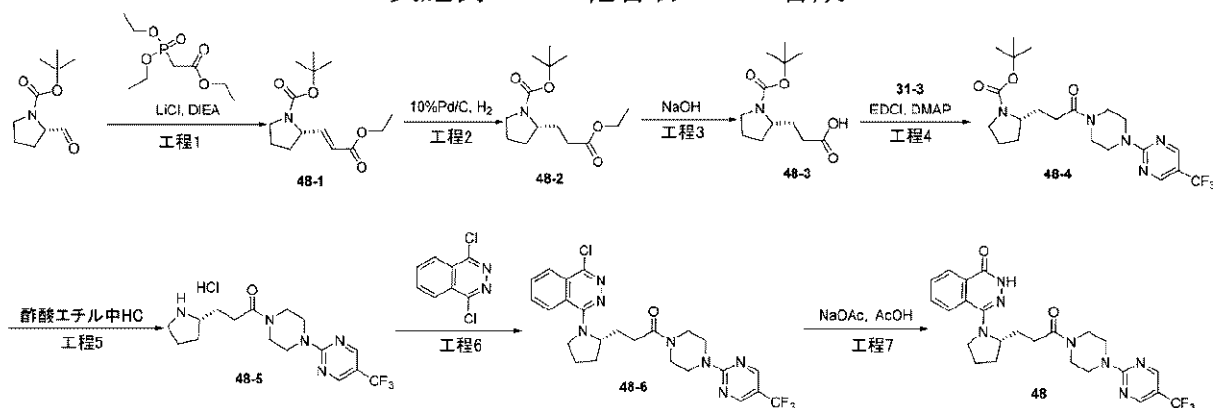
【0330】

工程7：SFCにより（カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ、MeOH（+0.1%7.0mol/LアンモニアのMeOH溶液）／CO₂＝85／15）化合物42-9（65mg）を精製してそれぞれ42（11.9mg）および43（14.7mg）が得られた。42：SFC分析：98.80%ee；保持時間：2.52分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ、MeOH（0.1%DEA）のCO₂溶液、5%から40%；圧力：100bar；流速：1.5mL/min。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝550.0；¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）：δ 8.59（s，2H），4.46-4.42（m，1H），4.20-4.15（m，1H），4.00-3.85（m，4H），3.77-3.63（m，4H），3.13-3.02（m，2H），2.93-2.88（m，3H），2.75-2.68（m，1H），2.49-2.46（m，3H），1.29（d，J＝6.5Hz，3H）。43：SFC分析：90.92%ee；保持時間：2.60分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ、MeOH（0.1%DEA）のCO₂溶液、5%から40%；圧力：100bar；流速：1.5mL/min。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝550.0；¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）：δ 8.59（s，2H），4.48-4.40（m，1H），4.20-4.15（m，1H），4.00-3.85（m，4H），3.78-3.62（m，4H），3.14-3.02（m，2H），2.93-2.88（m，3H），2.75-2.68（m，1H），2.49-2.46（m，3H），1.27（d，J＝6.5Hz，3H）。

30

40

実施例 18：化合物 48 の合成



10

20

30

40

50

【0331】

工程 1：(S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.0 g、10.0 mmol) をアセトニトリル (20 mL) 中に溶解し、その後室温で順次に LiCl (510 mg、12.0 mmol) および DIEA (1.6 g、12.0 mmol) およびホスフィニル酢酸トリエチル (2.7 g、12.0 mmol) を加入した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル／酢酸エチル＝10／1 から 5／1) 精製し、48-1 が得られた。

【0332】

工程 2：48-1 (1.0 g、3.7 mmol) の MeOH (10.0 mL) における溶液に 10% Pd/C (200 mg) を添加した。混合物を H₂、室温で 3 時間攪拌した。混合物を濾過してろ液を濃縮し、が得られた 48-2、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0333】

工程 3：48-2 (800 mg、2.9 mmol) のメタノール／水 (5 mL／2 mL) における溶液中に NaOH (580 mg、14.5 mmol) を添加した。混合物を室温で 5 時間攪拌した。有機溶媒を除去した。得られた水溶液を 1 N HCl で pH＝3 まで酸化し、その後ジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、48-3 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0334】

工程 4：室温で 48-3 (400 mg、1.6 mmol)、31-3 (552 mg、1.8 mmol)、DIEA (620 mg、4.8 mmol) および DMAP (39 mg、0.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) における混合物中に EDCI (368 mg、1.9 mmol) を加入した。その後混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル／酢酸エチル＝20／1) 精製し、48-4 が得られた。

【0335】

工程 5：48-4 (750 mg、1.6 mmol) の HCl の酢酸エチル溶液 (5.5 mL、2 M) における溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗品とメチル tert-ブチルエーテルと一緒に研磨して濾過し、48-5 が得られた。

【0336】

工程 6：室温で 48-5 (400 mg、1.0 mmol) および 1,4-ジクロロジアザナフチレン (438 mg、2.2 mmol) の NMP (5 mL) における溶液中に Cs

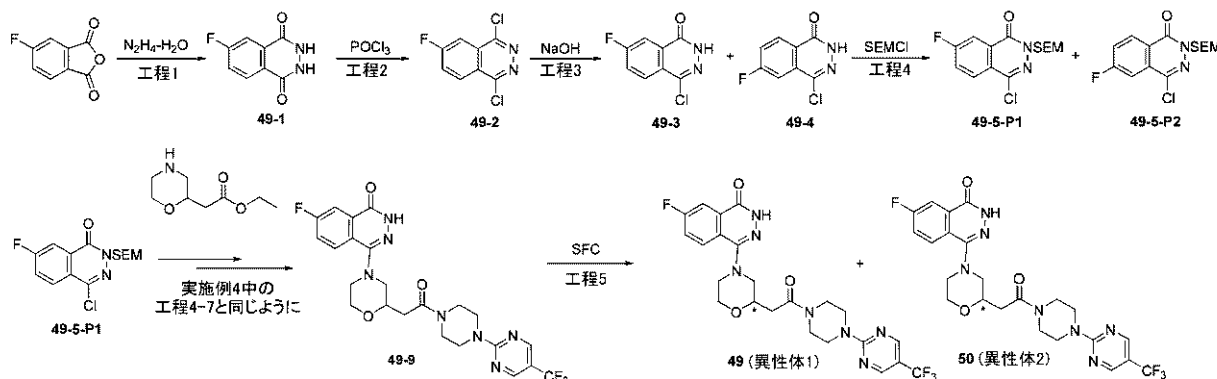
2 CO₃ (2.2 g、6.6 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃で 48 時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) 精製し、48-6 が得られた。
【0337】

工程 7：室温で 48-6 (100 mg、0.2 mmol) および NaOAc (162 mg、2.0 mmol) の DMAc (3 mL) における溶液中に 5 滴の AcOH を添加した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。分取型 HPLC により (アセトニトリルと水中の 0.1% FA : 5% から 95%) 残留物を精製して、48 が提供された。
LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 501.9 ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : δ 8.57 (d, J = 0.4 Hz, 2H), 8.34 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 4H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -62.66 (3F).

10

実施例 19：化合物 49 および 50 の合成

20



30

【0338】

工程 1：5-フルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン (1.8 g、10.84 mmol) の 10% HCl (50 mL) における溶液中に N₂H₄·H₂O (1.04 g、20.8 mmol) を添加した。混合物を 100℃で 24 時間撹拌した。混合物を冷却して、濾過した。濾過ケーキ水で洗浄して乾燥し、49-1 が得られ、精製せずにそのまま次の工程に用いた。

【0339】

工程 2：49-1 (1.8 g、9.99 mmol) の POCl₃ (30 mL) における混合物を 110℃で 3 時間撹拌した。混合物を冷却して、氷水中に傾倒し、その後濾過して濾過ケーキを乾燥し、49-2 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

40

【0340】

工程 3：室温で 49-2 (1.7 g、7.83 mmol) の 5M NaOH (30 mL) における溶液を一晩撹拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキ水で洗浄して乾燥し、49-3 および 49-4 の混合物が得られ、精製せずにそのまま次の工程に用いた。

【0341】

工程 4：0℃で 49-3 および 49-4 (1.2 g、6.04 mmol) の DMF (20 mL) における混合物中に NaH (オイル中 60%、290 mg、12.09 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間撹拌した。0℃で SEMCl (1.21 g、7.2

50

シ安息香酸から化合物 73-1 を製造した。

【0345】

工程 1：0℃で 1H-ピロール-2、3-ジカルボン酸ジメチル（1.0 g、5.5 mmol）の DMF（10 mL）における溶液中に数回分けて NaH（440 mg、11.0 mmol、60%）を添加した。混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌し、その後 MeI（937 mg、6.6 mmol）を添加した。混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液で反応をクエンチングして、混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、73-2 が得られ、精製せずにそのまま次の工程に用いた。

【0346】

工程 2：室温で 73-2（700 mg、3.6 mmol）の EtOH（20 mL）における溶液中にヒドラジン水和物（水中 80%，676 mg，13.5 mmol）を添加した。混合物を還流しながら 12 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をジクロロメタン／メタノール（10／1）中に研磨して濾過し、73-3 が得られた。

【0347】

工程 3：73-3（150 mg、0.91 mmol）の POCl₃（3 mL）における溶液 80℃で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液および塩水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、73-4 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0348】

工程 4：室温で 73-4（130 mg、0.64 mmol）の MeCN（2 mL）における溶液中に 73-1（271 mg、0.77 mmol）および Cs₂CO₃（626 mg、1.92 mmol）を添加した。混合物を 60℃で 12 時間攪拌した。混合物を冷却し、水中に傾倒し、そして酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物を分取型 TLC により（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）精製し、73-5 が得られた。

【0349】

工程 5：73-5（100 mg、0.19 mmol）の HCOOH（1 mL）および H₂O（1 mL）の溶液を 85℃で 12 時間攪拌した。混合物を冷却し、そして 23% NaOH 水溶液を pH 5～6 まで調整した。その後混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。分取型 HPLC により（アセトニトリルと水中の 0.1% FA：30% から 53% から 100%）残留物を精製して、73 が提供された。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝500.2；¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄，ppm）：δ 8.60（s，2H），7.59-7.54（m，1H），7.42-7.40（m，2H），7.37-7.35（m，2H），6.82（d，J＝3.2 Hz，1H），4.10（s，3H），4.04-3.96（m，4H），3.86-3.83（m，2H），3.61-3.58（m，2H）。¹⁹F NMR（376 MHz，メタノール-d₄，ppm）：δ -62.6（3F）。

10

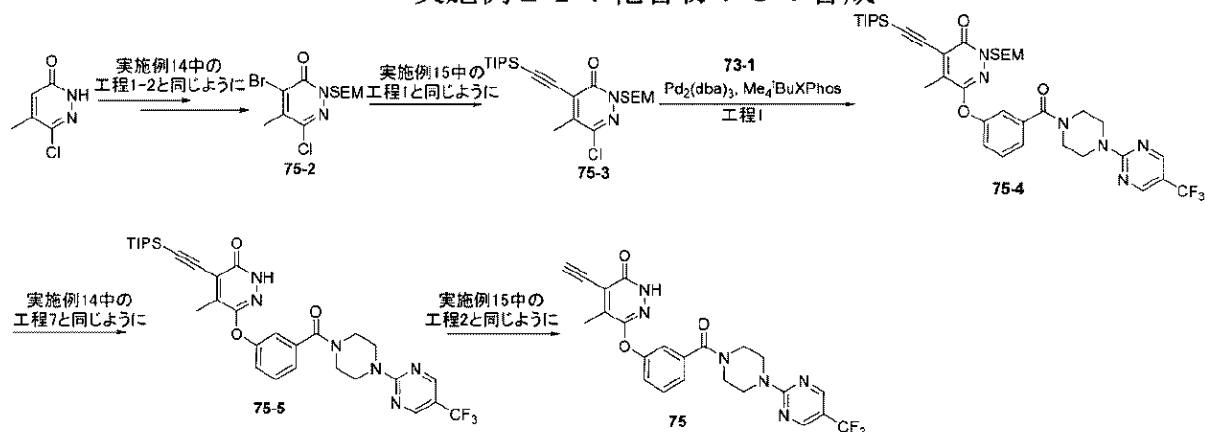
20

30

40

50

実施例 21：化合物 75 の合成



10

【0350】

実施例 14 において化合物 36-2 を合成するプロセスに従って、6-クロロ-5-メチルピリダジン-3(2H)-オンから化合物 75-2 を製造した。

【0351】

実施例 15 において化合物 44-1 を合成するプロセスに従って、化合物 75-2 から化合物 75-3 を製造した。

20

【0352】

工程 1：75-3 (750 mg、1.70 mmol) および 73-1 (599 mg、1.70 mmol) のジオキサン (5 mL) における溶液にトリ (ジベンザルアセトン) ジパラジウム (156 mg、0.17 mmol)、テトラメチルジー tBuXPhos (82 mg、0.17 mmol) および Cs₂CO₃ (560 mg、1.72 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) 精製し、75-4 が得られた。

30

【0353】

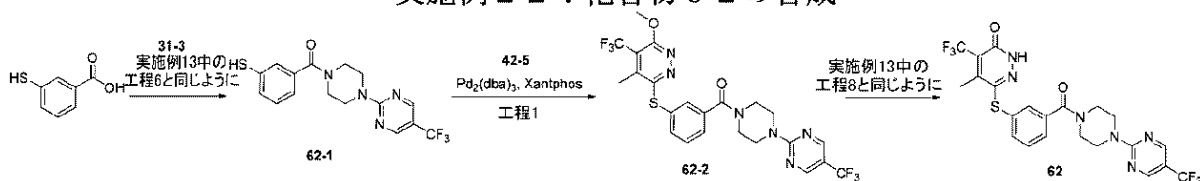
実施例 14 において化合物 36 を合成するプロセスに従って、化合物 75-4 から化合物 75-5 を製造した。

【0354】

実施例 15 において化合物 44-5 を合成するプロセスに従って、化合物 75-5 から化合物 75 を製造した。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 485.2 ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) : δ 8.59 (s, 2H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.10-3.75 (m, 6H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)。

40

実施例 22：化合物 62 の合成



【0355】

実施例 13 において化合物 31-6 を合成するプロセスに従って、3-メルカプト安息

50

香酸から化合物 62-1 を製造した。

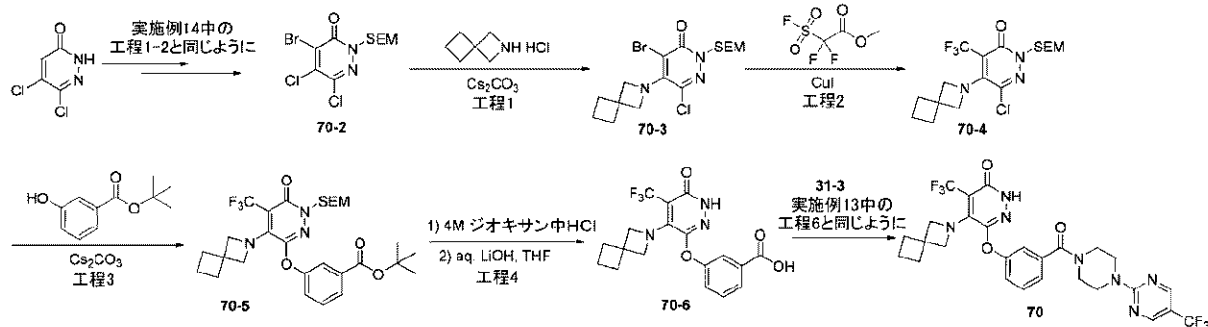
【0356】

工程 1: 42-5 (150 mg、0.66 mmol)、62-1 (244 mg、0.66 mmol)、Xantphos (38 mg、0.66 mmol)、DIEA (257 mg、2 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61 mg、0.066 mmol) のジオキサン (10 mL) における混合物を N_2 で 100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を冷却して、水中に傾倒し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) 精製し、62-2 が得られた。

【0357】

実施例 13 において化合物 31 を合成するプロセスに従って、62-2 から化合物 62 を製造した。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545.2$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.65–7.47 (m, 4H), 4.10–3.74 (m, 6H), 3.62–3.44 (m, 2H), 2.52–2.49 (m, 3H)。

実施例 23: 化合物 70 の合成



【0358】

実施例 14 において化合物 36-2 を合成するプロセスに従って、5, 6-ジクロロピリダジン-3 (2H)-オンから化合物 70-2 を製造した。

【0359】

工程 1: 70-2 (1 g、2.67 mmol) の DMF (20 mL) における溶液中に 2-アザスピロ [3.3] -ヘプタン塩酸塩 (428 mg、3.21 mmol) および Cs_2CO_3 (2.61 g、8.02 mmol) を添加した。その後反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) 精製し、70-3 が得られた。

【0360】

工程 2: 70-3 (500 mg、1.15 mmol) の DMF (15 mL) における溶液中に 2, 2-ジフルオロ-2- (フルオロスルホニル) 酢酸メチル (663 mg、3.45 mmol) および CuI (219 mg、1.15 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波条件で 110 °C で 0.5 時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) 精製し、70-4 が得られた。

【0361】

工程 3: 70-4 (430 mg、1.01 mmol) の DMF (8 mL) における溶液中に 3-ヒドロキシ安息香酸 tert-ブチル (394 mg、2.03 mmol) および Cs_2CO_3 (826 mg、2.54 mmol) を添加した。その後反応混合物を 80

℃で8時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）精製し、70-5が得られた。

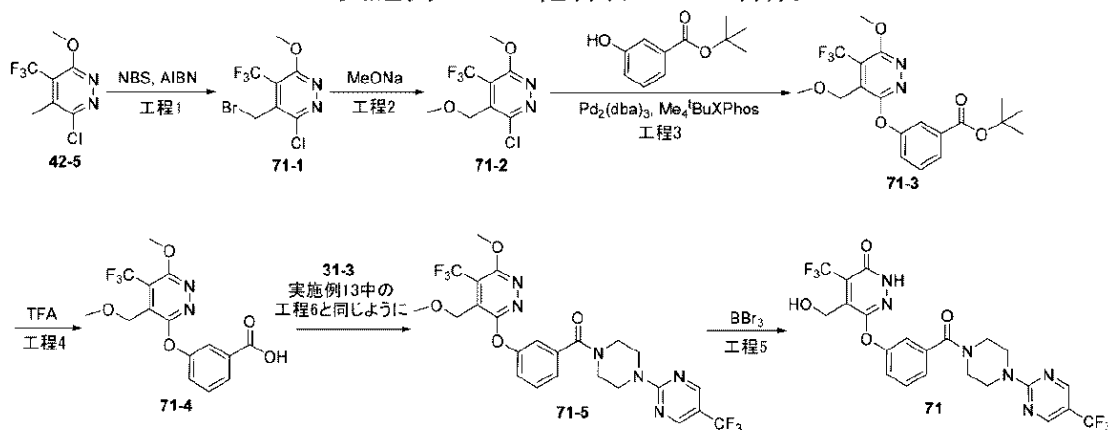
【0362】

工程4：70-5（100mg、0.17mmol）をHClのジオキサン溶液（4M、5mL）中に溶解した。混合物を室温で4時間攪拌した。その後真空中で溶媒を除去した。残留物をTHF（8mL）および H_2O （4mL）中に溶解し、その後LiOH（21mg、0.50mmol）を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。1MHClを添加することによりpHを5-6まで調整し、そして酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮し、70-6が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0363】

実施例13において化合物31-6を合成するプロセスに従って、70-6および31-3から化合物70を製造した。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺=610.0；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 11.53（s，1H），8.72（s，2H），7.50（t，J=8Hz，1H），7.40-7.20（m，3H），4.42（s，4H），3.91-3.82（m，4H），3.72-3.65（m，2H），3.49-3.42（m，2H），2.18-2.13（m，4H），1.71-1.66（m，2H）。

実施例24：化合物71の合成



【0364】

工程1：42-5（5.0g、22.1mmol）の CCl_4 （50mL）における溶液中にNBS（5.1g、28.7mmol）およびAIBN（725mg、4.4mmol）を添加した。得られた混合物を還流しながら一晩攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物を逆相HPLCにより（アセトニトリルと0.05%TFAの水溶液：5%から70%）を精製して、71-1が提供された。

【0365】

工程2：0℃で71-1（507mg、1.00mmol）のMeOH（5mL）およびTHF（5mL）における溶液中にMeONa（59mg，1.10mmol）を添加した。その後混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1）精製し、71-2が得られた。

【0366】

工程 3 : 71-2 (200 mg、0.78 mmol) のジオキサン (4 mL) における溶液中に 3-ヒドロキシ安息香酸 *tert*-ブチル (227 mg、1.17 mmol)、Me₄t-BuXphos (75 mg、0.16 mmol)、Pd₂(dba)₃ (71 mg、0.078 mmol) および Cs₂CO₃ (508 mg、1.56 mmol) を添加した。混合物を N₂ で且つ 90 °C で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) 精製し、71-3 が得られた。

【0367】

工程 4 : 0 °C で 71-3 (110 mg、0.27 mmol) のジクロロメタン (3 mL) における溶液中に TFA (3 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。乾燥まで濃縮した後、逆相 HPLC により (アセトニトリルと 0.05 % TFA の水溶液 : 5 % から 80 %) 残留物を精製して、71-4 が得られた。

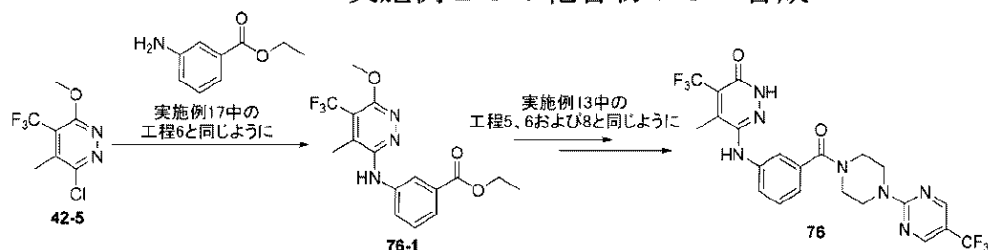
【0368】

実施例 13 において化合物 31-6 を合成するプロセスに従って、71-4 および 31-3 から化合物 71-5 を製造した。

【0369】

工程 5 : 0 °C で 71-5 (51 mg、0.089 mmol) の DCM (10 mL) における溶液中に BBr₃ (223 mg、0.89 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後氷水中に傾倒し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を濃縮した。分取型 HPLC により (アセトニトリルと水中の 0.05 % TFA : 5 % から 80 %) 残留物を精製して、71 が提供された。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 544.8 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 12.87 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.59 (brs, 1H), 4.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.98-3.81 (m, 4H), 3.80-3.51 (m, 4H)。

実施例 25 : 化合物 76 の合成



【0370】

実施例 17 において化合物 42-6 を合成するプロセスに従って、42-5 および 3-アミノ安息香酸エチルから化合物 76-1 を製造した。

【0371】

実施例 13 において化合物 31 を合成するプロセスに従って、76-1 から 3.5 当量の TFA 塩としての化合物 76 を製造した。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 528.1 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 12.66 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 4H), 3.75-3.45 (m, 4H), 2.42-2.38 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ -57.19 (3F), -59.33 (3F)。

10

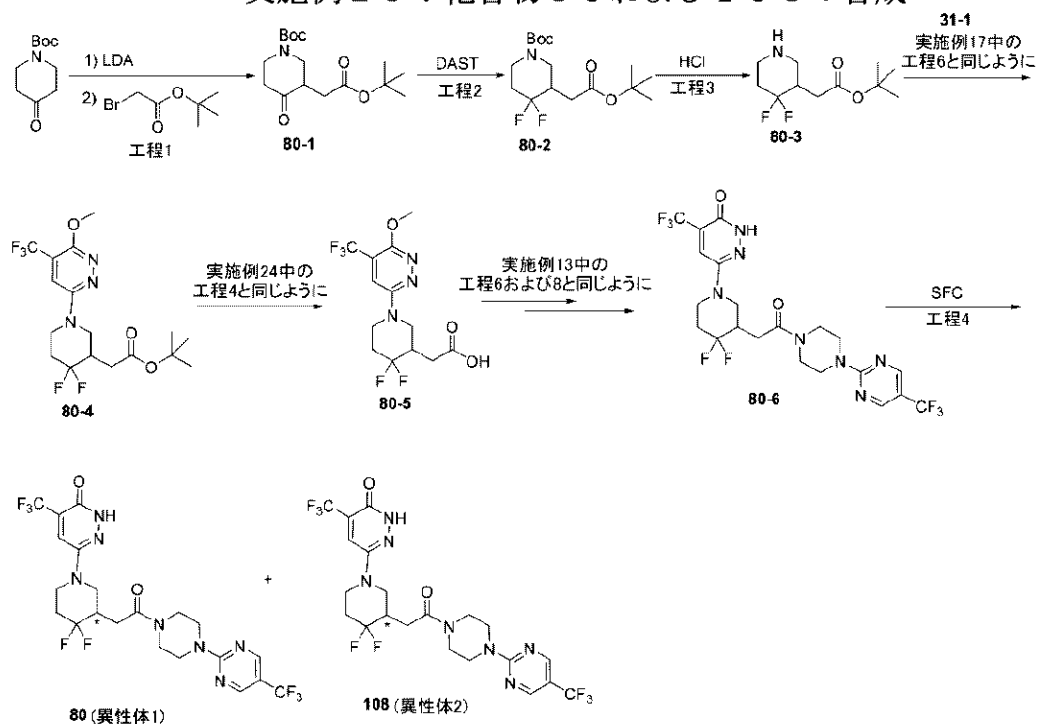
20

30

40

50

実施例 26：化合物 80 および 108 の合成



10

20

【0372】

工程1： -70°C で4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（50 g、250.94 mmol）のTHF（400 mL）における溶液中に2 M LDAのTHF（200 mL、401.50 mmol）溶液を滴下し、その後2-ブロモ酢酸tert-ブチル（48.95 g、250.94 mmol）のTHF（100 mL）溶液を滴下し、その後HMPA（19.8 g、110.41 mmol）を加入した。得られた混合物をゆっくり室温まで加温し、そして12時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチングした後、混合物を濃縮して有機溶媒を除去した。酢酸エチルで水相を抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝9／1）精製し、80-1が得られた。

30

【0373】

工程2： 0°C で80-1（15 g、47.86 mmol）のジクロロメタン（300 mL）における溶液中にDAST（23.1 g、143.59 mmol）を滴下した。混合物を室温まで加温して16時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液で反応をクエンチングした。水相を分離し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝12／1）精製し、80-2が得られた。

40

【0374】

工程3：80-2（2 g、5.96 mmol）のジオキサン（8 mL）における溶液に4 M HCl のジオキサンにおける溶液（2 mL、8.0 mmol）を添加した。その後反応混合物を室温で5時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を添加することによりpHを約6まで調整し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテルから酢酸エチル）精製し、80-3が得られた。

【0375】

実施例17において化合物42-6を合成するプロセスに従って、80-3および31-3から化合物80-4を製造した。

【0376】

50

実施例 24 において化合物 71-4 を合成するプロセスに従って、80-4 から化合物 80-5 を製造した。

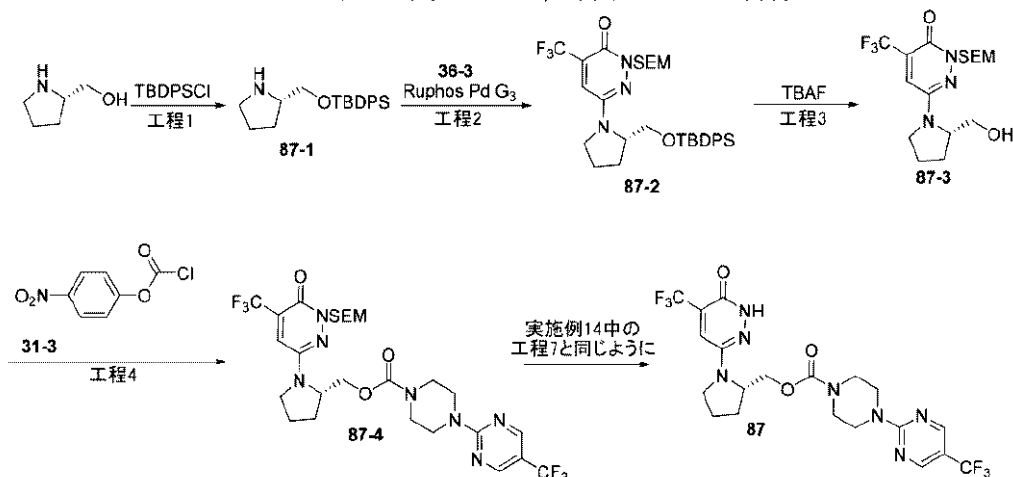
【0377】

実施例 13 において化合物 31 を合成するプロセスに従って、80-5 から化合物 80-6 を製造した。

【0378】

SFC により (カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IG、MeOH (+0.1% 7.0 mol/L アンモニアの MeOH 溶液) / CO₂ = 60 / 40) 80-6 (200 mg) を分離してそれぞれ 80 (51.8 mg) および 108 (63.6 mg) が得られた。80: SFC 分析: >99% ee; 保持時間: 1.20 分間; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IG、MeOH (0.1% DEA) の CO₂ 溶液、40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.8 mL/min。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 556.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.73 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 6H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -59.33, -65.80。108: 0.7 当量 TFA 塩; SFC 分析: >99% ee; 保持時間: 2.22 分間; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IG、MeOH (0.1% DEA) の CO₂ 溶液、40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.8 mL/min。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 556.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.82-12.63 (m, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 3.85-3.81 (m, 6H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -59.33, -65.80。

実施例 27: 化合物 87 の合成



【0379】

工程 1: 0℃で (S)-ピロリジン-2-イルメタノール (1.41 g、13.98 mmol) およびイミダゾール (2.38 g、34.94 mmol) のジクロロメタン (40 mL) における溶液中に TBDPSCI (5.76 g、20.96 mmol) を添加した。その後混合物を 0℃で 3 時間攪拌した。混合物を水中に傾倒した。ジクロロメタンで得られた溶液を抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃

縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）精製し、87-1が得られた。

【0380】

工程2：36-3（2g、6.09mmol）、87-1（4.13g、12.2mmol）、 Cs_2CO_3 （3.96g、12.2mmol）とRuPhosPdG3（510mg、0.61mmol）のジオキサン（20mL）における混合物を N_2 で110℃で16時間撹拌した。混合物を水中に傾倒した。酢酸エチルで得られた溶液を抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）精製し、87-2が得られた。

10

【0381】

工程3：室温で87-2（2.00g、3.17mmol）のTHF（20mL）における溶液中にTBAFのTHF（1M、5mL）における溶液を添加した。混合物を室温で5時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）精製し、87-3が得られた。

【0382】

工程4：87-3（500mg、1.27mmol）のジクロロメタン（20mL）における溶液中にピリジン（503mg、6.35mmol）およびクロロギ酸4-ニトロフェニル（1.11g、5.08mmol）を添加した。混合物を N_2 、室温で6時間撹拌した。その後31-3（590mg、2.5mmol）のDMF（10mL）溶液を添加した。混合物を50℃で16時間撹拌した。混合物を水中に傾倒した。酢酸エチルで得られた溶液を抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。逆相HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.1%FA：5%から95%）残留物を精製して、87-4が提供された。

20

【0383】

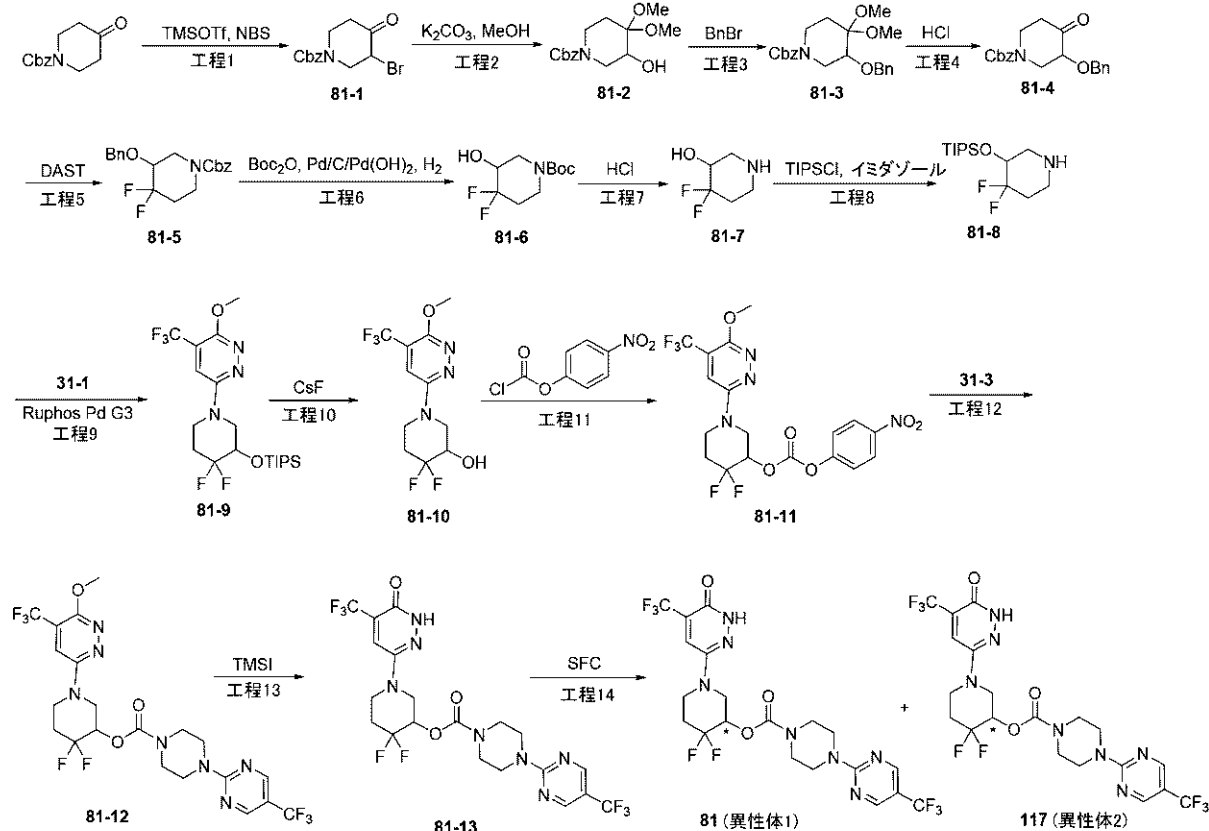
実施例14において化合物36を合成するプロセスに従って、87-4から化合物87を製造した。LCMS（ESI，m/z）： $[\text{M}+\text{H}]^+=522.3$ ； ^1H NMR（400MHz，メタノール- d_4 ，ppm）： δ 8.58（s，2H），7.75（s，1H），4.29-4.17（m，2H），4.11（dd，J=10.8，6.4Hz，1H），3.94-3.87（m，4H），3.59-3.51（m，5H），3.39-3.33（m，1H），2.13-1.98（m，4H）。

30

40

50

実施例 28：化合物 81 および 117 の合成



10

20

30

40

50

【0384】

工程1：-10℃で4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（100g、428mmol）のジクロロメタン（1L）における溶液中にDIEA（89mL、535mmol）を添加し、その後TMSOTf（95mL、514mmol）を滴下した。反応混合物を-10-0℃で0.5時間攪拌した。その後数回分けてNBS（77.8g、437mmol）を添加して得られた混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液でクエンチングし、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝50／1から10／1）精製し、81-1が得られた。

【0385】

工程2：室温で81-1（164g、525mmol）のMeOH（1.5L）における溶液中に5部分けてK₂CO₃（145g、1.05mol）を添加し、室温で混合物を20時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過してろ液を水で、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮し、81-2が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0386】

工程3：0℃で、60重量%のNaHの鉱物オイル（10.6g、440.19mmol）中のTHF（200mL）における懸濁液中に81-2（130g、440.19mmol）のTHF（200mL）における溶液を滴下した。混合物を室温で20分間攪拌し、その後（ブロメチル）ベンゼン（52.65mL、440.19mmol）を滴下した。混合物を70℃で16時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝50／1から10／1）精製し、81-3が得られた。

【0387】

工程4：81-3 (50 g、129.72 mmol) のTHF (400 mL) における溶液中に3N HCl (433 mL, 1.3 mol) を添加した。混合物を50℃で6時間攪拌した。混合物を冷却し、NaHCO₃ 溶液で塩基化し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、81-4 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0388】

工程5：-20℃で81-4 (15 g、44.20 mmol) のジクロロメタン (200 mL) における溶液中にDAST (17.8 g, 110.49 mmol) を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。水で反応をクエンチングした。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル=10/1) 精製し、81-5 が得られた。

10

【0389】

工程6：81-5 (8 g、22.14 mmol) およびBoc₂O (8.64 g、40 mmol) のtert-ブタノール (100 mL) およびMeOH (140 mL) の溶液に20重量%のPd/C (1 g) および20重量%のPd(OH)₂ (1 g) を添加した。混合物を1気圧、水素ガス雰囲気中で70℃で24時間水素化した。その後、別のPd/C (1 g) およびPd(OH)₂ (1 g) を加入し、そして混合物を1気圧、水素ガス雰囲気中で70℃でさらに24時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過してろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (メタノール/ジクロロメタン=3/97) 精製し、81-6 が得られた。

20

【0390】

工程7：81-6 (700 mg、2.95 mmol) のMeOH (3 mL) における溶液に4N HCl の1, 4-ジオキサン (4 mL) における溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌して濃縮し、81-7 が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0391】

工程8：81-7 (350 mg、2.55 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液中にTIPSCl (740 mg、3.83 mmol) およびイミダゾール (521 mg、7.66 mmol) を添加した。混合物を60℃で10時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加入して混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル=20/1 から1/1) 精製し、81-8 が得られた。

30

【0392】

工程9：81-8 (300 mg、1.02 mmol) および31-1 (220 mg、1.02 mmol) のジオキサン (5 mL) における溶液中にCs₂CO₃ (666 mg、2.04 mmol) とRuPhos Pd G3 (171 mg、0.20 mmol) を添加した。反応混合物をN₂ で110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加入して混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル=20/1 から3/1) 精製し、81-9 が得られた。

40

【0393】

工程10：81-9 (410 mg、0.87 mmol) のCH₃CN (10 mL) における溶液中にCsF (265 mg、1.75 mmol) を添加した。混合物を60℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濾過してろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル=20/1 から1/4) 精製し、81-10 が得られた。

【0394】

工程11：0℃で、81-10 (210 mg、0.67 mmol) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (205 mg、1.0 mmol) のTHF (5 mL) における溶液中に

50

TEA (0.19 mL、1.34 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水でクエンチングした後、酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) 精製し、81-11 が得られた。

【0395】

工程12: 81-11 (200 mg、0.42 mmol) および 31-3 (110 mg、0.46 mmol) の CH_3CN (5 mL) における溶液中に K_2CO_3 (116 mg、0.84 mmol) を添加して、混合物を 80 °C で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濾過してろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 から 3/2) 精製し、81-12 が得られた。

10

【0396】

工程13: 81-12 (150 mg、0.26 mmol) の CH_3CN (8 mL) における溶液中に TMSI (184 mg、1.31 mmol) を添加した。混合物を 60 °C で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を Na_2SO_3 溶液でクエンチングした。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。逆相 HPLC により (アセトニトリルと 0.05 % TFA の水溶液: 5 % から 55 %) 残留物を精製して、81-13 が提供された。

【0397】

工程14: SFC により (カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IG、MeOH (+0.1 % 7.0 mol/L アンモニアの MeOH 溶液) / CO_2 = 60/40) 81-13 (90 mg) を精製してそれぞれ 117 (30.2 mg) および 81 (30.5 mg) が得られた。

20

【0398】

117: SFC 分析: >99 % ee; 保持時間: 2.50 分間; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IG、MeOH (0.1 % DEA) の CO_2 溶液、5 % から 40 %; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558.4$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 12.77 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 5.03–4.98 (m, 1H), 4.00–3.19 (m, 12H), 2.34–2.08 (m, 2H)。

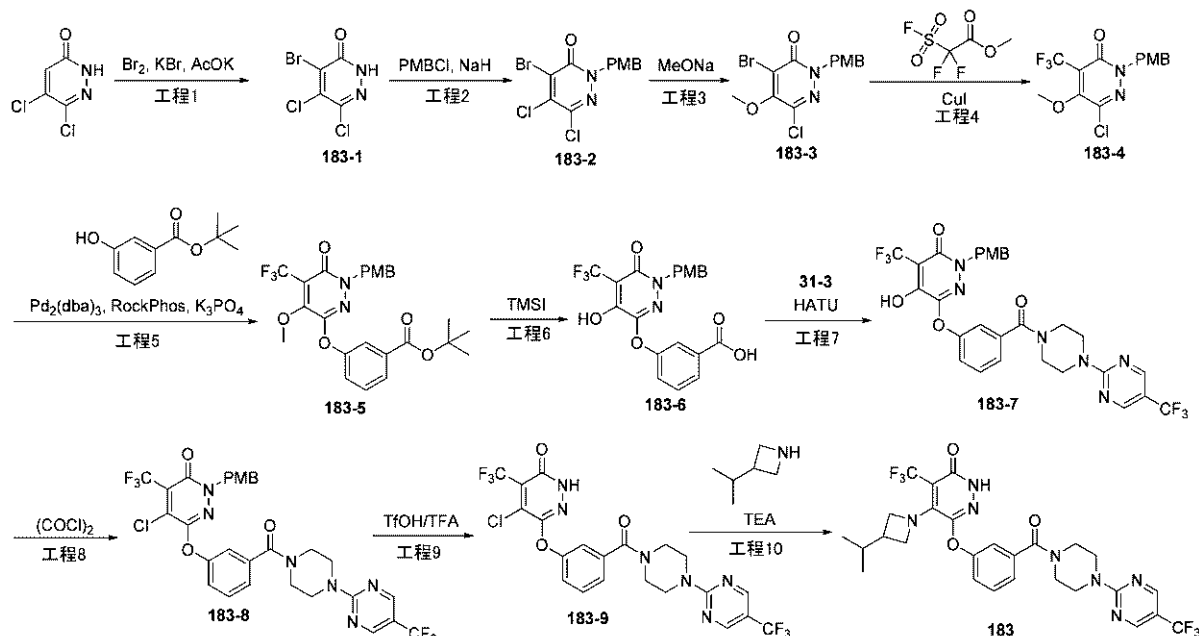
30

【0399】

81: SFC 分析: 97.1 % ee; 保持時間: 2.84 分間; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IG、MeOH (0.1 % DEA) の CO_2 溶液、5 % から 40 %; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558.4$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 12.79 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 5.04–4.98 (m, 1H), 4.03–3.18 (m, 12H), 2.33–2.07 (m, 2H)。

40

実施例 29：化合物 183 の合成



10

20

【0400】

工程 1：5，6－ジクロロ－2，3－ジヒドロピリダジン－3－オン（20 g、165 mmol）、KBr（43.3 g、364 mmol）および AcOK（17.8 g、182 mmol）の H₂O（120 mL）における混合物中に Br₂（18.6 mL、364 mmol）を添加した。混合物を 100℃で 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過して濾過ケーキを順次に飽和 Na₂SO₃ 水溶液（200 mL）および水（200 mL）で洗浄した。濾過ケーキを乾燥し、183－1 が得られた。

【0401】

工程 2：0℃で、183－1（26 g、106.6 mmol）の無水 DMF（220 mL）における混合物中に数回分けて NaH（60 重量%，8.5 g、213.2 mmol）を添加した。混合物をこの温度で 30 分間攪拌した。その後 1－（クロロメチル）－4－メトキシベンゼン（28.9 mL、213.2 mmol）を滴下し、そして得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。H₂O でクエンチングした後、酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1 から 4／1）、183－2 が得られた。

30

【0402】

工程 3：183－2（10.1 g、27.7 mmol）のメタノール（100 mL）における混合物中にメタノールナトリウム（4.5 g、83.2 mmol）を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。水の添加で混合物をクエンチングし、そして酢酸エチルで水層を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝6／1）精製し、183－3 が得られた。

40

【0403】

工程 4：183－3（7 g、19.5 mmol）の DMF（70 mL）における溶液に 2，2－ジフルオロ－2－（フルオロスルホニル）酢酸メチル（11.22 g、58.4 mmol）および CuI（3.7 g、19.5 mmol）を添加した。5 分間窒素ガスを導入することにより反応混合物を脱ガスした。その後混合物を 100℃で 2 時間攪拌した。混合物を水中に傾倒し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗

50

浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）精製し、183-4が得られた。

【0404】

工程5：183-4（4 g、11.5 mmol）のトルエン（100 mL）における溶液中に3-ヒドロキシ安息香酸tert-ブチル（4.46 g、22.9 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （3.2 g、3.4 mmol）、t-BuXPhos（243 mg、0.57 mmol）および Cs_2CO_3 （9.3 g、28.7 mmol）を添加した。5分間窒素ガスを導入することにより混合物を脱ガスした。その後混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を冷却して、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）精製し、183-5が得られた。

10

【0405】

工程6：183-5（1 g、1.97 mmol）のアセトニトリル（20 mL）における溶液にヨードトリメチルシラン（0.56 mL、3.95 mmol）を添加した。その後混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、水でクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮し、粗品183-6が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0406】

工程7：183-6（880 mg、1.51 mmol）および31-3（406 mg、1.51 mmol）のジクロロメタン（20 mL）における溶液にDIPEA（0.75 mL、4.54 mmol）およびHATU（575 mg、1.51 mmol）を添加した。混合物を室温で20分間攪拌し、 H_2O でクエンチングし、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.05% TFA：10%から70%）残留物を精製して、183-7が提供された。

20

【0407】

工程8：0℃で183-7（820 mg、1.26 mmol）のDMF（12 mL）における溶液に塩化オキサリル（0.21 mL、2.52 mmol）を滴下した。室温で混合物を2時間攪拌した。 H_2O で反応をクエンチングした。沈殿を濾過して乾燥し、183-8が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0408】

30

工程9：183-8（800 mg、1.20 mmol）のTFA（10 mL）における溶液にTfOH（1 mL）を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。真空で溶媒を除去し、そしてアセトニトリル（15 mL）で残留物を希釈した。飽和 NaHCO_3 水溶液を添加することによりpHを9まで調整した。酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）精製し、183-9が得られた。

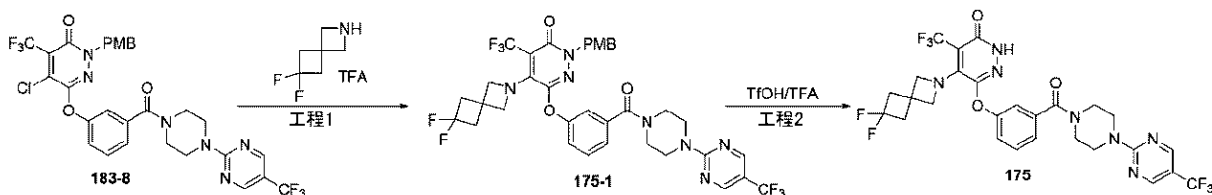
【0409】

工程10：183-9（100 mg、0.18 mmol）および3-（プロパー-2-イル）アゼチジン（27 mg、0.27 mmol）のアセトニトリル（1 mL）における混合物中にTEA（0.076 mL、0.55 mmol）を添加した。その後混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）残留物を精製して、183が得られた。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 612.6. ¹H NMR（400 MHz, CDCl_3 , ppm）： δ 10.04（s, 1H），8.52（s, 2H），7.55-7.45（m, 1H），7.37-7.28（m, 1H），7.25-6.92（m, 2H），4.63-4.22（m, 4H），4.10-3.52（m, 8H），2.50-1.92（m, 2H），0.94-0.83（m, 6H）；¹⁹F NMR（376 MHz, CDCl_3 , ppm）： δ -51.64（3F），-61.10（3F）。

40

50

実施例 30 : 化合物 175 の合成



10

【0410】

工程 1 : 183-8 (60 mg、0.090 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液中に TEA (27 mg、0.27 mmol) および 6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタントリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.13 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) 精製し、175-1 が得られた。

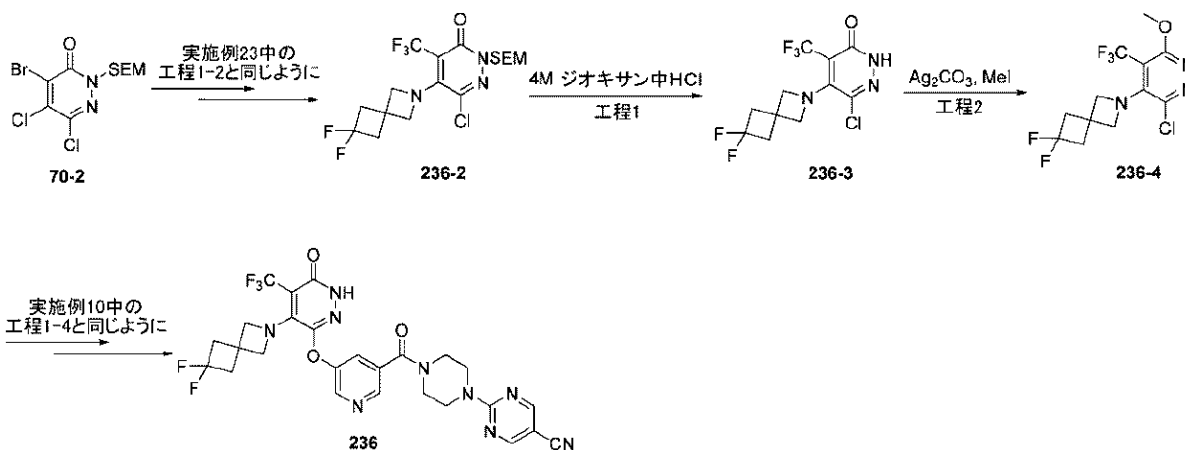
【0411】

工程 2 : 175-1 (45 mg、0.06 mmol) の TFA (5 mL) における溶液中にトリフルオロメタンスルホン酸 (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、そして濃縮した。逆相 HPLC により (アセトニトリルと水中の 0.05% TFA : 10% から 50%) 残留物を精製して、1.9 当量の TFA 塩としての 175 が得られた。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 646.5$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 11.62 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.53–7.51 (m, 1H), 7.37–7.30 (m, 3H), 4.58 (s, 4H), 4.00–3.75 (m, 4H), 3.70–3.60 (m, 2H), 3.53–3.48 (m, 2H), 2.95–2.81 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ -51.42 (3F), -59.29 (3F), -91.10 (2F)。

20

30

実施例 31 : 化合物 236 の合成



40

【0412】

実施例 23 において化合物 70-4 を合成するプロセスに従って、化合物 70-2 から化合物 236-2 を製造した。

50

【0413】

工程1：236-2（3.2g、6.96mmol）および4M HClの1,4-ジオキサン（32mL）における混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮し、236-3が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【0414】

工程2：236-3（2g、6.07mmol）の1,4-ジオキサン（20mL）における溶液中にAg₂CO₃（2.5g、9.10mmol）およびMeI（0.9g、6.07mmol）を添加し、混合物を40℃で12時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび塩水で希釈した。有機層を分離して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝3／1）精製し、236-4が得られた。

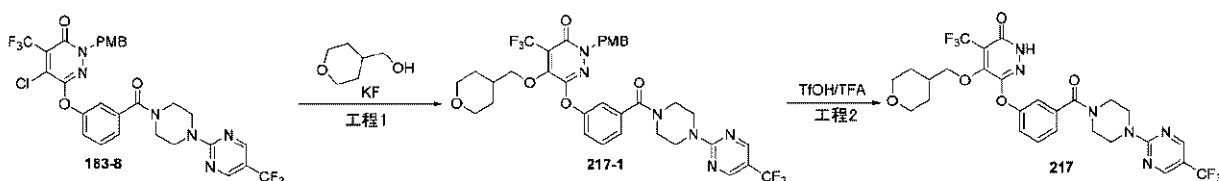
10

【0415】

実施例10において化合物20を合成するプロセスに従って、化合物236-4から2.39当量のTFA塩としての化合物236を製造した。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺=604.5；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆, ppm）：δ 11.67（s, 1H）, 8.81（s, 2H）, 8.65（d, J=2.6Hz, 1H）, 8.55（s, 1H）, 7.93-7.89（m, 1H）, 4.60（s, 4H）, 4.01-3.88（m, 4H）, 3.80-3.70（m, 4H）, 2.89（t, J=12.5Hz, 4H）. ¹⁹F NMR（376MHz, DMSO-d₆）δ -51.42（3F）, -91.01（2F）。

20

実施例32：化合物217の合成



【0416】

工程1：183-8（60mg、0.090mmol）のDMF（2mL）における溶液に（オキサアザシクロヘキサン-4-イル）メタノール（52mg、0.45mmol）およびKF（11mg、0.18mmol）を添加した。混合物を室温で5時間攪拌した。水でクエンチングした後、酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）精製し、217-1が得られた。

30

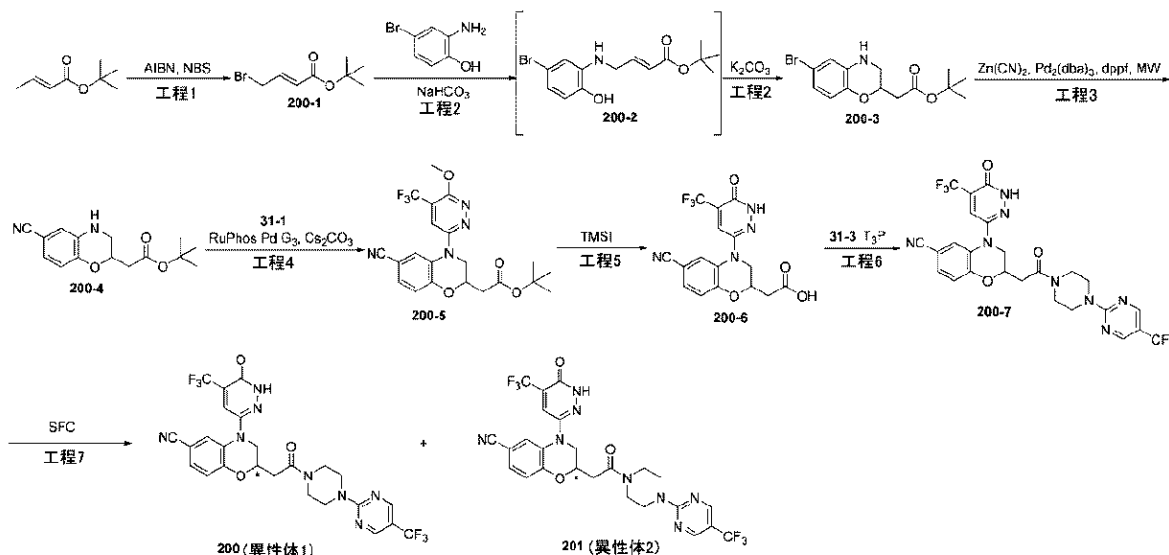
【0417】

工程2：217-1（60mg、0.080mmol）のTFA（3mL）における溶液にTfOH（0.3mL）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。分取型HPLCにより（アセトニトリルと水中の0.05% TFA：5%から50%）残留物を精製して、217が提供された。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺=629.4；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆, ppm）：δ 12.65（s, 1H）, 8.74（s, 2H）, 7.54（t, J=7.8Hz, 1H）, 7.42-7.38（m, 2H）, 7.33（d, J=7.6Hz, 1H）, 4.28（d, J=6.2Hz, 2H）, 3.99-3.80（m, 6H）, 3.75-3.65（m, 2H）, 3.50-3.40（m, 2H）, 3.33-3.27（m, 2H）, 2.02-1.91（m, 1H）, 1.62-1.58（m, 2H）, 1.35-1.25（m, 2H）；¹⁹F NMR（376MHz, DMSO-d₆, ppm）：δ -58.48（3F）, -59.30（3F）。

40

50

実施例 33：化合物 200 および 201 の合成



10

20

30

40

50

【0418】

工程 1：25℃で (E)-ブター-2-エン酸 *tert*-ブチル (5.5 g、38.7 mmol) の CCl_4 (94 mL) における溶液中に NBS (5.85 g、32.9 mmol) および AIBN (318 mg、1.9 mmol) を添加した。混合物を N_2 で 80℃で 16 時間撹拌した。混合物を冷却し、濾過してろ液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテルから石油エーテル/ジクロロメタン = 3/1) 残留物を精製して、200-1 が得られた。

【0419】

工程 2：2-アミノ-4-ブロモフェノール (13 g、69.1 mmol) および 200-1 (20.38 g、69.1 mmol) の MeOH (200 mL) における溶液中に NaHCO_3 (7.0 g、82.97 mmol) を添加した。混合物を 25℃で 16 時間撹拌した。その後 K_2CO_3 (11.5 g、82.97 mmol) を添加した。混合物を 25℃で 3 時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 から 3/2) 精製し、200-3 が得られた。

【0420】

工程 3：200-3 (500 mg、1.52 mmol) および $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (358 mg、3.05 mmol) の DMF (10 mL) における溶液中に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (279 mg、0.305 mmol) および dppf (169 mg、0.305 mmol) を添加した。混合物を窒素ガス雰囲気およびマイクロ波条件で 120℃で 1.5 時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (ジクロロメタン/メタノール = 13/1) 精製し、200-4 が得られた。

【0421】

工程 4：200-4 (500 mg、1.82 mmol) および 31-1 (349 mg、1.64 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) における溶液中に RuPhos PdG_3 (305 mg、0.365 mmol) および Cs_2CO_3 (1.18 g、3.65 mmol) を添加した。混合物を窒素ガスで 120℃で 1.5 時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (ジクロロメタ

ン／メタノール＝１０／１）精製し、２００－５が得られた。

【０４２２】

工程５：２００－５（５００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０ｍＬ）溶液中にＴＭＳＩ（１５６ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして飽和 Na_2SO_3 水溶液および塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮し、２００－６が得られ、そのまま次の工程に用いた。

【０４２３】

工程６：２００－６（２８０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）および３１－３（２０５ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）における溶液中にＤＩＥＡ（０．２４ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）および T_3P （５８６ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１０分間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。分取型ＨＰＬＣにより（アセトニトリルと水中の０．０５％ＴＦＡ：５％から６５％）残留物を精製して、２００－７が提供された。

【０４２４】

工程７：ＳＦＣにより（カラム：ＲＥＧＩＳ（Ｓ，Ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１、ＭｅＯＨ（＋０．１％７．０ｍｏｌ／ＬアンモニアのＭｅＯＨ溶液）／ CO_2 ＝６０／４０）化合物２００－７（１５０ｍｇ）を精製してそれぞれ２００（４５ｍｇ）および２０１（５２ｍｇ）が提供された。２００：ＳＦＣ分析：９７．４３％ｅｅ；保持時間：１．６８分間；カラム：ＲＥＧＩＳ（Ｓ，Ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１、ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）の CO_2 溶液、４０％；圧力：１８００ｐｓｉ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+=595.4$ ； ^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ， ppm ）： δ ８．７４（ｓ，２Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ， $J=7.6\text{Hz}$ ，１Ｈ），７．０２（ｄ， $J=8.0\text{Hz}$ ，１Ｈ），４．７９－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｄ， $J=12.4\text{Hz}$ ，１Ｈ），３．９０－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ）； ^{19}F ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ， ppm ）： δ －５９．３０（３Ｆ），－６５．９５（３Ｆ）。２０１：ＳＦＣ分析：９５．６６％ｅｅ；保持時間：２．０９分間；カラム：ＲＥＧＩＳ（Ｓ，Ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１、ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）の CO_2 溶液、４０％；圧力：１８００ｐｓｉ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+=595.4$ ； ^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ， ppm ）： δ ８．７４（ｓ，２Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ， $J=2.0\text{Hz}$ ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ， $J=8.4$ ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ， $J=8.4\text{Hz}$ ，１Ｈ），４．７５－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ， $J=13.2$ ，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．５０（ｄｄ， $J=13.2$ ，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７７（ｍ，１Ｈ）； ^{19}F ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ， ppm ）： δ －５９．２９（３Ｆ），－６５．９８（３Ｆ）。

10

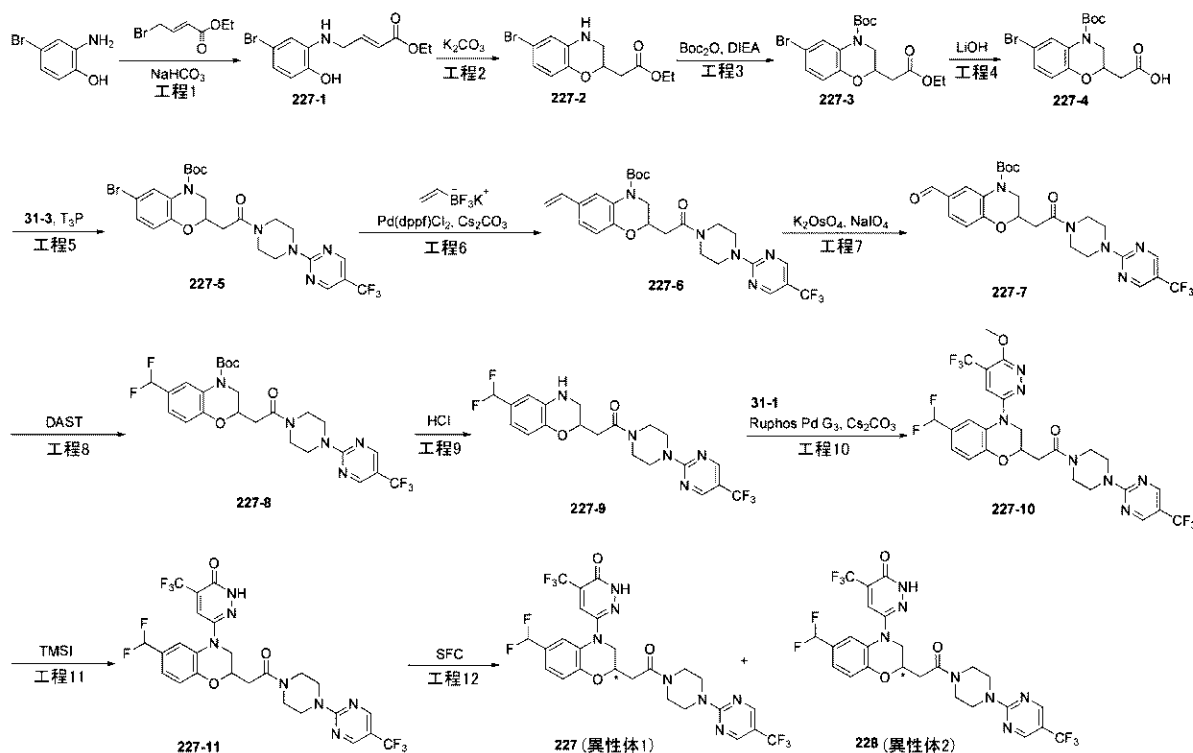
20

30

40

50

実施例 34：化合物 227 および 228 の合成



10

20

【0425】

工程1：0℃で2-アミノ-4-ブロモフェノール（50 g、265.9 mmol）のMeOH（600 mL）における溶液中に（3E）-5-ブロモペンタ-3-エン酸エチル（55 g、265.9 mmol）およびNaHCO₃（26.8 g、319.1 mmol）を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。氷水でクエンチングした後、混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、そして酢酸エチルで抽出し水層。合併された有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮し、227-1が得られ、そのまま次の工程に用いた。

30

【0426】

工程2：227-1（75 g、0.25 mol）のMeOH（600 mL）における溶液中にK₂CO₃（6.9 g、50 mmol）を添加して、混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を水で希釈して濃縮し、有機溶媒を除去した。ジクロロメタンで抽出し水層、そして塩水で洗浄し有機層、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）精製し、227-2が得られた。

40

【0427】

工程3：227-2（10 g、33.3 mmol）のTHF（150 mL）における溶液にジ炭酸-ジ-tert-ブチル（7.7 mL、33.3 mmol）、DMAP（100 mg、0.82 mmol）およびDIEA（3.2 mL、33.3 mmol）を添加した。混合物を70℃で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。有機層を分離して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）精製し、227-3が得られた。

【0428】

工程4：-10℃で227-3（9 g、22.5 mmol）のTHF（130 mL）およびH₂O（100 mL）における溶液中にLiOH（4.7 g、112.4 mmol）

50

）を添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を2M HClでpH=2まで酸化し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（酢酸エチル／ジクロロメタン=1／1）精製し、227-4が得られた。

【0429】

工程5：227-4（8g、21.5mmol）のジクロロメタン（25mL）における溶液中に31-3（5.99g、25.8mmol）を添加し、混合物を0℃で30分間攪拌した。その後DIEA（10.7mL、64.5mmol）および50重量%のT₃Pの酢酸エチル溶液（13.7g、43.0mmol）を添加し、そして得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。混合物をジクロロメタン希釈し、そして塩水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（酢酸エチル／ジクロロメタン=1／1）精製し、227-5が得られた。

10

【0430】

工程6：227-5（5.7g、9.72mmol）の1,4-ジオキサン（100mL）およびH₂O（15mL）における溶液中にトリフルオロ（ビニル）ボロン酸カリウム（6.5g、48.60mmol）、Cs₂CO₃（6.3g、19.44mmol）およびPd（dppf）Cl₂（0.7g、0.97mmol）を添加した。反応混合物を10分間脱ガスした。そして、100℃で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンおよび塩水で希釈した。有機層を分離して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（石油エーテル／ジクロロメタン／酢酸エチル=1／1／0.5）で溶離し、227-6が得られた。

20

【0431】

工程7：0℃で227-6（4.8g、9.0mmol）のTHF（50mL）およびH₂O（25mL）における溶液中にNaIO₄（7.6g、36mmol）およびK₂OsO₄・2H₂O（166mg、0.45mmol）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。有機層を分離して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／ジクロロメタン／酢酸エチル=1／1／0.5）精製し、227-7が得られた。

【0432】

30

工程8：-10℃で227-7（0.30g、0.56mmol）のジクロロメタン（6mL）溶液中にDAST（1mL）を添加し、そして反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび氷水で希釈した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／ジクロロメタン／酢酸エチル=1／1／0.3）精製し、227-8が得られた。

【0433】

工程9：227-8（280mg、0.50mmol）を含有するフラスコ中に2MHClの1,4-ジオキサン（5mL）における混合物を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより（ジクロロメタン／酢酸エチル=4／1）精製し、227-9が得られた。

40

【0434】

工程10：227-9（168mg、0.37mmol）の1,4-ジオキサン（5mL）における溶液中に31-1（117mg、0.55mmol）、RuPhosPdG₃（31mg、0.037mmol）およびCs₂CO₃（240mg、0.74mmol）を添加した。反応混合物を10分間脱ガスした。そして100℃で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。有機層を分離して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、（ジクロロメタン／酢酸エチル=1／1）で溶離し、227-10が得られた。

【0435】

工程11：227-10（195mg、0.31mmol）のアセトニトリル（5mL

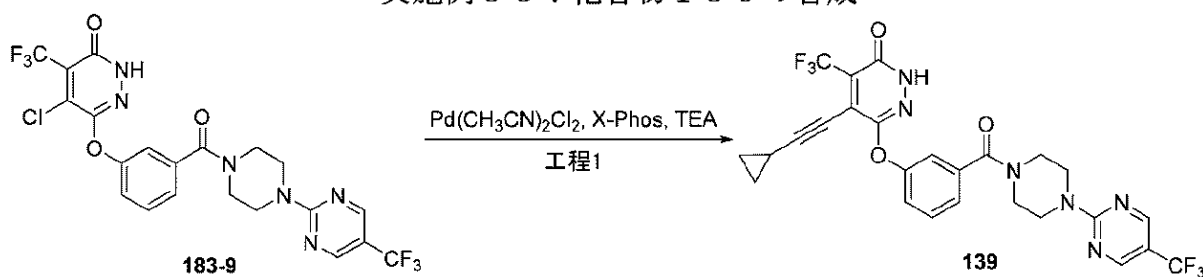
50

）溶液中にTMSI（86mg、0.62mmol）を添加し、混合物を70℃で20分間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルおよび氷水で希釈した。有機層を分離して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより（石油エーテル／ジクロロメタン／酢酸エチル＝1／1／0.5）精製し、227-11が得られた。

【0436】

工程12：SFCにより（カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IG、MeOH（+0.1%7.0mol/LアンモニアのMeOH溶液）／超臨界CO₂＝30／70）227-11（179mg）を精製してそれぞれ227（44.32mg）および228（47.82mg）が得られた。227：SFC分析：99.66% ee；保持時間：3.88分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IB、MeOH（+0.1%DEA）のCO₂溶液、5%から40%；圧力：1800psi；流速：1.5mL/min。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝620.4；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，ppm）：13.19（s，1H），8.77（s，2H），8.05（s，1H），7.35（s，1H），7.15-7.13（m，1H），7.03-7.01（m，1H），6.89（t，J＝56Hz，1H），4.74-4.70（m，1H），4.10-4.05（m，1H），3.96-3.79（m，4H），3.62-3.53（m，5H），3.01-2.95（m，1H），2.86-2.80（m，1H）。228：SFC分析：97.14% ee；保持時間：4.05分間；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IB、MeOH（+0.1%DEA）のCO₂溶液、5%から40%；圧力：1800psi；流速：1.5mL/min。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝620.4；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，ppm）：13.22（s，1H），8.80（s，2H），8.08（s，1H），7.37（s，1H），7.17-7.15（m，1H），7.07-7.04（m，1H），6.92（t，J＝56Hz，1H），4.76-4.72（m，1H），4.13-4.08（m，1H），3.98-3.83（m，4H），3.67-3.53（m，5H），3.05-2.98（m，1H），2.89-2.83（m，1H）。

実施例35：化合物139の合成

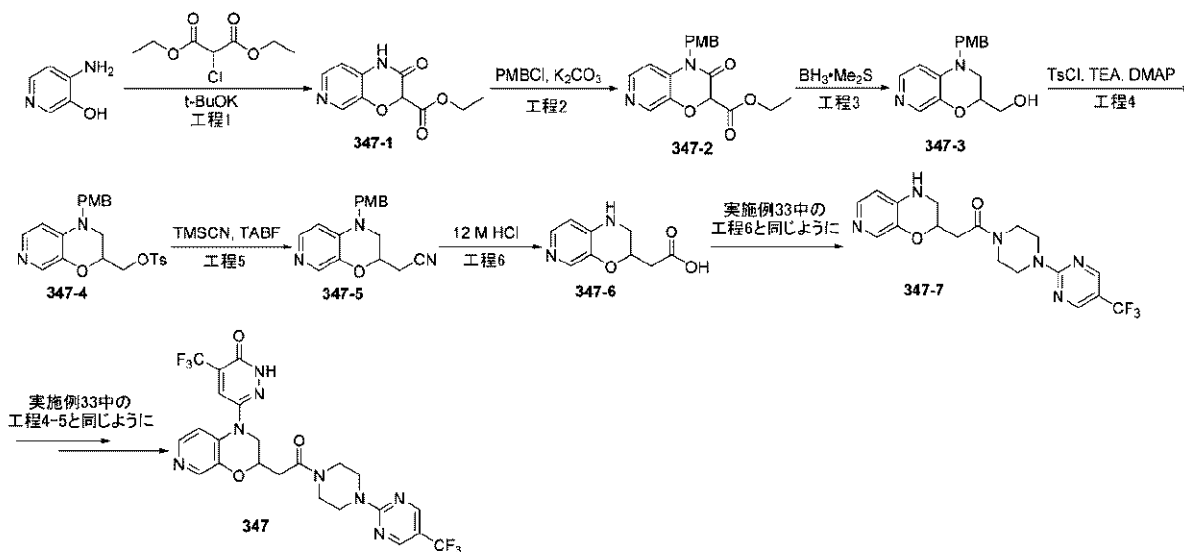


【0437】

工程1：183-9（50mg、0.091mmol）のDMF（2.5mL）における溶液中にPd（CH₃CN）₂Cl₂（47mg、0.18mmol）、X-Phos（87mg、0.18mmol）、エチルシクロプロパン（120mg、1.82mmol）およびTEA（92mg、0.91mmol）を添加した。窒素ガスを導入することにより反応混合物を5分間脱ガスし、その後室温で4時間攪拌した。H₂Oでクエンチングした後、混合物を酢酸エチルで抽出し、そして合併された有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物を分取型HPLCにより精製し（アセトニトリルと0.05%TFAの水溶液：10%から67%）、0.19当量のTFA塩としての139が得られた。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺＝579.4；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，ppm）：δ 12.92（s，1H），8.75（s，2H），7.55-7.50（m，1H），7.34-7.28（m，3H）

, 3.98–3.82 (m, 4H), 3.79–3.65 (m, 2H), 3.45–3.39 (m, 2H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.06–1.04 (m, 2H), 0.72–0.68 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –59.30 (3F), –61.13 (3F)。

実施例 36：化合物 347 の合成



10

20

【0438】

工程 1：4-アミノピリジン-3-オール (20 g、181.6 mmol) の EtOH (300 mL) における溶液中に 2-クロロマロン酸 1,3-ジエチル (45.95 g、236.1 mmol) および t-BuOK (40.8 g、363.2 mmol) を添加した。その後反応混合物を 80℃で 2 時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を H₂O でクエンチングし、酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝1／1) 精製し、347-1 が得られた。

30

【0439】

工程 2：0℃で 347-1 (12 g、54.0 mmol) の無水 DMF (150 mL) における混合物中に数回分けて K₂CO₃ (22.4 g、162.0 mmol) を添加した。この温度で 5 分間撹拌した。その後 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (8.6 g、55.086 mmol) を滴下し、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。H₂O でクエンチングした後、酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより (石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝4／1) 精製し、347-2 が得られた。

40

【0440】

工程 3：0℃で 347-2 (8 g、23.37 mmol) の無水 THF (30 mL) における溶液にゆっくり BH₃·Me₂S (THF 中 2 M、19.7 mL) を添加した。混合物を 70℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、そしてメタノールでクエンチングした。混合物を 70℃で 2 時間撹拌し、その後室温まで冷却した。溶媒を減圧で除去し、残留物が得られ、それをジクロロメタン中に溶解し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、347-3 が得られ、精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0441】

工程 4：25℃で、347-3 (3.0 g、10.48 mmol) の無水 DCM (30

50

mL)における混合物中にTsCl (2.2 g、11.53 mmol) およびDMAP (128.0 mg、1.05 mmol) およびTEA (1.59、15.72 mmol) を添加した。混合物を当該温度で5時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液でクエンチングした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテルから石油エーテル/酢酸エチル=4/1)精製し、347-4が得られた。

【0442】

工程5: 347-4 (1.2 g、2.72 mmol) のTHF (40 mL) における溶液中にTMSCN (0.95 mL、8.17 mmol) およびTBAF (THF中1 M、4.1 mL、4.1 mmol) を添加した。その後反応混合物を室温で15時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液でクエンチングした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(石油エーテルから石油エーテル/酢酸エチル=4/1)精製し、347-5が得られた。

10

【0443】

工程6: 347-5 (500 mg、1.69 mmol) の12 M HCl (1.41 mL、16.93 mmol) における溶液を80℃で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、347-6が得られ、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に用いた。

【0444】

実施例33において化合物200-7を合成するプロセスに従って、化合物347-6 および31-3から化合物347-7を製造した。

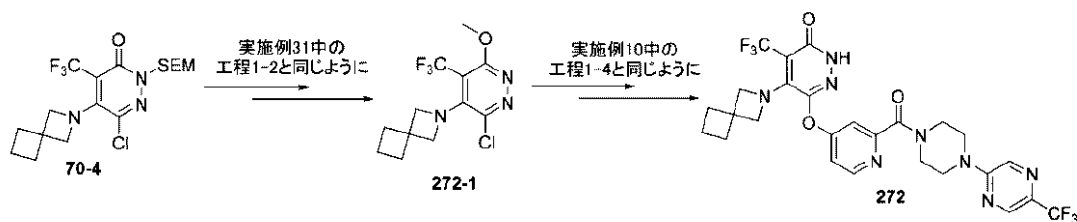
20

【0445】

実施例33において化合物200-6を合成するプロセスに従って、化合物347-7から3.1当量のTFA塩としての化合物347を製造した。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=571.4; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ 8.61 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄, ppm): δ -62.64 (3F), -68.97 (3F)。

30

実施例37: 化合物272の合成



40

【0446】

実施例31において化合物236-4を合成するプロセスに従って、化合物70-4から化合物272-1を製造した。

【0447】

実施例10において化合物20を合成するプロセスに従って、化合物272-1から0.66当量TFA塩としての化合物272を製造した。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=611.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11.83 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J=5.6 Hz, 1

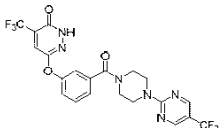
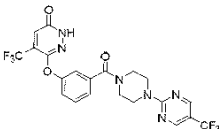
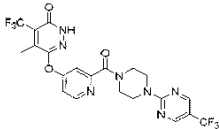
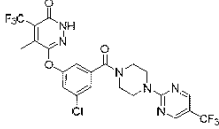
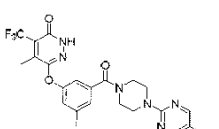
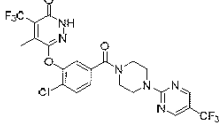
50

H), 4.37 (s, 4H), 3.92–3.82 (m, 2H), 3.81–3.70 (m, 4H), 3.68–3.58 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 4H), 1.78–1.68 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO, ppm): δ –51.37 (3H), –64.67 (3H).

【0448】

本開示の化合物は、本開示を考慮して当業者によって合成され得る。代表的なさらなる化合物は、本明細書の実施例部分に記載されている同様の手順／方法に従って合成した。構造および代表的な分析データを以下の表1に示す。

表1. 代表性化合物の同定

化合物番号	構造	[M+H] ⁺	^1H -NMRおよび ^{19}F -NMR
16		515.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 11.51 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.24–7.22 (m, 1H), 4.10–3.70 (m, 6H), 3.65–3.45 (m, 2H).
18		515.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 11.65 (brs, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.48 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37–7.30 (m, 3H), 7.29–7.27 (m, 1H), 4.10–3.72 (m, 6H), 3.65–3.45 (m, 2H).
21		530.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 11.10 (s, 1H), 8.62–8.51 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.26–7.20 (m, 1H), 4.06–3.82 (m, 8H), 2.49 (s, 3H).
22		563.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.52 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.10–3.48 (m, 8H), 2.52 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ –58.50 (3F), –59.34 (3F).
23		543.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 12.71 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.16–7.08 (m, 3H), 3.95–3.88 (m, 4H), 3.70–3.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
24		563.2	^1H -NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 12.76 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.6$ Hz,

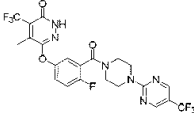
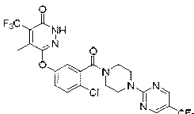
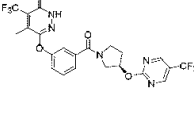
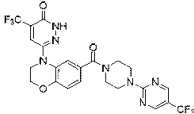
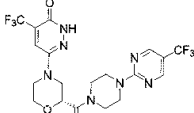
10

20

30

40

50

			1H), 7.37 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.94–3.89 (m, 4H), 3.72–3.63 (m, 2H), 3.50–3.35 (m, 2H), 2.56–2.33 (m, 3H).
25		54 7.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.37–7.27 (m, 3H), 4.06–4.04 (m, 2H), 3.96–3.94 (m, 2H), 3.87–3.84 (m, 2H), 3.50–3.47 (m, 2H), 2.52–2.50 (q, $J=2.8$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD , ppm): δ –60.70 (3F), –62.70 (3F), –121.94 (1F).
26		56 2.8	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.59 (s, 2H), 7.56 (dt, $J=9.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 4.06 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.97–3.91 (m, 2H), 3.89–3.82 (m, 2H), 3.45–3.40 (m, 2H), 2.50 (q, $J=2.8$ Hz, 3H).
29		53 0.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.91 (d, $J=23.2$ Hz, 2H), 7.57–7.21 (m, 4H), 5.90–5.55 (m, 1H), 4.12–3.57 (m, 4H), 2.51 (dd, $J=5.6, 2.8$ Hz, 3H), 2.43–2.23 (m, 2H).
30		55 6.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.17 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.45–4.30 (m, 2H), 4.02–3.92 (m, 4H), 3.87–3.79 (m, 2H), 3.80–3.64 (m, 4H).
33		50 8.2	0.7 TFA塩, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 12.79 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.41–4.38 (m, 1H), 3.91–3.79 (m, 6H), 3.7

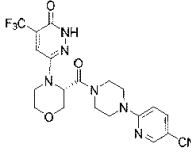
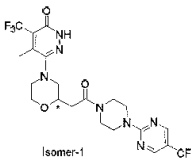
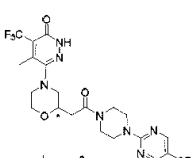
10

20

30

40

50

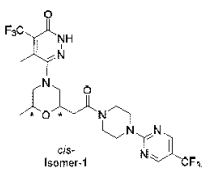
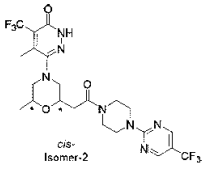
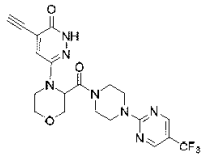
			0-3.64 (m, 4H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -59.32 (3F), -65.74 (3F).
37		48 6.2 [M+ Na] -	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.75 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.04-3.47 (m, 14H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -68.57 (3F).
38		53 6.3	SFC分析: 99.10% ee; 保持時間: 1.132min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6mm, 3 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.05-3.86 (m, 5H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 3H).
39		53 6.3	SFC分析: 90.74% ee; 保持時間: 1.320min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6mm, 3 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.06-3.86 (m, 5H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.90-2.77 (m,

10

20

30

40

			2 H), 2. 6 8 – 2. 6 2 (m, 1 H), 2. 5 7 – 2. 5 2 (m, 1 H), 2. 4 8 – 2. 4 5 (m, 3 H).
4 0	 cis-Isomer-1	5 5 0. 0	SFC分析：9 9. 5 2 % e e ; 保持時間：2. 1 7 6 m i n ; カラム：DA I C E L C H I R A L P A K (登録商標) O J, 1 0 0 × 3. 0 m m, 3 μ m, AがCO₂を示し、かつBがMe OH (0. 1 % D E A) を示す, 5 % から4 0 % ; 圧力：1 0 0 b a r ; 流速：1. 5 m L / m i n. ¹H N M R (4 0 0 M H z, メタノール-<i>d</i>₄, p p m): δ 8. 5 9 (s, 2 H), 4. 5 5 (s, 2 H), 4. 1 8 – 4. 1 4 (m, 1 H), 4. 0 7 – 3. 9 8 (m, 2 H), 3. 9 4 – 3. 7 2 (m, 4 H), 3. 6 9 – 3. 5 8 (m, 2 H), 3. 3 1 – 3. 2 5 (m, 1 H), 3. 1 4 – 3. 0 9 (m, 1 H), 2. 8 4 – 2. 7 8 (m, 1 H), 2. 6 1 – 2. 5 0 (m, 2 H), 2. 4 9 – 2. 4 5 (m, 3 H), 1. 1 7 (d, <i>J</i> = 6. 2 H z, 3 H).
4 1	 cis-Isomer-2	5 5 0. 0	SFC分析：9 7. 5 2 % e e ; 保持時間：2. 4 1 0 m i n ; カラム：DA I C E L C H I R A L P A K (登録商標) O J, 1 0 0 × 3. 0 m m, 3 μ m, AがCO₂を示し、かつBがMe OH (0. 1 % D E A) を示す, 5 % から4 0 % ; 圧力：1 0 0 b a r ; 流速：1. 5 m L / m i n. ¹H N M R (4 0 0 M H z, メタノール-<i>d</i>₄, p p m): δ 8. 6 0 (s, 2 H), 4. 5 5 (s, 2 H), 4. 1 9 – 4. 1 3 (m, 1 H), 4. 0 7 – 3. 9 8 (m, 2 H), 3. 9 5 – 3. 8 2 (m, 2 H), 3. 8 0 – 3. 7 2 (m, 2 H), 3. 7 0 – 3. 6 0 (m, 2 H), 3. 3 0 – 3. 2 5 (m, 1 H), 3. 1 4 – 3. 1 2 (m, 1 H), 2. 8 4 – 2. 7 8 (m, 1 H), 2. 6 0 – 2. 5 4 (m, 2 H), 2. 4 8 – 2. 4 5 (m, 3 H), 1. 1 7 (d, <i>J</i> = 8 H z, 3 H).
4 6		4 6 4. 1	¹H N M R (4 0 0 M H z, メタノール-<i>d</i>₄, p p m): δ 8. 6 0 (s, 2 H), 7. 7 2 (s, 1 H), 4. 7 9 (s, 1 H), 4. 2 6 – 4. 0 5 (d, <i>J</i> = 1 8. 6 H z, 3 H), 4. 0 4 – 3. 8 9 (m, 4 H), 3. 8

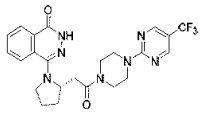
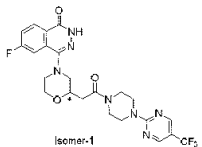
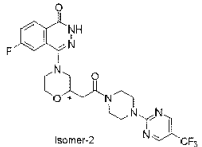
10

20

30

40

50

			8-3.68 (m, 6H), 3.51-3.37 (m, 2H).
47		48 7.9	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.34 (dd, $J=8.0$, 1.2Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 3H), 3.83-3.50 (m, 6H), 3.32 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.40-2.39 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -62.64 (3F).
51	 Isomer-1	52 2.2	SFC分析: 99.58% ee; 保持時間: 3.255min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.40 (dd, $J=8.8$, 5.5Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=9.4$, 2.5Hz, 1H), 7.61 (td, $J=8.6$, 2.5Hz, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 4.07-3.84 (m, 6H), 3.81-3.61 (m, 4H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H).
52	 Isomer-2	52 2.2	SFC分析: 98.28% ee; 保持時間: 3.455min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.40 (dd, $J=8.8$,

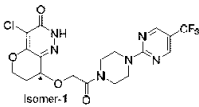
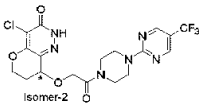
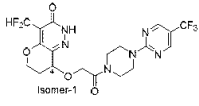
10

20

30

40

50

			5. 5 Hz, 1H), 7. 71 (dd, $J=9. 4, 2. 4$ Hz, 1H), 7. 61 (td, $J=8. 6, 2. 5$ Hz, 1H), 4. 32–4. 18 (m, 1H), 4. 10–3. 83 (m, 6H), 3. 81–3. 59 (m, 4H), 3. 53–3. 46 (m, 1H), 3. 35–3. 32 (m, 1H), 3. 06–2. 95 (m, 1H), 2. 89–2. 75 (m, 2H), 2. 65–2. 56 (m, 1H).
53	 Isomer-1	47 5. 4	SFC分析：100% ee；保持時間：1. 428 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OZ, 100×3. 0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH（0. 1%DEA）を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1. 5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13. 27 (s, 1H), 8. 75 (s, 2H), 4. 52–4. 45 (m, 2H), 4. 41–4. 36 (m, 3H), 3. 90–3. 73 (m, 4H), 3. 58–3. 40 (m, 4H), 2. 34–2. 14 (m, 2H).
54	 Isomer-2	47 5. 2	SFC分析：97. 51% ee；保持時間：2. 634 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OZ, 100×3. 0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH（0. 1%DEA）を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1. 5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13. 28 (s, 1H), 8. 75 (s, 2H), 4. 52–4. 47 (m, 2H), 4. 44–4. 36 (m, 3H), 3. 90–3. 73 (m, 4H), 3. 58–3. 40 (m, 4H), 2. 34–2. 15 (m, 2H).
55	 Isomer-1	49 1. 4	SFC分析：100% ee；保持時間：7. 331 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AY, 250×4. 6 mm, 5μm, Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH（0. 2%DEA）を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1. 0 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13. 16 (s, 1H), 8. 72 (s, 2H), 6. 89 (t, $J=5$

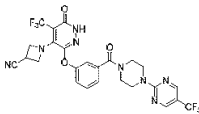
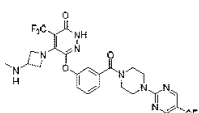
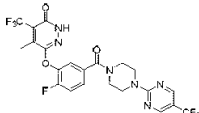
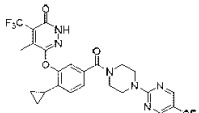
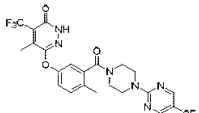
10

20

30

40

50

60		59 5.4	2.2 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.38–7.32 (m, 3H), 4.88–4.82 (m, 2H), 4.77–4.72 (m, 2H), 4.10–3.90 (m, 4H), 3.89–3.75 (m, 3H), 3.62–3.52 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ –53.73, –62.66.
61		59 9.5	1.5 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 2H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.34–7.32 (m, 3H), 4.70–4.65 (m, 2H), 4.43–4.40 (m, 2H), 3.90–3.73 (m, 9H), 3.51–3.45 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.53 (3F), –59.29 (3F).
63		54 7.2	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 7.52 (dd, $J=7.3$, 1.9Hz, 1H), 7.46–7.35 (m, 2H), 4.10–3.50 (m, 8H), 2.55–2.50 (m, 3H).
64		56 9.3	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.33–7.25 (m, 2H), 7.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.98–3.50 (m, 8H), 2.55–2.50 (m, 3H), 2.02–1.91 (m, 1H), 0.99–0.89 (m, 2H), 0.75–0.63 (m, 2H).
65		54 3.0	0.5 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.68 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.32–7.30 (m, 1H), 7.17–7.12 (m, 2H), 3.95–3.79 (m, 6H), 3.27–3.25 (m, 2H), 2.40–2.35 (m, 3H), 2.21 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –58.41 (3F), –59.34 (3F).

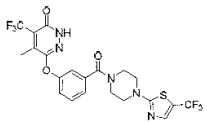
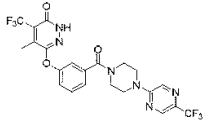
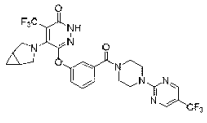
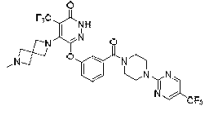
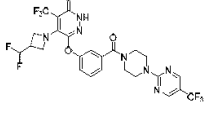
10

20

30

40

50

6 6		5 3 4. 3	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 7. 62–7. 48 (m, 2H), 7. 41–7. 27 (m, 3H), 4. 01–3. 81 (m, 2H), 3. 76–3. 52 (m, 6H), 2. 55–2. 50 (m, 3H).
6 7		5 2 9. 2	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8. 54–8. 24 (m, 2H), 7. 55 (dd, $J=10. 6$, 5. 4 Hz, 1H), 7. 45–7. 23 (m, 3H), 3. 95–3. 77 (m, 6H), 3. 69–3. 54 (m, 2H), 2. 54–2. 50 (m, 3H).
6 8		5 9 6. 4	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11. 92 (s, 1H), 8. 75 (s, 2H), 7. 54–7. 50 (m, 1H), 7. 34–7. 29 (m, 3H), 3. 98–3. 85 (m, 6H), 3. 80–3. 40 (m, 6H), 1. 57–1. 55 (m, 2H), 0. 55–0. 50 (m, 1H), 0. 30–0. 25 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ –56. 92 (3F), –59. 30 (3F).
6 9		6 2 5. 5	3. 3 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11. 66 (s, 1H), 8. 74 (s, 2H), 7. 56–7. 52 (m, 1H), 7. 33–7. 20 (m, 3H), 4. 60 (s, 4H), 4. 30–4. 10 (m, 4H), 3. 99–3. 80 (m, 4H), 3. 78–3. 65 (m, 4H), 2. 73 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51. 50 (3F), –59. 30 (3F).
7 2		6 2 0. 4	1. 0 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11. 70 (s, 1H), 8. 74 (s, 2H), 7. 66–7. 05 (m, 4H), 6. 52–6. 23 (m, 1H), 4. 57–4. 37 (m, 4H), 4. 01–3. 61 (m, 7H), 3. 30–3. 20 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51. 45 (3F), –59. 29 (3F), –124. 85 (2F).

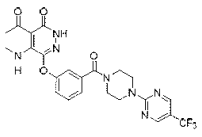
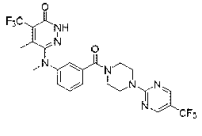
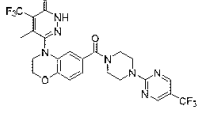
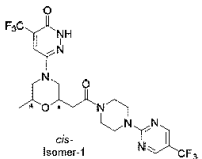
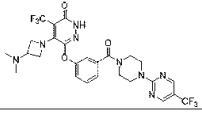
10

20

30

40

50

74		51 8.1	^1H NMR (300MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60–8.59 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.03–6.98 (m, 2H), 6.85–6.84 (m, 1H), 4.03–3.93 (m, 4H), 3.81–3.79 (m, 2H), 3.55–3.53 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –62.66 (3F).
77		54 1.9	3.2 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.28 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.30 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.00–6.73 (m, 3H), 3.90–86 (m, 4H), 3.67–3.31 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –57.19 (3F), –59.33 (3F).
78		57 0.3	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.58 (s, 2H), 6.95–6.91 (m, 2H), 6.53–6.49 (m, 1H), 4.45–4.38 (m, 2H), 4.01–3.87 (m, 4H), 3.76–3.52 (m, 6H), 2.43–2.39 (m, 3H).
79		53 6.0	SFC分析: 97.32% ee; 保持時間: 1.679min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0mm, 3 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 4.08–3.99 (m, 3H), 3.95–3.71 (m, 7H), 3.70–3.59 (m, 2H), 2.86–2.81 (m, 1H), 2.63–2.45 (m, 3H), 1.19 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H).
82		61 3.4	4.4 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.72 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.58–7.5

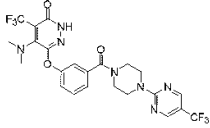
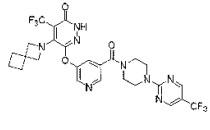
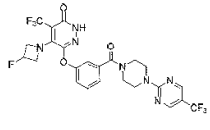
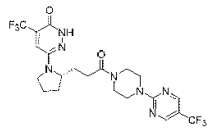
10

20

30

40

50

			0 (m, 1H), 7.42–7.30 (m, 3H), 4.71–4.58 (m, 4H), 4.03–3.82 (m, 5H), 3.76–3.63 (m, 4H), 2.68 (s, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.69 (3F), –59.30 (3F).
83		55 8.2	2.8 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.00 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.61–7.20 (m, 4H), 4.06–3.82 (m, 4H), 3.71–3.60 (m, 4H), 3.07 (s, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –58.10 (3F), –59.30 (3F).
84		61 1.4	0.5 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.66–8.54 (m, 4H), 7.93–7.91 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.10–3.97 (m, 4H), 3.93–3.80 (s, 2H), 3.65–3.54 (m, 2H), 2.27 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 4H), 1.90–1.80 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –53.28 (3F), –62.66 (3F).
85		58 8.2	1.6 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.71 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.38–7.30 (m, 3H), 5.47–5.29 (m, 1H), 4.82–4.70 (m, 2H), 4.55–4.44 (m, 2H), 3.89–3.65 (m, 8H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.65 (3F), –59.30 (3F), –178.65 (1F).
86		52 0.3	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): 8.59 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 4.03–3.85 (m, 5H), 3.72–3.59 (m, 4H), 3.56–3.49 (m, 1H), 3.35–3.31 (m, 1H), 2.55–2.44 (m, 2

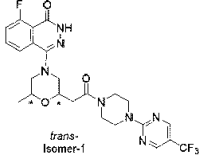
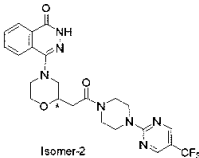
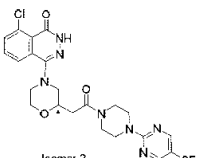
10

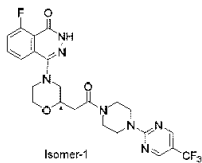
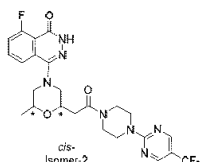
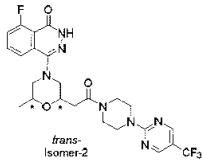
20

30

40

50

9 1	 trans-Isomer-1	5 3 6. 4	SFC分析：100%ee；保持時間：3. 342min；カラム：Chiral-MIC, 100×3. 0mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0. 1%DEA）を示す, 5%から40%；圧力：100 bar；流速：1. 5mL/min. ¹H NMR（400MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm）：δ 8. 61（s, 2H）, 7. 98–7. 92（m, 2H）, 7. 57–7. 52（m, 1H）, 4. 57–4. 52（m, 1H）, 4. 32–4. 28（m, 1H）, 4. 03–3. 89（m, 4H）, 3. 81–3. 66（m, 4H）, 3. 29–3. 25（m, 2H）, 3. 12–3. 08（m, 1H）, 3. 05–2. 95（m, 2H）, 2. 88–2. 84（m, 1H）, 1. 37（d, <i>J</i>=6. 4Hz, 3H）.	10
9 2	 Isomer-2	5 0 4. 0	SFC分析：100%ee；保持時間：4. 399min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS, 100×3. 0mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0. 1%DEA）を示す, 5%から40%；圧力：100 bar；流速：1. 5mL/min. ¹H NMR（400MHz, DMSO-<i>d</i>₆）：δ 12. 13（s, 1H）, 8. 71（s, 2H）, 8. 22（d, <i>J</i>=7. 7Hz, 1H）, 8. 02–7. 86（m, 2H）, 7. 85–7. 81（m, 1H）, 4. 16–4. 10（m, 1H）, 3. 90–3. 76（m, 6H）, 3. 59–3. 55（m, 4H）, 3. 45（d, <i>J</i>=12. 3Hz, 1H）, 3. 27–3. 24（m, 1H）, 2. 87–2. 80（m, 1H）, 2. 73–2. 66（m, 1H）, 2. 65–2. 51（m, 2H）.	20 30
9 3	 Isomer-2	5 3 8. 1	SFC分析：96. 63%ee；保持時間：3. 813min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ, 100×3. 0mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0. 1%DEA）を示す, 5%から40%；圧力：100 bar；流速：1. 5mL/min. ¹H NMR（400MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm）：δ 8. 59（s, 2H）, 8. 08–8. 00（m, 1H）, 7. 87–7. 75（m, 2H）, 4. 3	40

			0-4.19 (m, 1H), 4.07-3.83 (m, 6H), 3.80-3.59 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H).
94	 Isomer-1	52 2.3	¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.98-7.83 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.28-3.80 (m, 6H), 3.81-3.58 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H).
95	 cis-Isomer-2	53 6.4	SFC分析: 74.70% ee; 保持時間: 3.566min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.09-3.74 (m, 8H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> =6Hz, 3H).
96	 trans-Isomer-2	53 6.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.451min; カラム: Chiral-MIC, 100×3.0mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.61 (s, 2H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.82-3.67 (m, 4

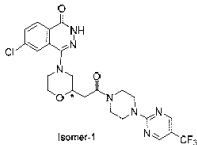
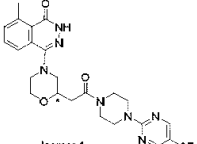
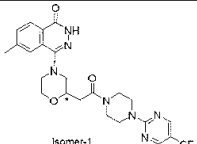
10

20

30

40

50

			II), 3.36–3.28 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.87–2.74 (m, 2H), 2.61–2.53 (m, 1H).
100	 Isomer-1	53 8.2	SFC分析：99.00% ee；保持時間：4.629min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i>=8.5Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i>=1.9Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0Hz, 1H), 4.30–4.18 (m, 1H), 4.09–3.84 (m, 6H), 3.81–3.61 (m, 4H), 3.53–3.43 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 1H), 3.06–2.97 (m, 1H), 2.89–2.75 (m, 2H), 2.64–2.55 (m, 1H).
101	 Isomer-1	51 8.3	SFC分析：98.32% ee；保持時間：7.275min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）1A，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i>=8.2Hz, 1H), 7.82–7.71 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i>=7.6Hz, 1H), 4.29–4.19 (m, 1H), 4.07–3.83 (m, 6H), 3.81–3.61 (m, 4H), 3.46 (d, <i>J</i>=12.6Hz, 1H), 3.26–3.21 (m, 1H), 3.01–2.87 (m, 4H), 2.87–2.71 (m, 2H), 2.61–2.51 (m, 1H).
102	 Isomer-1	51 8.3	SFC分析：98.46% ee；保持時間：2.198min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）OD，250×4.6mm，5μm，AがCO₂を示し、かつBがMe

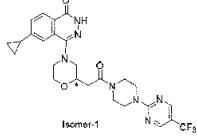
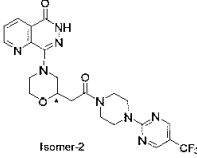
10

20

30

40

50

			OH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 3.0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.32–4.23 (m, 1H), 4.04–3.83 (m, 6H), 3.82–3.61 (m, 4H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 3.04–2.97 (m, 1H), 2.88–2.74 (m, 2H), 2.63–2.54 (m, 4H).
103	 Isomer-1	54 4.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 4.439 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.34–4.22 (m, 1H), 4.07–3.84 (m, 6H), 3.80–3.61 (m, 4H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.35–3.32 (m, 1H), 3.07–2.97 (m, 1H), 2.87–2.70 (m, 2H), 2.63–2.54 (m, 1H), 2.23–2.15 (m, 1H), 1.20–1.14 (m, 2H), 0.97–0.85 (m, 2H).
104	 Isomer-2	50 5.2	SFC分析: 99.38% ee; 保持時間: 5.265 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. 0.4 FA 塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.27 (s, 1H), 9.11 (dd, $J=4.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.58 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.43 (s, 0.4H, F

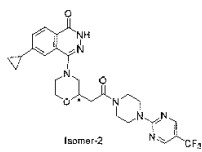
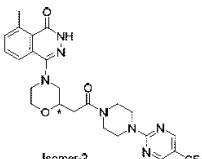
10

20

30

40

50

			A), 7.84 (dd, $J=8.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.15–3.95 (m, 3H), 3.93–3.73 (m, 6H), 3.66–3.56 (m, 4H), 2.92–2.83 (m, 1H), 2.77–2.66 (m, 2H), 2.60–2.50 (m, 1H).
105	 Isomer-2	54 4.3	SFC分析：96.08% ee；保持時間：4.063 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.31–4.23 (m, 1H), 4.06–3.84 (m, 6H), 3.80–3.61 (m, 4H), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.34–3.32 (m, 1H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.89–2.70 (m, 2H), 2.63–2.53 (m, 1H), 2.25–2.12 (m, 1H), 1.21–1.13 (m, 2H), 0.97–0.86 (m, 2H).
106	 Isomer-2	51 8.3	SFC分析：98.32% ee；保持時間：7.275 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IA，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.81–7.68 (m, 1H), 7.62–7.52 (m, 1H), 4.30–4.19 (m, 1H), 4.05–3.84 (m, 6H), 3.82–3.60 (m, 4H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.28–3.25 (m, 1H), 3.01–2.87 (m, 4H), 2.86–2.71 (m, 2H), 2.61–2.52 (m, 1H).

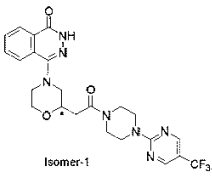
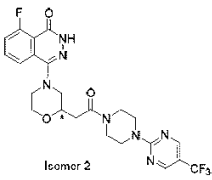
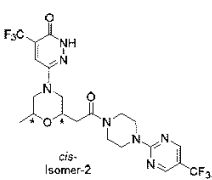
10

20

30

40

50

107	 Isomer-1	503.9	SFC分析：100% ee；保持時間：4.813 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3 μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1% DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，DMSO-<i>d</i>₆）：δ 12.13（s，1H），8.71（s，2H），8.22（d，<i>J</i>=7.7 Hz，1H），8.02–7.86（m，2H），7.85–7.81（m，1H），4.16–4.10（m，1H），3.91–3.78（m，6H），3.59–3.55（m，4H），3.45（d，<i>J</i>=12.3 Hz，1H），3.30–3.24（m，1H），2.87–2.80（m，1H），2.73–2.66（m，1H），2.65–2.51（m，2H）.
109	 Isomer-2	522.3	¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59（s，2H），8.01–7.79（m，2H），7.62–7.37（m，1H），4.32–4.16（m，1H），4.09–3.82（m，6H），3.83–3.60（m，4H），3.52–3.46（m，1H），3.30–3.26（m，1H），3.04–2.92（m，1H），2.87–2.71（m，2H），2.67–2.54（m，1H）.
110	 cis-Isomer-2	536.0	SFC分析：99.30% ee；保持時間：2.782 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ，100×3.0 mm，3 μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1% DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59（s，2H），7.88（s，1H），4.08–3.98（m，3H），3.94–3.59（m，9H），2.86–2.80（m，1H），2.63–2.45（m，3H），1.19（d，<i>J</i>=6.2 Hz，3H）.

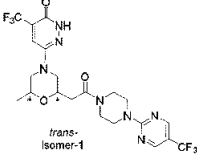
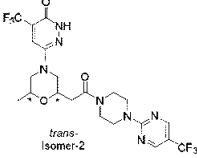
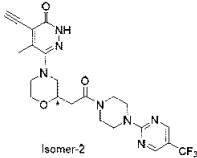
10

20

30

40

50

11 1	 trans-isomer-1	53 6.0	SFC分析：88.44% ee；保持時間：1.585 min；カラム：Chiral-MIC, 100×3.0 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 20%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 4.44–4.38 (m, 1H), 4.16–4.08 (m, 1H), 4.02–3.87 (m, 4H), 3.76–3.65 (m, 4H), 3.52–3.47 (m, 1H), 3.41–3.34 (m, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.90–2.79 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 3H).
11 2	 trans-isomer-2	53 6.0	SFC分析：99.32% ee；保持時間：3.120 min；カラム：Chiral-MIC, 100×3.0 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 20%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 4.43–4.39 (m, 1H), 4.14–4.09 (m, 1H), 4.00–3.88 (m, 4H), 3.77–3.65 (m, 4H), 3.51–3.47 (m, 1H), 3.41–3.34 (m, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.90–2.79 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 3H).
11 3	 Isomer-2	49 2.3	SFC分析：88.10% ee；保持時間：2.598 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.13–3.60 (m, 12H), 3.13–3.07 (m, 1H), 2.88–1.78 (m, 2H), 2.67–2.51 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

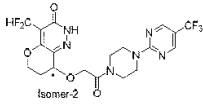
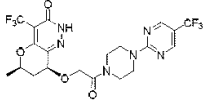
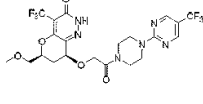
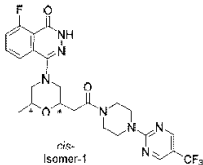
10

20

30

40

50

11 4	 Isomer-2	49 1.4	SFC分析：100%ee；保持時間：13.739min；カラム：Daicel CHIRALPAK（登録商標）AY，250×4.6mm，5μm，Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH（0.2%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.0mL/min. ¹ H NMR（400MHz，DMSO- <i>d</i> ₆ ）：δ 13.16（s，1H），8.72（s，2H），6.89（t， <i>J</i> =53.2Hz，1H），4.53-4.30（m，5H），3.91-3.70（m，4H），3.55-3.45（m，4H），2.34-2.13（m，2H）.
11 5		52 3.4	¹ H NMR（400MHz，DMSO- <i>d</i> ₆ ）：δ 13.23（s，1H），8.74（s，2H），4.75-4.60（m，2H），4.57-4.41（m，2H），3.95-3.75（m，4H），3.63-3.45（m，4H），2.53-2.30（m，1H），2.03-1.88（m，1H），1.43（d， <i>J</i> =6.4Hz，3H）.
11 6		55 3.2	¹ H NMR（400MHz，DMSO- <i>d</i> ₆ ）：δ 13.25（s，1H），8.74（s，2H），4.75-4.70（m，2H），4.52-4.42（m，2H），3.87-3.72（m，5H），3.62-3.58（m，5H），3.31（s，3H），2.49-2.44（m，1H），2.11-2.04（m，1H）.
11 8	 Isomer-1	53 6.4	SFC分析：92.96%ee；保持時間：3.223min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ，100×3.0mm，3μm，AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹ H NMR（400MHz，メタノール- <i>d</i> ₄ ，ppm）：δ 8.59（s，2H），7.96-7.87（m，2H），7.54-7.49（m，1H），4.32-4.26（m，1H），4.09-3.74（m，8H），3.70-3.59（m，2H），3.50-3.47（m，1H），2.86-2.81（m，1H），2.71-2.5

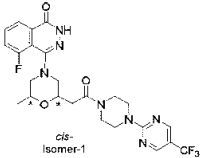
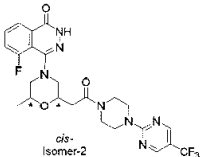
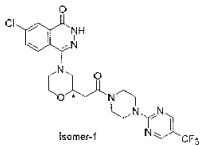
10

20

30

40

50

			2 (m, 3H), 1.18 (d, $J=6$ Hz, 3H).
119	 cis-Isomer-1	536.4	SFC分析：97.06% ee；保持時間：3.075 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ，100×3.0 mm，3 μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1% DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 4.24–4.22 (m, 1H), 4.10–3.99 (m, 2H), 3.94–3.75 (m, 6H), 3.71–3.58 (m, 2H), 3.48–3.45 (m, 1H), 2.86–2.81 (m, 1H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.56–2.49 (m, 2H), 1.18 (d, $J=6$ Hz, 3H).
120	 cis-Isomer-2	536.4	SFC分析：98.98% ee；保持時間：3.452 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ，100×3.0 mm，3 μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1% DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 4.26–4.22 (m, 1H), 4.10–3.99 (m, 2H), 3.94–3.75 (m, 6H), 3.71–3.58 (m, 2H), 3.48–3.45 (m, 1H), 2.86–2.81 (m, 1H), 2.69–2.63 (m, 1H), 2.56–2.49 (m, 2H), 1.19 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).
121	 Isomer-1	538.3	SFC分析：97.94% ee；保持時間：5.217 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OZ，100×3.0 mm，3 μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1% DEA）を示す，60%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min.

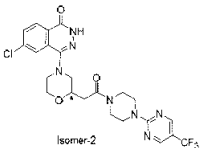
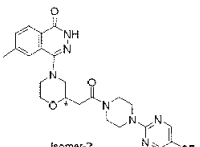
10

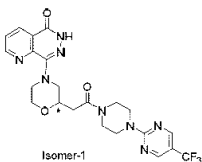
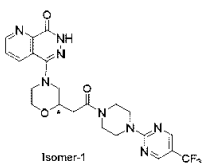
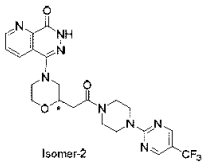
20

30

40

50

			L/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.28 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 4.29–4.21 (m, 1H), 4.05–3.86 (m, 6H), 3.79–3.63 (m, 4H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.87–2.73 (m, 2H), 2.60–2.55 (m, 1H).	10
12 2		53 8.2	SFC分析: 98.04% ee; 保持時間: 4.251 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.31 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 4.30–4.22 (m, 1H), 4.07–3.84 (m, 6H), 3.81–3.62 (m, 4H), 3.51–3.45 (m, 1H), 3.29–3.27 (m, 1H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.88–2.77 (m, 2H), 2.63–2.55 (m, 1H).	20
12 3		51 8.3	SFC分析: 97.28% ee; 保持時間: 2.554 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) OD, 250×4.6 mm, 5 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 3.0 mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.22 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.32–4.21 (m, 1H), 4.07–3.85 (m, 6H), 3.82–3.61 (m, 4H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H).	30 40

			H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.89–2.73 (m, 2H), 2.65–2.53 (m, 4H).
124	 Isomer-1	505.2	SFC分析：99.08% ee；保持時間：4.747 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3 μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1% DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. 0.14 FA 塩，¹H NMR（400 MHz，DMSO-<i>d</i>₆）：δ 12.27 (s, 1H), 9.11 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 0.14 H, FA), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 4.20–3.95 (m, 3H), 3.93–3.72 (m, 6H), 3.65–3.55 (m, 4H), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.78–2.66 (m, 2H), 2.61–2.50 (m, 1H).
125	 Isomer-1	505.3	¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 4.30–4.22 (m, 1H), 4.10–3.84 (m, 6H), 3.82–3.60 (m, 4H), 3.59–3.48 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.88–2.76 (m, 2H), 2.65–2.55 (m, 1H).
126	 Isomer-2	505.3	¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.31–4.22 (m, 1H), 4.07–3.84 (m, 6H), 3.81–3.61 (m, 4H), 3.60–3.49 (m, 1H), 3.37–3.32 (m, 1H), 3.09–2.96 (m, 1H), 2.88–2.76 (m, 2H), 2.65–2.54 (m, 1H).

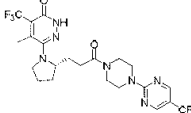
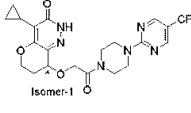
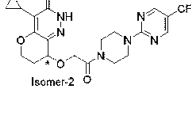
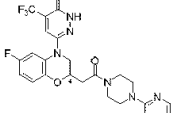
10

20

30

40

50

127		53 4.3	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.99–3.83 (m, 4H), 3.71–3.52 (m, 5H), 3.00–2.89 (m, 1H), 2.48–2.40 (m, 4H), 2.23–2.15 (m, 1H), 2.03–1.74 (m, 3H), 1.75–1.63 (m, 2H).
128		48 1.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.460min; カラム: DAICEL CHIPAKCEL (登録商標) OZ, 100×3.0mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 4.44–4.40 (m, 1H), 4.39–4.23 (m, 4H), 3.88–3.76 (m, 4H), 3.52–3.40 (m, 4H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 2H), 0.75–0.65 (m, 2H).
129		48 1.4	SFC分析: 99.72% ee; 保持時間: 1.986min; カラム: DAICEL CHIPAKCEL (登録商標) OZ, 100×3.0mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.61 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 4.50–4.40 (m, 1H), 4.39–4.23 (m, 4H), 3.85–3.75 (m, 4H), 3.50–3.40 (m, 4H), 2.30–2.10 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.40–1.30 (m, 2H), 0.70–0.60 (m, 2H).
130		58 8.4	SFC分析: 99.66% ee; 保持時間: 1.353min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH

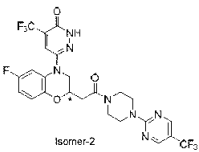
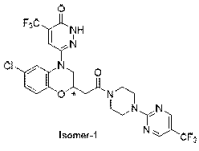
10

20

30

40

50

			(0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.50 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.80–6.73 (m, 2H), 6.58–6.53 (m, 1H), 4.58–4.50 (m, 1H), 4.03–3.99 (m, 1H), 3.89–3.82 (m, 4H), 3.67–3.53 (m, 4H), 3.45–3.40 (m, 1H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.72–2.65 (m, 1H).
13 1	 Isomer-2	58 8.4	SFC分析: 97.04% ee; 保持時間: 1.771 min; カラム: Regis WIELK-O1 (S, S), 50 × 4.6 mm, 3 μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.50 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.79–6.73 (m, 2H), 6.58–6.53 (m, 1H), 4.58–4.51 (m, 1H), 4.03–3.99 (m, 1H), 3.89–3.82 (m, 4H), 3.67–3.53 (m, 4H), 3.45–3.40 (m, 1H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.74–2.66 (m, 1H).
13 2	 Isomer-1	60 4.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.548 min; カラム: Regis WIELK-O1 (S, S), 50 × 4.6 mm, 3 μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.50 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.99–6.98 (m, 1H), 6.81–6.76 (m, 2H), 4.60–4.54 (m, 1H), 4.03–3.99 (m, 1H), 3.89–3.82 (m, 4H), 3.66–3.54 (m, 4H), 3.45–3.40 (m, 1H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.72–2.67 (m, 1H).

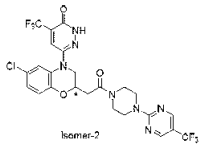
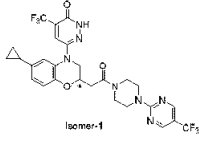
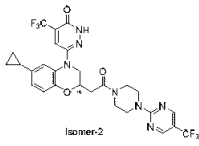
10

20

30

40

50

133	 Isomer-2	604.4	SFC分析：97.02% ee；保持時間：2.001 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 8.55 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.05–7.04 (m, 1H), 6.87–6.81 (m, 2H), 4.66–4.60 (m, 1H), 4.09–4.05 (m, 1H), 3.95–3.88 (m, 4H), 3.72–3.61 (m, 4H), 3.51–3.45 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.78–2.72 (m, 1H).
134	 Isomer-1	610.4	SFC分析：99.16% ee；保持時間：1.824 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 13.06 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.78–6.71 (m, 2H), 6.66–6.63 (m, 1H), 4.63–4.55 (m, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.93–3.75 (m, 4H), 3.59–3.53 (m, 4H), 3.45–3.35 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.84–2.73 (m, 1H), 1.84–1.74 (m, 1H), 0.88–0.81 (m, 2H), 0.58–0.45 (m, 2H).
135	 Isomer-2	610.4	SFC分析：99.14% ee；保持時間：2.599 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 13.04 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.79–6.71 (m, 2H), 6.68–6.62

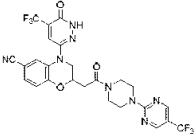
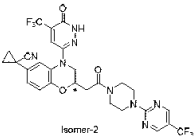
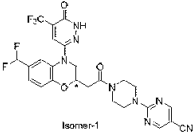
10

20

30

40

50

			(m, 1H), 4.63–4.55 (m, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.96–3.74 (m, 4H), 3.59–3.53 (m, 4H), 3.49–3.42 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.84–2.73 (m, 1H), 1.83–1.77 (m, 1H), 0.89–0.81 (m, 2H), 0.61–0.44 (m, 2H).
136		59 5.4	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.74 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.9Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 4.77–4.71 (m, 1H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.93–3.77 (m, 4H), 3.61–3.57 (m, 4H), 3.54–3.45 (m, 1H), 2.99–2.93 (m, 1H), 2.84–2.77 (m, 1H).
137		63 5.2	SFC分析: 98.66% ee; 保持時間: 4.072min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) ID, 100×3mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 6.97–6.85 (m, 2H), 4.75–4.64 (m, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> =13.2, 2.6Hz, 1H), 4.03–3.85 (m, 4H), 3.78–3.59 (m, 4H), 3.54 (dd, <i>J</i> =13.2, 7.6Hz, 1H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.44–1.27 (m, 2H).
138		57 7.2	SFC分析: 99.52% ee; 保持時間: 4.394min; カラム: Chiral-IC, 100×3.0mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹ H NMR (40

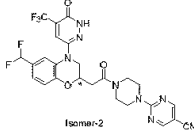
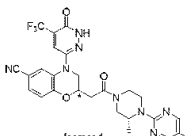
10

20

30

40

50

			0MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.63 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J=56.4$ Hz, 1H), 4.80–4.68 (m, 1H), 4.16 (dd, $J=13.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.08–3.90 (m, 4H), 3.80–3.64 (m, 4H), 3.56 (dd, $J=13.3, 7.6$ Hz, 2H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.88–2.76 (m, 1H).
140	 Isomer-2	57 7.2	SFC分析: 94.54% ee; 保持時間: 5.402min; カラム: Chiral-MIC, 100×3.0mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹ H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.63 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J=56.6$ Hz, 1H), 4.80–4.68 (m, 1H), 4.21–4.11 (m, 1H), 4.07–3.89 (m, 4H), 3.81–3.61 (m, 4H), 3.56 (dd, $J=13.3, 7.4$ Hz, 1H), 3.09–2.95 (m, 1H), 2.87–2.75 (m, 1H).
141	 Isomer-1	57 5.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.393min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) 1B, 100×3.0mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹ H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.32 (s, 2H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.93–4.73 (m, 2H), 4.53–4.29 (m, 2H), 4.20–4.08 (m, 1H), 4.1

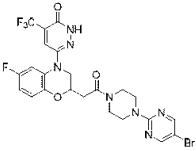
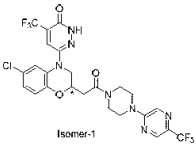
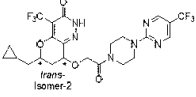
10

20

30

40

50

			2-4.84 (m, 1H), 3.69-3.43 (m, 1.5 H), 3.30-3.15 (m, 1.5 H), 3.10-2.75 (m, 3H), 1.25-1.10 (m, 3H).
142		59 8.1	0.2FA 塩, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 13.01 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.42 (s, 0.2 H), 7.99 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=10.6$, 2.8Hz, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.84-3.64 (m, 4H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.46 (dd, $J=13.1$, 7.6Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H).
143		60 4.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.871min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0mm, 3 μm , Aが CO_2 を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.09 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.11 (dd, $J=13.2$, 2.4Hz, 1H), 3.90-3.65 (m, 8H), 3.53 (dd, $J=13.2$, 7.6Hz, 1H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H).
144		56 3.4	SFC分析: 93.26% ee; 保持時間: 1.242min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6mm, 3 μm , Aが CO_2 を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 13.25 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 1

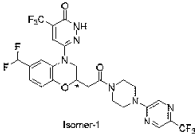
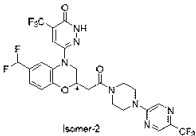
10

20

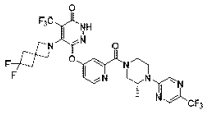
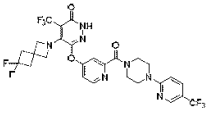
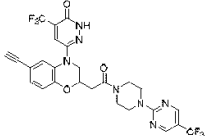
30

40

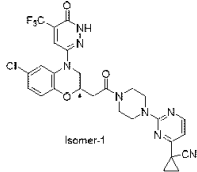
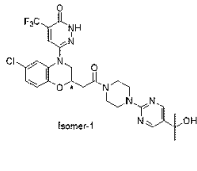
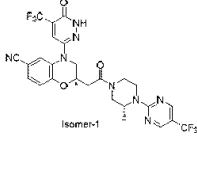
50

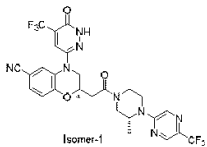
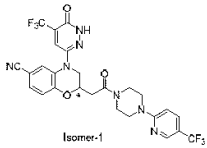
			H), 4.50 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.96–3.68 (m, 4H), 3.58–3.40 (m, 4H), 2.43–2.37 (m, 1H), 2.10–1.96 (m, 1H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 1H), 0.90–0.85 (m, 1H), 0.50–0.41 (m, 2H), 0.20–0.09 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.37 (3F), -59.30 (3F).	10
145	 Isomer-1	620.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.069 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) MIC, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J=56.4$ Hz, 1H), 4.80–4.69 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=13.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.98–3.66 (m, 8H), 3.56 (dd, $J=13.3, 7.6$ Hz, 1H), 3.10–2.97 (m, 1H), 2.88–2.73 (m, 1H).	20
146	 Isomer-2	620.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.650 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) MIC, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J=56.4$ Hz, 1H), 4.80–4.70 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=13.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.93–3.65 (m, 8	30

40

			H), 3.56 (dd, $J=13.3, 7.6$ Hz, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.90–2.70 (m, 1H).	
147		661.4	0.5 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.90 (s, 1H), 8.75–8.51 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.69–7.53 (m, 1H), 7.50–7.35 (m, 1H), 4.93–4.17 (m, 7H), 4.05–3.68 (m, 1H), 3.67–3.45 (m, 1H), 3.33–3.15 (m, 2H), 3.00–2.75 (m, 4H), 1.22–1.08 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.54 (3F), –64.67 (3F), –91.05 (2F).	10
148		646.4	0.5 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.92 (s, 1H), 8.66 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 4H), 3.90–3.80 (m, 4H), 3.79–3.69 (m, 2H), 3.68–3.58 (m, 2H), 2.99–2.81 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.55 (3F), –59.30 (3F), –91.05 (2F).	20
149		594.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 2H), 3.99–3.76 (m, 4H), 3.69–3.55 (m, 4H), 3.54–3.45 (m, 1H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.85–2.72 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –59.28 (3F), –65.97 (3F).	30

40

150	 Isomer-1	601.3	SFC分析：100% ee；保持時間：4.566min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.31（d，<i>J</i>=5.1Hz，1H），7.95（s，1H），7.06（d，<i>J</i>=1.9Hz，1H），6.91–6.84（m，3H），4.74–4.63（m，1H），4.09（dd，<i>J</i>=13.2，2.5Hz，1H），3.92–3.74（m，4H），3.72–3.60（m，4H），3.53（dd，<i>J</i>=13.1，7.4Hz，1H），3.06–2.94（m，1H），2.84–2.72（m，1H），1.85–1.78（m，2H），1.77–1.70（m，2H）.	10
151	 Isomer-1	576.3 [M-OH] ⁻	SFC分析：100% ee；保持時間：4.379min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，DMSO-<i>d</i>₆，ppm）：δ 8.45（s，2H），8.01（s，1H），7.22（s，1H），6.93–6.84（m，2H），5.09（s，1H），4.68–4.55（m，1H），4.05–3.93（m，1H），3.83–3.60（m，4H），3.59–3.42（m，5H），2.98–2.86（m，1H），2.81–2.70（m，1H），1.41（s，6H）.	20 30
152	 Isomer-1	609.2	SFC分析：100% ee；保持時間：3.764min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59（s，2H），8.08–7.99（m，1H），7.51	40

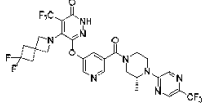
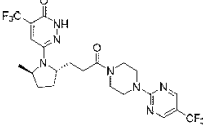
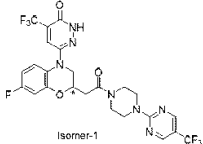
			(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12–6.88 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.87–4.75 (m, 1H), 4.72–4.55 (m, 1H), 4.48–4.32 (m, 1H), 4.20–3.85 (m, 2H), 3.73–3.32 (m, 3H), 3.15–2.73 (m, 3H), 1.32–1.06 (m, 3H).
153	 Isomer-1	609.2	SFC分析：100% ee；保持時間：1.826 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹ H NMR（400 MHz，メタノール- <i>d</i> ₄ ，ppm）：δ 8.42（s，1H），8.26（s，1H），8.09–7.99（m，1H），7.52（s，1H），7.26（d， $J=8.4$ Hz，1H），7.01（dd， $J=8.4$ ，5.2 Hz，1H），4.84–4.68（m，2H），4.49–4.22（m，2H），4.18–3.89（m，2H），3.70–3.30（m，3H），3.24–2.76（m，3H），1.34–1.10（m，3H）.
154	 Isomer-1	594.2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.630 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹ H NMR（400 MHz，メタノール- <i>d</i> ₄ ，ppm）：δ 8.37（s，1H），7.99（s，1H），7.75（dd， $J=9.1$ ，2.2 Hz，1H），7.52（d， $J=1.3$ Hz，1H），7.35–7.22（m，1H），7.02（d， $J=8.4$ Hz，1H），6.90（d， $J=9.1$ Hz，1H），4.82–4.72（m，1H），4.15（dd， $J=13.3$ ，2.4 Hz，1H），3.83–3.64（m，8H），3.56（dd， $J=13.3$ ，7.6

10

20

30

40

			Hz, 1H), 3.10–2.99 (m, 1H), 2.89–2.78 (m, 1H).
155		661.2	0.8 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01–7.88 (m, 1H), 4.99–3.85 (m, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.65–4.47 (m, 1H), 4.44–4.26 (m, 1H), 3.92–3.18 (m, 4H), 2.85 (t, $J=12.1$ Hz, 4H), 1.40–1.10 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –53.43 (3F), –67.90 (3F), –94.71 (2F).
156		534.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.197 min; カラム: DAICEL CHICEL (登録商標) OD, 250×4.6 mm, 5 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 15%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 3.99–3.87 (m, 6H), 3.74–3.62 (m, 4H), 2.51 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.17–1.97 (m, 3H), 1.91–1.67 (m, 3H), 1.29 (d, $J=6.2$ Hz, 3H).
157	 Isomer-1	588.2	SFC分析: 99.02% ee; 保持時間: 1.328 min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.20–6.90 (m, 1H), 6.83–6.54 (m, 2H), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.25–4.10 (m, 1H), 4.06–3.82 (m, 4H), 3.79–3.57 (m, 4H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.0

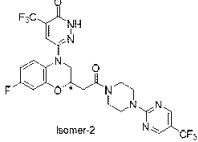
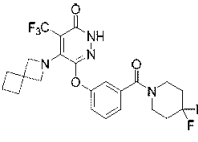
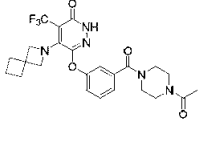
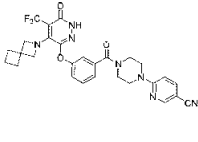
10

20

30

40

50

			6-2.90 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H).
158	 Isomer-2	588.2	SFC分析：95.88% ee；保持時間：1.668min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR (400MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.20-6.90 (m, 1H), 6.81-6.32 (m, 2H), 4.70 (d, <i>J</i>=6.0Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 4.04-3.85 (m, 4H), 3.77-3.57 (m, 4H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.90-2.68 (m, 1H).
159		499.2	0.3TFA塩, ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 11.53 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 4.44 (s, 4H), 3.83-3.75 (m, 4H), 2.18-2.16 (m, 4H), 2.12-2.05 (m, 4H), 1.77-1.69 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -51.24 (3F), -95.68 (2F).
160		506.4	0.5TFA塩, ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 11.54 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 4.44 (s, 4H), 3.69-3.25 (m, 8H), 2.19-2.15 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -51.24 (3F).
161		566.4	1.5TFA塩, ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 11.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.4

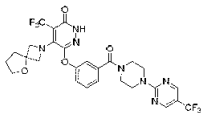
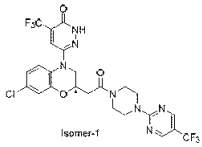
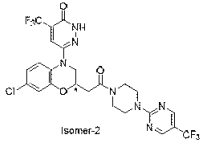
10

20

30

40

50

			4 (s, 4H), 3.78–3.45 (m, 8H), 2.19–2.15 (m, 4H), 1.77–1.70 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.24 (3F).
162		626.5	0.3TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.64 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.40–7.37 (m, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 4.50–4.47 (m, 2H), 4.41–4.38 (m, 2H), 3.97–3.88 (m, 4H), 3.77–3.70 (m, 4H), 3.65–3.55 (m, 2H), 2.10–2.06 (m, 2H), 1.88–1.75 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.26 (3F), –59.30 (3F).
163		604.0	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.817min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0mm, 3 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.76–4.65 (m, 1H), 4.20–4.09 (m, 1H), 4.06–3.86 (m, 4H), 3.79–3.61 (m, 4H), 3.57–3.47 (m, 1H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.86–2.77 (m, 1H).
164		604.0	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.485min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0mm, 3 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59

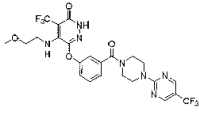
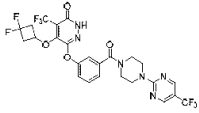
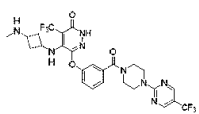
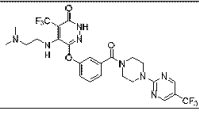
10

20

30

40

50

			− 7. 5 0 (m, 1H), 7. 3 7−7. 2 4 (m, 4H), 3. 9 4−3. 8 8 (m, 4H), 3. 8 0−3. 4 0 (m, 6H), 3. 1 2 (s, 3H), 2. 6 7−2. 6 6 (m, 2H), 2. 1 7−2. 1 0 (m, 2H). ¹⁹F NMR (3 7 6MHz, DMSO-<i>d</i>₆, p p m): δ −5 5. 3 2 (3 F), −5 9. 3 9 (3 F).
1 6 9		5 8 8. 0	0. 3 TFA塩, ¹H NMR (4 0 0MHz, DMSO-<i>d</i>₆, p p m): δ 11. 7 4 (s, 1H), 8. 7 4 (s, 2H), 7. 5 3 (t, <i>J</i>=8. 0Hz 1H), 7. 3 5−7. 3 0 (m, 3H), 6. 8 2 (s, 1H), 3. 9 3−3. 9 0 (m, 4H), 3. 7 4−3. 7 0 (m, 2H), 3. 5 6−3. 5 3 (m, 6H), 3. 2 5−3. 2 0 (m, 3H). ¹⁹F NMR (3 7 6MHz, DMSO-<i>d</i>₆, p p m): δ −5 4. 7 4 (3 F), −5 9. 4 0 (3 F).
1 7 0		6 2 1. 4	¹H NMR (4 0 0MHz, DMSO-<i>d</i>₆, p p m): δ 12. 6 1 (s, 1H), 8. 7 5 (s, 2H), 7. 5 5 (t, <i>J</i>=7. 8Hz, 1H), 7. 4 6−7. 3 7 (m, 2H), 7. 3 4 (d, <i>J</i>=7. 6Hz, 1H), 5. 3 2−5. 2 6 (m, 1H), 3. 9 9−3. 8 4 (m, 4H), 3. 8 0−3. 6 4 (m, 2H), 3. 5 3−3. 3 8 (m, 2H), 3. 1 9−3. 0 8 (m, 2H), 2. 9 7−2. 8 5 (m, 2H).
1 7 1		6 1 3. 6	1. 4 TFA塩, ¹H NMR (4 0 0MHz, DMSO-<i>d</i>₆, p p m): δ 11. 7 9−11. 7 2 (m, 1H), 8. 7 5 (s, 2H), 8. 6 9−8. 5 5 (m, 2H), 7. 5 8−7. 4 8 (m, 2H), 7. 4 2−7. 3 0 (m, 3H), 4. 3 0−4. 2 6 (m, 1H), 4. 0 0−3. 8 4 (m, 5H), 3. 7 8−3. 6 2 (m, 4H), 3. 6 0−3. 4 0 (m, 3H), 2. 6 0−2. 4 5 (m, 4H). ¹⁹F NMR (3 7 6MHz, DMSO-<i>d</i>₆, p p m): δ −5 5. 2 5 (3 F), −5 9. 2 8 (3 F).
1 7 2		6 0 1. 6	1. 7 TFA塩, ¹H NMR (4 0 0MHz, DMSO-<i>d</i>₆, p p m): δ 11. 8 3 (s, 1H), 9. 9−9. 4 5 (m, 1H),

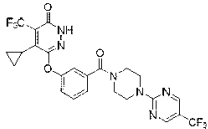
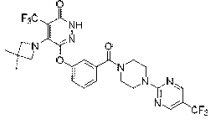
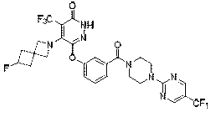
10

20

30

40

50

			8.75 (s, 2H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.42–7.33 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 1H), 3.94–3.90 (m, 4H), 3.83–3.76 (m, 4H), 3.45–3.39 (m, 4H), 2.82 (s, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –55.02 (3F), –59.28 (3F).
173		55 5.4	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.77 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.34–7.28 (m, 3H), 3.94–3.89 (m, 4H), 3.75–3.68 (m, 2H), 3.49–3.41 (m, 2H), 1.96–1.92 (m, 1H), 1.08–1.05 (m, 2H), 0.93–0.91 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –58.10 (3F), –59.30 (3F).
174		59 8.4	0.23 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.59 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.51 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.22 (m, 3H), 4.14 (s, 4H), 4.00–3.84 (m, 4H), 3.76–3.65 (m, 2H), 3.50–3.42 (m, 2H), 1.25 (s, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.23 (3F), –59.29 (3F).
176		62 8.4	0.39 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.58 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.52 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.37–7.29 (m, 3H), 5.07–4.86 (m, 1H), 4.47 (s, 4H), 3.95–3.89 (m, 4H), 3.72–3.66 (m, 2H), 3.55–3.50 (m, 2H), 2.67–2.60 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.34 (3F), –59.29 (3F), –167.98 (1F).

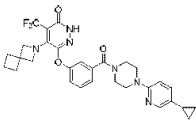
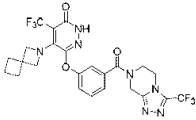
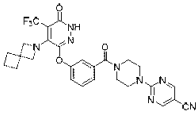
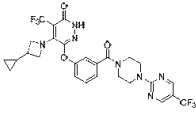
10

20

30

40

50

177		58 1.4	0.2FA 塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.54 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53–7.49 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 2H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.87–3.25 (m, 8H), 2.22–2.15 (m, 4H), 1.87–1.66 (m, 3H), 0.91–0.84 (m, 2H), 0.65–0.56 (m, 2H).
178		57 0.2	2.0TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.55 (s, 1H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.40–7.36 (m, 2H), 5.10–4.85 (m, 2H), 4.44 (s, 4H), 4.25–4.24 (m, 2H), 3.82–3.78 (m, 2H), 2.21–2.15 (m, 4H), 1.79–1.68 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.59 (3F), -61.81 (3F).
179		56 7.4	1.1TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.57 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.40–7.29 (m, 3H), 4.44 (s, 4H), 4.02–3.81 (m, 4H), 3.79–3.71 (m, 4H), 2.19–2.15 (m, 4H), 1.77–1.69 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.24 (3F).
180		61 0.5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.45 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.40–7.36 (m, 1H), 7.22–7.15 (m, 3H), 4.41–4.36 (m, 2H), 4.02–3.98 (m, 2H), 3.79–3.75 (m, 4H), 3.60–3.52 (m, 2H), 3.32–3.30 (m, 2H), 2.12–2.09 (m, 1H), 1.10–0.94 (m, 1H), 0.33–0.30 (m, 2H), 0.3

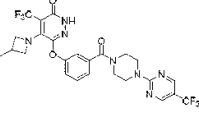
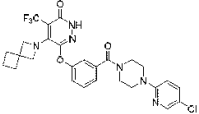
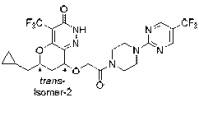
10

20

30

40

50

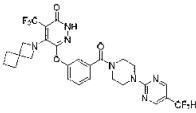
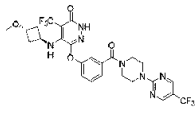
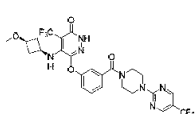
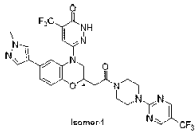
			0-0.28 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.22 (3F), -59.30 (3F).
18 1		58 4.2	1.0 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.57 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.52-3.30 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.21 (3F), -59.29 (3F).
18 2		57 5.4	1.0 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.55 (s, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 4.44 (s, 4H), 3.59-3.34 (m, 8H), 2.19-2.15 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.24 (3F).
18 4		56 3.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 1.068 min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.25 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.50 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.96-3.68 (m, 4H), 3.60-3.39 (m, 4H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.50-0.42 (m, 2H), 0.20-0.09 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz

10

20

30

40

			3. 82–3. 70 (m, 6H), 3. 50–3. 43 (m, 2H), 2. 17 (t, $J=7. 6\text{ Hz}$, 4H), 1. 77–1. 66 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51. 24 (3F), –64. 67 (3F).
189		592. 2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11. 56 (s, 1H), 8. 59 (s, 2H), 7. 52 (t, $J=8. 0\text{ Hz}$, 1H), 7. 38–7. 26 (m, 3H), 6. 98 (t, $J=56. 0\text{ Hz}$, 1H), 4. 44 (s, 4H), 3. 90–3. 82 (m, 4H), 3. 72–3. 67 (m, 2H), 3. 48–3. 43 (m, 2H), 2. 17 (t, $J=7. 6\text{ Hz}$, 4H), 1. 85–1. 68 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51. 24 (3F), –109. 04 (2F).
190		614. 0	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8. 60 (s, 1H), 7. 58–7. 53 (m, 1H), 7. 37–7. 34 (m, 3H), 4. 42–4. 38 (m, 1H), 4. 04–3. 95 (m, 5H), 3. 86–3. 82 (m, 2H), 3. 59–3. 54 (m, 2H), 3. 24 (s, 3H), 2. 51–2. 45 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –55. 14 (3F), –59. 30 (3F).
191		614. 0	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8. 60 (s, 1H), 7. 58–7. 53 (m, 1H), 7. 37–7. 34 (m, 3H), 4. 05–3. 90 (m, 4H), 3. 88–3. 83 (m, 3H), 3. 69–3. 52 (m, 3H), 3. 25 (s, 3H), 2. 86–2. 74 (m, 2H), 2. 14–2. 03 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –55. 27 (3F), –59. 31 (3F).
192	 Isomer 1	650. 4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3. 345min; カラム: Regis WHEELK-O1 (S, S), 50×4. 6mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0. 1%DEA) を示す, 40%; 圧力: 100

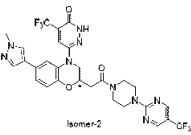
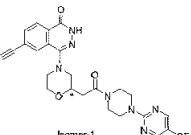
10

20

30

40

50

			bar ; 流速 : 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 13.08 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.01–7.97 (m, 2H), 7.71 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.65–4.60 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.90–3.80 (m, 7H), 3.64–3.56 (m, 4H), 3.55–3.45 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.82–2.70 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ –59.29 (3F), –65.99 (3F).	10
193	 Isomer-2	650.4	SFC分析 : 98.44% ee ; 保持時間 : 4.911 min ; カラム : Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40% ; 圧力 : 100 bar ; 流速 : 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 13.08 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.01–7.97 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.65–4.60 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.92–3.80 (m, 7H), 3.64–3.56 (m, 4H), 3.53–3.45 (m, 1H), 2.95–2.84 (m, 1H), 2.82–2.70 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ –59.29 (3F), –65.99 (3F).	20
194	 Isomer-1	528.3	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm) : δ 8.59 (s, 2H), 8.37 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 4.31–4.20 (m, 1H), 4.08–3.83 (m, 7H), 3.81–3.59 (m, 4H), 3.52 (d, $J=12.3$ Hz, 1H).	30

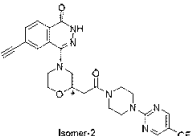
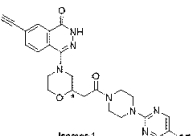
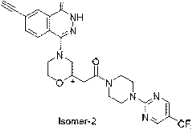
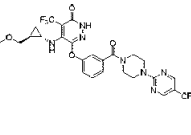
10

20

30

40

50

			H), 3.36–3.30 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 1H), 2.87–2.72 (m, 2H), 2.63–2.53 (m, 1H).
19 5	 Isomer-2	52 8.3	¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> =1.5Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.4, 1.7Hz, 1H), 4.30–4.20 (m, 1H), 4.09–3.81 (m, 7H), 3.80–3.60 (m, 4H), 3.52 (d, <i>J</i> =12.3Hz, 1H), 3.36–3.30 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.87–2.73 (m, 2H), 2.64–2.53 (m, 1H).
19 6	 Isomer-1	52 8.3	¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> =1.3Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.4, 1.6Hz, 1H), 4.31–4.20 (m, 1H), 4.08–3.83 (m, 7H), 3.81–3.59 (m, 4H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.36–3.30 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 1H), 2.87–2.72 (m, 2H), 2.67–2.55 (m, 1H).
19 7	 Isomer-2	52 8.3	¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> =1.5Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.4, 1.7Hz, 1H), 4.30–4.20 (m, 1H), 4.09–3.81 (m, 7H), 3.80–3.60 (m, 4H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.36–3.30 (m, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.87–2.73 (m, 2H), 2.66–2.55 (m, 1H).
19 8	 Isomer-2	61 4.6	0.7TFA, ¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.38–7.29 (m, 3H), 4.10–3.74 (m, 6H), 3.62–3.50 (m, 2H), 3.46–3.39 (m, 1H).

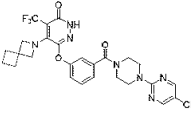
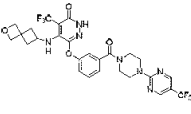
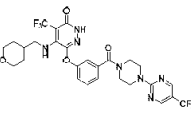
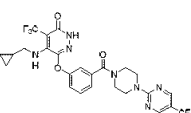
10

20

30

40

50

			H), 3. 3 3 (s, 3H), 3. 3 1-3. 2 4 (m, 1H), 2. 9 4-2. 8 5 (m, 1H), 1. 4 5-1. 3 5 (m, 1H), 0. 9 7-0. 8 3 (m, 2H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, メタノール- d_4 , p p m) δ -5 6. 1 2 (3F), -6 2. 6 5 (3F).
1 9 9		5 7 6. 4	^1H NMR (4 0 0MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ 11. 5 6 (s, 1H), 8. 4 7 (s, 2H), 7. 5 4-7. 5 0 (m, 1H), 7. 3 7-7. 2 8 (m, 3H), 4. 4 4 (s, 4H), 3. 8 8-3. 3 3 (m, 8H), 2. 2 0-2. 1 6 (m, 4H), 1. 7 7-1. 6 9 (m, 2H); ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ -5 1. 2 4 (3F).
2 0 2		6 2 6. 6	^1H NMR (4 0 0MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ 11. 6 5 (s, 1H), 8. 7 4 (s, 2H), 7. 5 4-7. 5 0 (m, 1H), 7. 3 9-7. 3 1 (m, 4H), 4. 5 6 - 4. 4 9 (m, 3H), 4. 0 1-3. 7 9 (m, 4H), 3. 7 8-3. 6 6 (m, 2H), 3. 5 2-3. 3 0 (m, 4H), 2. 7 0-2. 4 0 (m, 4H); ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ -5 5. 1 9 (3F), -5 9. 2 9 (3F).
2 0 3		6 2 8. 6	^1H NMR (4 0 0MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ 11. 7 2 (s, 1H), 8. 7 4 (s, 2H), 7. 5 5-7. 5 1 (m, 1H), 7. 3 6-7. 3 0 (m, 3H), 7. 0 9 (s, 3H), 4. 0 2-3. 6 5 (m, 8H), 3. 4 5-3. 2 0 (m, 6H), 1. 9 8-1. 9 1 (m, 1H), 1. 6 0-1. 5 0 (m, 2H) 1. 2 0-1. 0 8 (m, 2H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ -5 4. 7 4 (3F), -5 9. 2 9 (3F).
2 0 4		5 8 4. 4	0. 2 TFA塩, ^1H NMR (4 0 0MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ 11. 7 2 (s, 1H), 8. 7 4 (s, 2H), 7. 5 6-7. 5 2 (m, 1H), 7. 3 8-7. 3 2 (m, 3H), 7. 0 2-6. 9 3 (m, 1H), 4. 0 5-3. 2 2 (m, 10H), 1. 2 0-1. 1 4 (m, 1H), 0. 4 9-

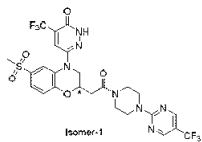
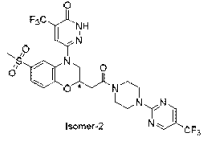
10

20

30

40

50

			0.47 (m, 2H), 0.29–0.27 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –54.62 (3F), –59.30 (3F).
205	 Isomer-1	648.4	SFC分析: 99.06% ee; 保持時間: 3.935 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.60 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.82–4.76 (m, 1H), 4.19 (dd, J=13.3, 2.5 Hz, 1H), 4.06–3.89 (m, 4H), 3.75–3.64 (m, 4H), 3.62–3.52 (m, 1H), 3.10–3.00 (m, 4H), 2.89–2.79 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ –62.65 (3F), –68.68 (3F).
206	 Isomer-2	648.4	SFC分析: 90.74% ee; 保持時間: 4.353 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.60 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.82–4.76 (m, 1H), 4.19 (dd, J=13.3, 2.5 Hz, 1H), 4.06–3.89 (m, 4H), 3.75–3.64 (m, 4H), 3.62–3.52 (m, 1H), 3.10–3.00 (m, 4H), 2.89–2.79 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ –62.64 (3F), –68.67 (3F).

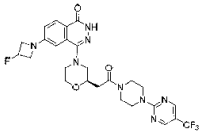
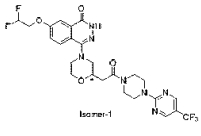
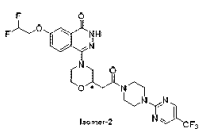
10

20

30

40

50

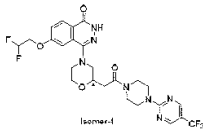
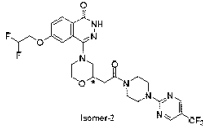
207		57 7.2	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.58 (s, 2H), 8.23–8.13 (m, 1H), 7.02–6.92 (m, 1H), 6.94–6.84 (m, 1H), 5.75–5.40 (m, 1H), 4.55–4.35 (m, 2H), 4.30–4.10 (m, 3H), 4.08–3.82 (m, 6H), 3.80–3.58 (m, 5H), 3.33–3.25 (m, 2H), 3.09–2.94 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.70–2.53 (m, 2H).
208		58 4.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 7.440min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IA, 250×4.6mm, 5 μ m, Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH (0.2%DEA)を示す; 流速: 1.0mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.03 (d, J =8.9Hz, 1H), 7.78 (d, J =2.7Hz, 1H), 7.55 (dd, J =8.9, 2.7Hz, 1H), 6.26 (tt, J =54.8, 3.7Hz, 1H), 4.43 (td, J =13.7, 3.7Hz, 2H), 4.33–4.17 (m, 1H), 4.10–3.82 (m, 6H), 3.82–3.58 (m, 4H), 3.52 (d, J =12.3Hz, 1H), 3.36–3.31 (m, 1H), 3.04–2.91 (m, 1H), 2.90–2.70 (m, 2H), 2.63–2.52 (m, 1H).
209		58 4.3	SFC分析: 99.59% ee; 保持時間: 11.456min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IA, 250×4.6mm, 5 μ m, Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH (0.2%DEA)を示す; 流速: 1.0mL/min. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.03 (d, J =8.9Hz, 1H), 7.78 (d, J =2.7Hz, 1H), 7.55 (dd, J =8.9, 2.7Hz, 1H), 6.26 (tt, J =54.8, 3.7Hz, 1H), 4.43 (td, J =13.7, 3.7Hz, 2

10

20

30

40

			H), 4.30–4.18 (m, 1H), 4.10–3.83 (m, 6H), 3.82–3.57 (m, 4H), 3.52 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.36–3.31 (m, 1H),, 3.06–2.92 (m, 1H), 2.88–2.71 (m, 2H), 2.62–2.52 (m, 1H).
210	 Isomer-1	58 4.3	SFC分析：99.25% ee；保持時間：12.993min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IA, 250×4.6mm, 5μm, Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH（0.2%DEA）を示す, 30%；流速：1.0mL/min. ^1H NMR（400MHz, メタノール-d_4, ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 8.32–8.26 (m, 1H), 7.60–7.30 (m, 2H), 6.28 (tt, $J=5.4$, 7, 3.6Hz, 1H), 4.71–4.55 (m, 1H), 4.56–4.40 (m, 1H), 4.36–4.23 (m, 1H), 4.09–3.82 (m, 6H), 3.81–3.57 (m, 5H), 3.34–3.27 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.83 (dd, $J=15.5$, 6.5Hz, 1H), 2.74–2.65 (m, 1H), 2.64–2.54 (m, 1H).
211	 Isomer-2	58 4.3	SFC分析：93.04% ee；保持時間：16.088min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IA, 250×4.6mm, 5μm, Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH（0.2%DEA）を示す, 30%；流速：1.0mL/min. ^1H NMR（400MHz, メタノール-d_4, ppm）：δ 8.59 (s, 2H), 8.34–8.27 (m, 1H), 7.55–7.35 (m, 2H), 6.28 (tt, $J=5.4$, 7, 3.6Hz, 1H), 4.70–4.55 (m, 1H), 4.56–4.42 (m, 1H), 4.35–4.23 (m, 1H), 4.08–3.81 (m, 6H), 3.82–3.58 (m, 5H), 3.34–3.27 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.88–2.78 (m, 1H), 2.73–2.6

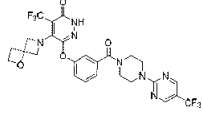
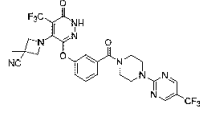
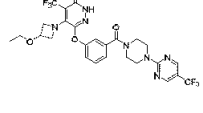
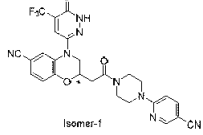
10

20

30

40

50

			3 (m, 1H), 2. 63–2. 53 (m, 1 H).
2 1 2		6 1 2. 4	0. 3 TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11. 64 (s, 1H), 8. 74 (s, 2H), 7. 55–7. 51 (m, 1H), 7. 38–7. 30 (m, 3H), 4. 78–4. 69 (m, 2 H), 4. 58–4. 49 (m, 2H), 4. 41–4. 34 (m, 2H), 4. 02–3. 86 (m, 4H), 3. 81–3. 67 (m, 2 H), 3. 55–3. 35 (m, 2H), 2. 82 (t, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51. 41 (3F), –59. 30 (3F).
2 1 3		6 0 9. 5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11. 77 (s, 1H), 8. 74 (s, 2H), 7. 55–7. 51 (m, 1H), 7. 39–7. 30 (m, 3H), 4. 80–4. 70 (m, 2H), 4. 45–4. 35 (m, 2H), 4. 02–3. 85 (m, 4 H), 3. 82–3. 69 (m, 2H), 3. 55–3. 39 (m, 2H), 1. 65 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51. 95 (3F), –66. 32 (3F).
2 1 4		6 1 4. 6	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11. 63 (s, 1H), 8. 75 (s, 2H), 7. 54–7. 50 (m, 1 H), 7. 38–7. 29 (m, 3H), 4. 65–4. 64 (m, 2H), 4. 30–4. 24 (m, 3H), 3. 94–3. 85 (m, 4 H), 3. 76–3. 70 (m, 2H), 3. 50–3. 41 (m, 4H), 1. 14–1. 10 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51. 25 (3F), –59. 30 (3F).
2 1 5		5 5 1. 4	SFC分析: 99. 00% ee; 保持時間: 3. 459min; カラム: Regis WH ELK-O1 (S, S), 50×4. 6mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0. 1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1. 5mL/min. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13. 17–13. 16 (m,

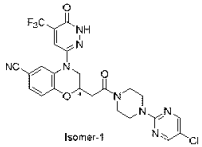
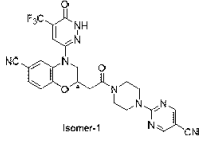
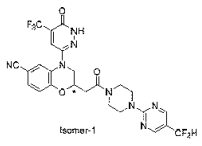
10

20

30

40

50

			1 H), 8. 5 2 (s, 1 H), 8. 0 3 (s, 1 H), 7. 9 1 (d, $J=4. 0$ H z, 1 H), 7. 6 7 (s, 1 H), 7. 3 4–7. 3 0 (m, 1 H), 7. 0 4–7. 0 2 (m, 1 H), 6. 9 7 (d, $J=12. 0$ H z, 1 H), 4. 7 9–4. 6 8 (m, 1 H), 4. 0 7–3. 9 9 (m, 1 H), 3. 8 2–3. 4 5 (m, 9 H), 3. 0 2–2. 9 4 (m, 1 H), 2. 8 5–2. 7 5 (m, 1 H). ^{19}F NMR (3 7 6 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ -6 5. 9 7 (3 F).
2 1 6	 Isomer-1	5 6 1. 4	^1H NMR (4 0 0 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ 13. 1 5 (s, 1 H), 8. 4 2 (s, 2 H), 8. 0 3 (s, 1 H), 7. 6 7 (s, 1 H), 7. 3 3 (d, $J=8. 0$ H z, 1 H), 7. 0 4 (d, $J=8. 0$ H z, 1 H), 4. 7 8–4. 7 0 (m, 1 H), 4. 0 8–3. 9 9 (m, 1 H), 3. 8 8–3. 4 1 (m, 9 H), 3. 0 2–2. 9 3 (m, 1 H), 2. 9 0–2. 7 8 (m, 1 H). ^{19}F NMR (3 7 6 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ -6 5. 9 8 (3 F).
2 1 8	 Isomer-1	5 5 2. 4	^1H NMR (4 0 0 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ 13. 2 7–13. 1 7 (m, 1 H), 8. 8 0 (s, 2 H), 8. 0 3 (s, 1 H), 7. 6 7–7. 6 6 (m, 1 H), 7. 3 3–7. 3 1 (m, 1 H), 7. 0 4–7. 0 2 (m, 1 H), 4. 8 0–4. 6 9 (m, 1 H), 4. 0 8–4. 0 1 (m, 1 H), 3. 9 7–3. 7 8 (m, 4 H), 3. 6 5–3. 5 5 (m, 4 H), 3. 5 4–3. 4 5 (m, 1 H), 3. 0 2–2. 9 3 (m, 1 H), 2. 8 6–2. 7 7 (m, 1 H). ^{19}F NMR (3 7 6 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ -6 5. 9 8 (3 F).
2 1 9	 Isomer-1	5 7 7. 4	^1H NMR (4 0 0 M H z, DMSO- d_6 , p p m): δ 13. 1 7 (s, 1 H), 8. 5 8 (s, 2 H), 8. 0 2 (s, 1 H), 7. 6 6 (d, $J=1. 8$ H z, 1 H), 7. 3 2 (dd, $J=8. 4, 2. 0$ H z, 1 H), 7. 1 7–6. 8 0 (m, 2 H), 4. 7 3 (t, $J=8. 4$ H z, 1 H), 4. 0 9–4. 0 1 (m, 1 H), 3. 9 0–3. 7 2 (m, 4 H), 3. 6 4–3. 4 6 (m, 5

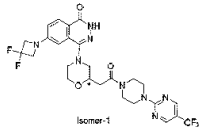
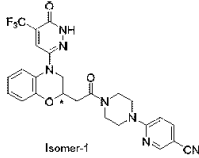
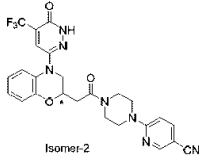
10

20

30

40

50

			II), 3.02–2.92 (m, 1H), 2.90–2.78 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ –65.97 (3F), –109.0 (2F).
220	 Isomer-1	59 5.3	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.58 (s, 2H), 8.23–8.13 (m, 1H), 7.02 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.94–6.84 (m, 1H), 4.64–4.38 (m, 4H), 4.34–4.19 (m, 1H), 4.06–3.82 (m, 6H), 3.82–3.52 (m, 5H), 3.33–3.25 (m, 1H), 3.11–2.97 (m, 1H), 2.87–2.77 (m, 1H), 2.69–2.51 (m, 2H).
221	 Isomer-1	52 6.2	SFC分析: 97.78% ee; 保持時間: 5.423 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.42 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.01–6.82 (m, 5H), 4.73–4.67 (m, 1H), 4.16 (dd, $J=13.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.83–3.67 (m, 8H), 3.52 (dd, $J=13.2, 7.6$ Hz, 1H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.83–2.73 (m, 1H).
222	 Isomer-2	52 6.2	SFC分析: 96.74% ee; 保持時間: 4.812 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.02–6.82 (m, 5H), 4.72–4.66 (m, 1

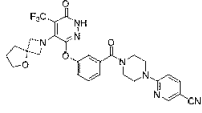
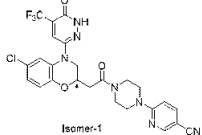
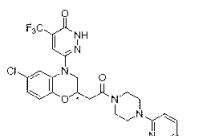
10

20

30

40

50

			II), 4. 1 6 (d d, $J=13.2, 2.6$ Hz, 1H), 3. 8 3–3. 6 7 (m, 8 H), 3. 5 2 (d d, $J=13.2, 7.6$ Hz, 1H), 3. 0 6–2. 9 5 (m, 1 H), 2. 8 2–2. 7 3 (m, 1 H).
2 2 3		5 8 2. 6	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 11. 6 2 (s, 1H), 8. 5 2 (s, 1H), 7. 9 3–7. 9 0 (m, 1H), 7. 5 4–7. 4 9 (m, 1 H), 7. 3 8–7. 2 9 (m, 3H), 6. 9 6 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4. 5 1–4. 3 6 (m, 4H), 3. 8 7–3. 6 3 (m, 8H), 3. 5 5–3. 4 0 (m, 2 H), 2. 1 4–2. 0 4 (m, 2H), 1. 9 0–1. 7 8 (m, 2H).
2 2 4		5 6 0. 4	SFC分析: 97. 60% ee; 保持時間: 3. 244min; カラム: Regis WH ELK-O1 (S, S), 50×4. 6mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0. 1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1. 5mL/min. 0. 6TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13. 22 (s, 1H), 8. 61–8. 58 (m, 1 H), 8. 10 (s, 1H), 8. 00–7. 95 (m, 1H), 7. 32–7. 29 (m, 1 H), 7. 06–6. 93 (m, 3H), 4. 74–4. 65 (m, 1H), 4. 12–4. 03 (m, 1H), 3. 83–3. 71 (m, 4 H), 3. 70–3. 60 (m, 4H), 3. 58–3. 48 (m, 1H), 3. 07–2. 97 (m, 1H), 2. 88–2. 78 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -65. 98 (3F).
2 2 5		5 6 0. 4	SFC分析: 95. 90% ee; 保持時間: 4. 376min; カラム: Regis WH ELK-O1 (S, S), 50×4. 6mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0. 1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1. 5mL/min. 1. 0TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13. 22 (s, 1H), 8. 59 (s, 1H), 8. 10 (s, 1H), 8. 00–7. 94 (m, 1

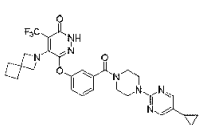
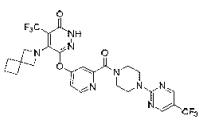
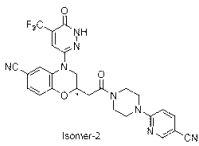
10

20

30

40

50

			H), 7.30 (s, 1H), 7.06–6.92 (m, 3H), 4.73–4.64 (m, 1H), 4.11–4.03 (m, 1H), 3.85–3.71 (m, 4H), 3.70–3.60 (m, 4H), 3.58–3.53 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.88–2.77 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –65.98 (3F).
226		58 2.6	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.56 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.36–7.28 (m, 3H), 4.44 (s, 4H), 3.76–3.69 (m, 6H), 3.40–3.25 (m, 2H), 2.20–2.16 (m, 4H), 2.01–1.98 (m, 1H), 1.80–1.78 (m, 2H), 0.88–0.84 (m, 2H), 0.66–0.62 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.25 (3F).
229		61 1.5	0.2 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.83 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.62–8.61 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.56–7.55 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.42–7.41 (m, 1H), 4.38 (s, 4H), 4.01–3.92 (m, 2H), 3.91–3.83 (m, 2H), 3.81–3.74 (m, 2H), 3.61–3.52 (m, 2H), 2.1–2.14 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 1.74–1.70 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.37 (3F), –59.30 (3F).
230	 Isomer-2	55 1.5	SFC分析: 97.46% ee; 保持時間: 4.372 min; カラム: Regis WH ELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.15 (s, 1H), 8.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.01

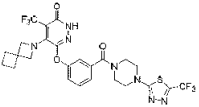
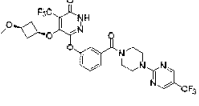
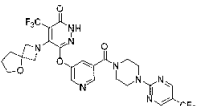
10

20

30

40

50

			(s, 1H), 7.89 (dd, $J=9.1$, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99–6.92 (m, 1H), 4.79–4.68 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=13.2$, 2.4 Hz, 1H), 3.81–3.47 (m, 9H), 3.02–2.93 (m, 1H), 2.85–2.77 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -65.96 (s, 3H).
23 1		61 6.4	0.7 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.56 (s, 1H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.41–7.26 (m, 3H), 4.44 (s, 4H), 3.82–3.39 (m, 8H), 2.20–2.10 (m, 4H), 1.77–1.65 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.24 (3F), -58.42 (3F).
23 2		61 5.4	0.4 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.65 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 1H), 4.92–4.78 (m, 1H), 3.95–3.85 (m, 4H), 3.80–3.61 (m, 2H), 3.53–3.40 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.85–2.75 (m, 2H), 2.15–2.01 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -58.39 (3F), -59.30 (3F).
23 3		62 7.5	1.7 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.69 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.60–4.40 (m, 4H), 4.05–3.87 (m, 4H), 3.83–3.60 (m, 6H), 2.15–2.07 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.25 (3F), -59.29 (3F).

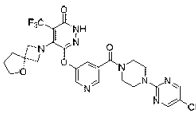
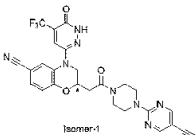
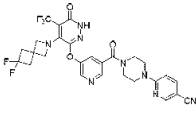
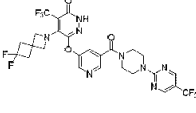
10

20

30

40

50

23 4		59 3.5	1.2 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 4.54–4.42 (m, 4H), 3.90–3.65 (m, 10H), 2.15–2.04 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.25 (3F).
23 5		55 1.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.17 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.72–4.68 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.02 (dd, $J=13.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.83–3.70 (m, 4H), 3.58–3.47 (m, 5H), 3.01–2.93 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –65.97 (3F).
23 7		60 3.4	1.5 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.65 (s, 1H), 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.55–8.51 (m, 2H), 7.93–7.90 (m, 2H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 3.85–3.55 (m, 6H), 3.53–3.41 (m, 2H), 2.89 (t, $J=12.5$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.40 (3F), –91.00 (2F).
23 8		64 7.2	1.8 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.67 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.92–7.91 (m, 1H), 4.60 (s, 4H), 3.96–3.91 (m, 4H), 3.75–3.62 (m, 2H), 3.55–3.45

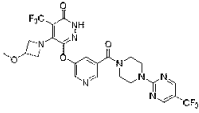
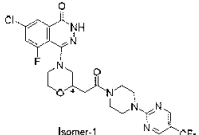
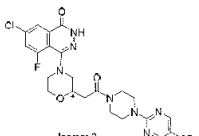
10

20

30

40

50

			(m, 2H), 2.89 (t, $J=12.5$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.40 (3F), -59.30 (3F), -91.00 (2F).
239		601.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.67 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.66 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.24 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.28 (3F), -59.29 (3F).
240	 Isomer-1	556.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 11.280 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IA, 250×4.6 mm, 5 μ m, Aがn-ヘキサンを示し、かつBをEtOH/ACN=6/4を示す; 流速: 1.0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.40 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.16-7.87 (m, 2H), 4.05 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.98-3.75 (m, 5H), 3.69 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.21 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H).
241	 Isomer-2	556.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 25.486 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IA, 250×4.6 mm, 5 μ m, Aがn-ヘキサンを示し、かつBをEtOH/ACN=6/4を示す; 流速: 1.0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.40 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.18-7.88 (m, 2H), 4.05 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.96-

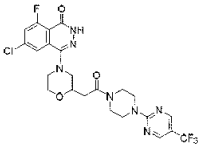
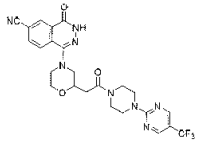
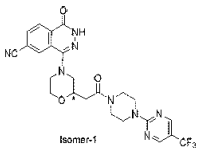
10

20

30

40

50

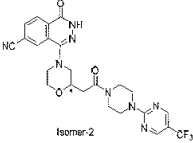
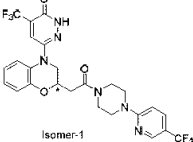
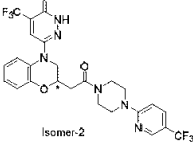
			3. 78 (m, 5H), 3. 69 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 3. 64–3. 54 (m, 4H), 3. 38 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3. 21 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2. 86–2. 67 (m, 2H), 2. 65–2. 52 (m, 2H).
24 2		55 6. 2	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8. 59 (s, 2H), 7. 84 (s, 1H), 7. 64 (dd, $J=10.7, 1.7$ Hz, 1H), 4. 31–4. 17 (m, 1H), 4. 10–3. 82 (m, 6H), 3. 83–3. 59 (m, 4H), 3. 43 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3. 25 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3. 05–2. 93 (m, 1H), 2. 89–2. 73 (m, 2H), 2. 63–2. 53 (m, 1H).
24 3		52 9. 2	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8. 65 (s, 1H), 8. 59 (s, 2H), 8. 24–8. 14 (m, 2H), 4. 34–4. 17 (m, 1H), 4. 09–3. 83 (m, 6H), 3. 81–3. 60 (m, 4H), 3. 56–3. 45 (m, 1H), 3. 36–3. 33 (m, 1H), 3. 08–2. 97 (m, 1H), 2. 89–2. 75 (m, 2H), 2. 64–2. 53 (m, 1H).
24 4		52 9. 3	SFC分析: 94. 45% ee; 保持時間: 23. 45 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IC, 250 × 4. 6 mm, 5 μm , Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH (0. 2% DEA) を示す, 60%; 流速: 1. 0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8. 59 (s, 2H), 8. 47 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8. 40 (s, 1H), 8. 12 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 4. 34–4. 23 (m, 1H), 4. 05–3. 86 (m, 6H), 3. 81–3. 62 (m, 4H), 3. 55–3. 46 (m, 1H), 3. 36–3. 31 (m, 1H), 3. 10–2. 98 (m, 1H), 2. 87–2. 78 (m, 2H), 2. 65–2. 55 (m, 1H).

10

20

30

40

24 5	 Isomer-2	SFC分析：100%ee；保持時間：35.932min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）1C，250×4.6mm，5μm，Aがn-ヘキサンを示し、かつBがEtOH（0.2%DEA）を示す，60%；流速：1.0mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59（s，2H），8.47（d，<i>J</i>=8.2Hz，1H），8.40（s，1H），8.12（dd，<i>J</i>=8.3，1.5Hz，1H），4.35-4.23（m，1H），4.07-3.85（m，6H），3.80-3.60（m，4H），3.54-3.46（m，1H），3.35-3.31（m，1H），3.08-2.99（m，1H），2.87-2.77（m，2H），2.65-2.56（m，1H）.
24 6	 Isomer-1	SFC分析：99.46%ee；保持時間：3.950min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.37（s，1H），7.99（s，1H），7.75（dd，<i>J</i>=9.1，2.4Hz，1H），7.09-6.81（m，5H），4.77-4.65（m，1H），4.17（d，<i>J</i>=13.2Hz，1H），3.87-3.63（m，8H），3.53（dd，<i>J</i>=12.7，7.6Hz，1H），3.07-2.95（m，1H），2.86-2.76（m，1H）.
24 7	 Isomer-2	SFC分析：95.92%ee；保持時間：3.512min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.37（s，1H），7.98（s，1H），7.81-7.68（m，1H），7.08-6.83

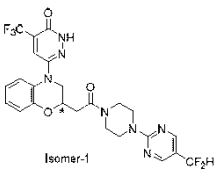
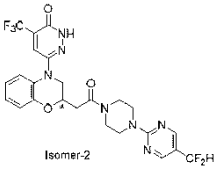
10

20

30

40

50

			(m, 5H), 4.76–4.63 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=13.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.85–3.63 (m, 8H), 3.52 (dd, $J=13.2, 7.6$ Hz, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.86–2.73 (m, 1H)
24 8	 Isomer-1	55 2.3	SFC分析：100% ee；保持時間：4.212 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.49（s，2H），7.98（s，1H），7.02–6.85（m，4H），6.73（t，$J=49.0$ Hz，1H），4.73–4.65（m，1H），4.21–4.11（m，1H），4.03–3.85（m，4H），3.78–3.62（m，4H），3.53（dd，$J=13.3, 7.6$ Hz，1H），3.05–2.98（m，1H），2.87–2.77（m，1H）.
24 9	 Isomer-2	55 2.3	SFC分析：100% ee；保持時間：3.741 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.49（s，2H），7.98（s，1H），7.05–6.85（m，4H），6.73（t，$J=49.0$ Hz，1H），4.73–4.65（m，1H），4.21–4.11（m，1H），4.04–3.85（m，4H），3.78–3.62（m，4H），3.53（dd，$J=13.3, 7.6$ Hz，1H），3.07–2.97（m，1H），2.86–2.77（m，1H）.

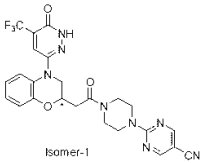
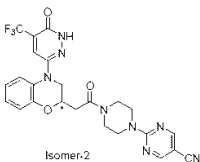
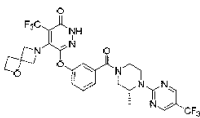
10

20

30

40

50

250	 Isomer-1	SFC分析：100% ee；保持時間：1.020 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AD，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.63（s，2H），7.98（s，1H），7.05–6.83（m，4H），4.74–4.66（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.2，2.6 Hz，1H），4.07–3.90（m，4H），3.81–3.61（m，4H），3.52（dd，<i>J</i>=13.2，7.6 Hz，1H），3.05–2.97（m，1H），2.86–2.76（m，1H）.
251	 Isomer-2	SFC分析：93.32% ee；保持時間：2.197 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AD，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.63（s，2H），7.98（s，1H），7.04–6.83（m，4H），4.78–4.67（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.2，2.6 Hz，1H），4.04–3.89（m，4H），3.78–3.63（m，4H），3.52（dd，<i>J</i>=13.2，7.6 Hz，1H），3.07–2.99（m，1H），2.87–2.76（m，1H）.
252		0.4 TFA塩，¹H NMR（400 MHz，DMSO-<i>d</i>₆，ppm）：δ 11.64（s，1H），8.73（s，2H），7.59–7.52（m，1H），7.49–7.25（m，3H），5.12–4.78（m，1H），4.77–4.68（m，2H），4.65–4.34（m，6H），3.80–2.98（m，4H），2.89–2.81（m，2H），1.25–1.05（m，3H）. ¹⁹F NMR（376 MHz，DMSO-<i>d</i>₆）：δ –51.40（3F），–59.30（3F）.

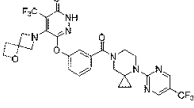
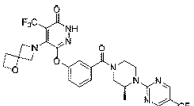
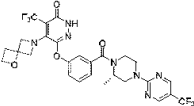
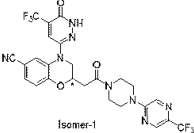
10

20

30

40

50

253		638.4	0.8 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.63 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.59–7.48 (m, 1H), 7.38–7.18 (m, 3H), 4.79–4.68 (m, 2H), 4.59–4.47 (m, 2H), 4.39–4.31 (m, 2H), 4.13–3.98 (m, 2H), 3.82–3.59 (m, 2H), 3.52–3.35 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.15–0.80 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ –51.41 (3F), –59.54 (3F).
254		626.4	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.64 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.58–7.51 (m, 1H), 7.48–7.22 (m, 3H), 5.12–4.80 (m, 1H), 4.77–4.67 (m, 2H), 4.65–4.32 (m, 6H), 3.81–3.01 (m, 4H), 2.88–2.77 (m, 2H), 1.25–1.10 (m, 3H).
255		626.5	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.64 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.59–7.51 (m, 1H), 7.38–7.26 (m, 3H), 4.75–4.68 (m, 2H), 4.65–4.51 (m, 3H), 4.38–4.34 (m, 2H), 4.05–4.00 (m, 1H), 3.41–3.10 (m, 5H), 2.86–2.82 (m, 2H), 1.19–1.12 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ –51.41 (3F), –59.28 (3F).
256	 Isomer-1	595.4	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 13.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.73–4.69 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.80–3.68 (m, 4H), 3.62–3.55 (m, 4H), 3.55–3.4

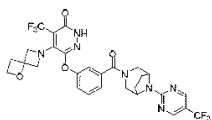
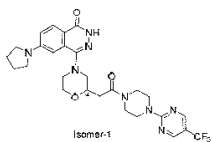
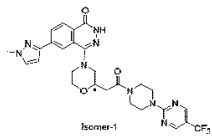
10

20

30

40

50

			5 (m, 1H), 3.01–2.92 (dd, $J=16.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.90–2.79 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –64.66 (3F), –65.98 (3F).
257		63 8.5	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.62 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.57–7.43 (m, 1H), 7.35–7.20 (m, 3H), 4.94–4.69 (m, 4H), 4.58–4.436 (m, 5H), 3.55–3.30 (m, 2H), 3.10–2.98 (m, 1H), 2.84 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.05–1.89 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.44 (3F), –59.34 (3F).
258		57 3.3	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.10 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.31–4.18 (m, 1H), 4.07–3.82 (m, 6H), 3.81–3.54 (m, 5H), 3.55–3.39 (m, 4H), 3.38–3.30 (s, 1H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.88–2.78 (m, 1H), 2.73–2.63 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.22–2.00 (m, 4H).
259		58 4.3	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.42–8.32 (m, 2H), 8.24 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.38–4.28 (m, 1H), 4.11–3.80 (m, 9H), 3.79–3.58 (m, 5H), 3.43–3.33 (m, 1H), 3.10–2.99 (m, 1H), 2.92–2.74 (m, 2H), 2.65–2.55 (m, 1H).

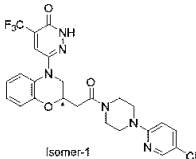
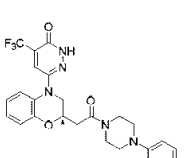
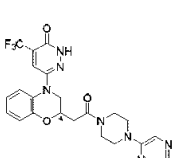
10

20

30

40

50

260	 Isomer-1	SFC分析：100% ee；保持時間：4.407 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. 1.0FA 塩，¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.51（s，1H），8.07（d，<i>J</i>=2.6Hz，1H），7.98（s，1H），7.54（dd，<i>J</i>=9.1，2.7Hz，1H），7.08–6.71（m，5H），4.72–4.66（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.2，2.5Hz，1H），3.85–3.44（m，9H），3.07–2.97（m，1H），2.84–2.74（m，1H）。
261	 Isomer-2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.935 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. 0.3FA 塩，¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.52（s，0.32H），8.07（d，<i>J</i>=2.6Hz，1H），7.98（s，1H），7.54（dd，<i>J</i>=9.1，2.6Hz，1H），7.09–6.74（m，5H），4.73–4.66（dd，<i>J</i>=11.0，6.2Hz，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.3，2.6Hz，1H），3.83–3.43（m，9H），3.06–2.94（m，1H），2.83–2.73（m，1H）。
262	 Isomer-1	SFC分析：100% ee；保持時間：2.573 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）OZ，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.41（s，1H），8.30（s，1H），7.98（s，1H），

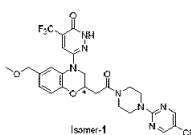
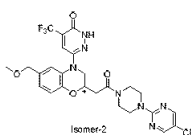
10

20

30

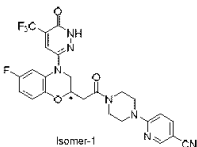
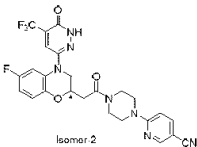
40

50

			OII (0.1%DEA) を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.63 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.97–6.75 (m, 2H), 6.69–6.58 (m, 1H), 4.69–4.61 (m, 1H), 4.10 (dd, $J=13.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.02–3.92 (m, 4H), 3.79–3.61 (m, 4H), 3.52 (dd, $J=13.1, 7.6$ Hz, 1H), 3.04–2.95 (m, 1H), 2.86–2.76 (m, 1H).	10
266	 Isomer-1	614.3	SFC分析: 99.38% ee; 保持時間: 1.765 min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA) を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93–6.87 (m, 2H), 4.73–4.64 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.20–4.11 (m, 1H), 4.02–3.89 (m, 4H), 3.77–3.62 (m, 4H), 3.55–3.49 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ –62.64 (3F), –68.68 (3F).	20
267	 Isomer-2	614.2	SFC分析: 99.02% ee; 保持時間: 2.503 min; カラム: Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA) を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95–6.85 (m, 2H), 4.72–4.63 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.20–4.11 (m, 1H), 4.02–3.88 (m, 4H), 3.	30

40

50

			7.8–3.62 (m, 4H), 3.57–3.47 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –62.64 (3F), –68.68 (3F).
268	 Isomer-1	544.2	SFC分析: 99.80% ee; 保持時間: 2.634 min; カラム: Regis WH ELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.42 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (dd, J =9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.90–6.80 (m, 3H), 6.70–6.60 (m, 1H), 4.69–4.59 (m, 1H), 4.15–4.06 (m, 1H), 3.84–3.63 (m, 8H), 3.56–3.47 (m, 1H), 3.05–2.94 (m, 1H), 2.83–2.74 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –68.70 (3F), –123.49 (1F).
269	 Isomer-2	544.2	SFC分析: 98.46% ee; 保持時間: 3.559 min; カラム: Regis WH ELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (dd, J =9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.90–6.79 (m, 3H), 6.69–6.60 (m, 1H), 4.68–4.58 (m, 1H), 4.14–4.05 (m, 1H), 3.86–3.64 (m, 8H), 3.56–3.46 (m, 1H), 3.04–2.94 (m, 1H), 2.83–2.73 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –68.69 (3F), –123.48 (1F).

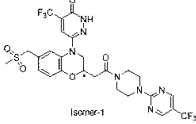
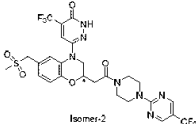
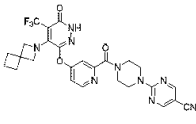
10

20

30

40

50

270	 Isomer-1	66 2.4	SFC分析：99.66% ee；保持時間：3.028 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min.¹ ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04–6.96 (m, 1H), 6.97–6.88 (m, 1H), 4.76–4.67 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.22–4.13 (m, 1H), 4.03–3.88 (m, 4H), 3.77–3.62 (m, 4H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.07–2.97 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.84–2.75 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm) δ –62.64 (3F), –68.48 (3F).
271	 Isomer-2	66 2.3	SFC分析：99.08% ee；保持時間：4.144 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min.¹ ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 8.59 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04–6.87 (m, 2H), 4.78–4.63 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.22–4.10 (m, 1H), 4.04–3.83 (m, 4H), 3.78–3.61 (m, 4H), 3.60–3.49 (m, 1H), 3.08–2.93 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.84–2.74 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm) δ –62.64 (3F), –68.49 (3F).
273	 Isomer-3	56 8.5	0.6 TFA塩, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 11.83 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.62 (d, <i>J</i>=5.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i>=5.6, 1

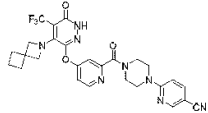
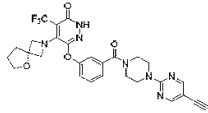
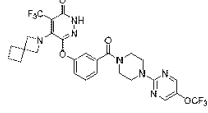
10

20

30

40

50

			H), 4. 3 7 (s, 4H), 4. 0 4–3. 9 4 (m, 2H), 3. 9 3–3. 8 5 (m, 2H), 3. 8 3–3. 7 5 (m, 2H), 3. 6 2–3. 5 4 (m, 2H), 2. 1 7–2. 0 8 (m, 4H), 1. 7 7–1. 6 8 (m, 2H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ -5 1. 3 7 (s, 3 H).
2 7 4		5 6 7. 5	0. 6 TFA塩, ^1H NMR (4 0 0MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ 1 1. 8 2 (s, 1H), 8. 6 2 (d, $J=5. 7$ Hz, 1H), 8. 5 2 (s, 1H), 7. 9 2 (d, $J=9. 1$ Hz, 1H), 7. 5 5 (s, 1H), 7. 4 2 (d, $J=5. 6$ Hz, 1H), 6. 9 6 (d, $J=9. 1$ Hz, 1H), 4. 3 7 (s, 4H), 3. 8 7–3. 6 5 (m, 6H), 3. 6 4–3. 5 5 (m, 2H), 2. 2 0–2. 0 5 (m, 4H), 1. 7 7–1. 6 6 (m, 2H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ -5 1. 3 7 (s, 3H).
2 7 5		5 8 2. 4	^1H NMR (4 0 0MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ 1 1. 6 3 (s, 1H), 8. 5 1 (s, 2H), 7. 5 1 (t, $J=8. 0$ Hz, 1H), 7. 4 0–7. 2 6 (m, 3H), 4. 5 6–4. 4 6 (m, 2H), 4. 4 4–4. 3 5 (m, 2H), 4. 3 2 (s, 1H), 3. 9 5–3. 7 9 (m, 4H), 3. 7 8–3. 6 4 (m, 4H), 3. 5 0–3. 3 8 (m, 2H), 2. 1 1–2. 0 2 (m, 2H), 1. 8 8–1. 7 8 (m, 2H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ -5 1. 2 7 (3 F).
2 7 6		6 2 6. 4	^1H NMR (4 0 0MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ 1 1. 5 5 (s, 1H), 8. 5 5 (s, 2H), 7. 5 7–7. 4 9 (m, 1H), 7. 3 9–7. 2 7 (m, 3H), 4. 4 3 (s, 4H), 3. 9 1–3. 6 3 (m, 6H), 3. 5 8–3. 3 7 (m, 2H), 2. 2 0–2. 1 0 (m, 4H), 1. 7 9–1. 6 8 (m, 2H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , p p m): δ -5 1. 2 5 (3 F), -5 8. 4 5 (3 F).

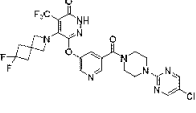
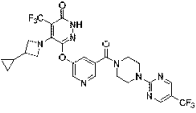
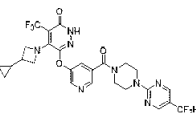
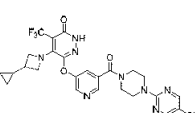
10

20

30

40

50

277		61 3.2	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.66 (s, 1H), 8.70–8.47 (m, 4H), 7.95–7.87 (m, 1H), 4.70–4.58 (m, 4H), 3.92–3.65 (m, 6H), 3.51–3.38 (m, 2H), 2.89 (t, $J=12.5\text{Hz}$, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -51.43 (3F), -91.01 (3F).
278		61 1.4	1.0TFA塩, ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.68–8.53 (m, 4H), 8.00–7.91 (m, 1H), 4.74–4.64 (m, 2H), 4.39–4.29 (m, 2H), 4.15–3.95 (m, 4H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.62–3.51 (m, 2H), 2.31–2.26 (m, 1H), 1.18–1.04 (m, 1H), 0.60–0.49 (m, 2H), 0.21–0.17 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -53.28 (3F), -62.66 (3F).
279		59 3.4	1.5TFA塩, ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.70–8.50 (m, 4H), 7.95–7.93 (m, 1H), 6.74 (t, $J=55.7\text{Hz}$, 1H), 4.75–4.65 (m, 2H), 4.39–4.31 (m, 2H), 4.12–3.79 (m, 6H), 3.62–3.51 (m, 2H), 2.33–2.24 (m, 1H), 1.18–1.02 (m, 1H), 0.61–0.48 (m, 2H), 0.21–0.17 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -53.28 (3F), -111.99 (3F).
280		57 7.3	1.5TFA塩, ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.65–8.55 (m, 2H), 8.33 (s, 2H), 7.98–7.90 (m, 1H), 4.72–4.62 (m, 2H), 4.39–4.29 (m, 2H), 4.02–3.78 (m, 6H), 3.62–3.46 (m, 2H), 2.34–2.23 (m, 1H), 1.29–1.07 (m, 1H), 0.59–0.50 (m, 2H).

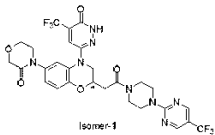
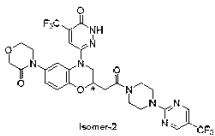
10

20

30

40

50

			II), 0.20–0.18 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –53.28 (3F).
28 1	 Isomer-1	66 9.4	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.878 min; カラム: DAICEL CHIPAKCEL (登録商標) OZ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 13.07 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93–6.85 (m, 2H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.10–4.03 (m, 1H), 3.95–3.77 (m, 6H), 3.69–3.55 (m, 6H), 3.52–3.44 (m, 1H), 2.98–2.90 (m, 1H), 2.80–2.75 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ –59.29 (3F), –66.02 (3F).
28 2	 Isomer-2	66 9.4	SFC分析: 90.62% ee; 保持時間: 4.276 min; カラム: DAICEL CHIPAKCEL (登録商標) OZ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 13.09 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94–6.85 (m, 2H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.95–3.75 (m, 6H), 3.69–3.55 (m, 6H), 3.52–3.44 (m, 1H), 2.98–2.90 (m, 1H), 2.80–2.75 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ –59.29 (3F), –66.02 (3F).

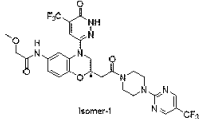
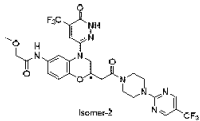
10

20

30

40

50

283		SFC分析：98.40% ee；保持時間：2.857 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 13.17 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i>=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 4.65–4.58 (m, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i>=13.2, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.91–3.77 (m, 4H), 3.62–3.54 (m, 4H), 3.45 (dd, <i>J</i>=13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.98–2.88 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ –59.29 (3F), –65.99 (3F).
284		SFC分析：98.38% ee；保持時間：3.959 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 13.18 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i>=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 4.65–4.58 (m, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i>=13.2, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.90–3.77 (m, 4H), 3.62–3.54 (m, 4H), 3.45 (dd, <i>J</i>=13.2, 7.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.97–2.89 (m, 1H), 2.81–2.73 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ –59.29 (3F), –65.99 (3F).

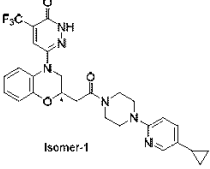
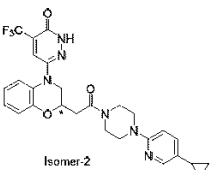
10

20

30

40

50

28 5	 Isomer-1	54 1.2 SFC分析：100% ee；保持時間：2.547 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 7.98（s，1H），7.95（d，<i>J</i>=2.4 Hz，1H），7.29（dd，<i>J</i>=8.8，2.5 Hz，1H），7.01–6.82（m，4H），6.77（d，<i>J</i>=8.8 Hz，1H），4.73–4.65（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.2，2.6 Hz，1H），3.79–3.66（m，4H），3.56–3.43（m，5H），3.06–2.94（m，1H），2.84–2.75（m，1H），1.88–1.76（m，1H），0.96–0.87（m，2H），0.64–0.52（m，2H）.
28 6	 Isomer-2	54 1.2 SFC分析：100% ee；保持時間：2.109 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. 0.2 FA 塩，¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.39（s，0.21H），7.98（s，1H），7.95（d，<i>J</i>=2.4 Hz，1H），7.29（dd，<i>J</i>=8.8，2.5 Hz，1H），7.02–6.82（m，4H），6.77（d，<i>J</i>=8.8 Hz，1H），4.74–4.62（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.2，2.6 Hz，1H），3.77–3.65（m，4H），3.55–3.41（m，5H），3.06–2.95（m，1H），2.84–2.74（m，1H），1.88–1.77（m，1H），0.97–0.87（m，2H），0.65–0.54（m，2H）.

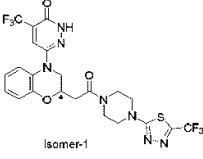
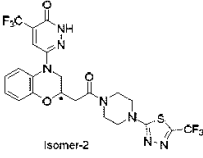
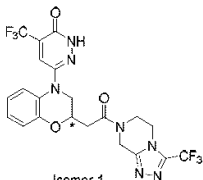
10

20

30

40

50

287	 Isomer-1	SFC分析：99.60% ee；保持時間：6.161 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 7.98 (s, 1H), 7.11–6.67 (m, 4H), 4.73–4.65 (m, 1H), 4.17 (dd, <i>J</i>=13.2, 2.6 Hz, 1H), 3.89–3.60 (m, 8H), 3.51 (dd, <i>J</i>=13.2, 7.7 Hz, 1H), 3.06–2.97 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H).
288	 Isomer-2	SFC分析：99.16% ee；保持時間：7.055 min；カラム：Regis WHELK-O1 (S, S), 50×4.6 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 7.98 (s, 1H), 7.18–6.67 (m, 4H), 4.73–4.65 (m, 1H), 4.17 (dd, <i>J</i>=13.2, 2.6 Hz, 1H), 3.90–3.58 (m, 8H), 3.51 (dd, <i>J</i>=13.2, 7.7 Hz, 1H), 3.05–2.97 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H).
289	 Isomer-1	SFC分析：99.36% ee；保持時間：4.593 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm): δ 7.97 (s, 1H), 7.10–6.82 (m, 4H), 5.14–5.02 (m, 2H), 4.80–4.65 (m, 1H), 4.38–4.10 (m, 5H), 3.51 (dd, <i>J</i>=13.1, 7.8 Hz, 1H), 3.18–3.02

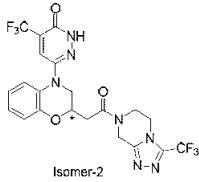
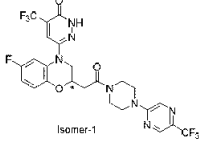
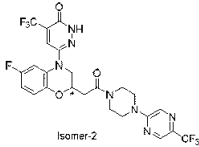
10

20

30

40

50

			(m, 1H), 2.96–2.83 (m, 1H).
290	 Isomer-2	530.1	SFC分析：98.00% ee；保持時間：3.779 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ, 100×3.0 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す、5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm）：δ 7.97 (s, 1H), 7.11–6.83 (m, 4H), 5.17–5.03 (m, 2H), 4.78–4.64 (m, 1H), 4.40–4.10 (m, 5H), 3.60–3.49 (m, 1H), 3.16–3.01 (m, 1H), 2.94–2.82 (m, 1H).
291	 Isomer-1	582	SFC分析：100% ee；保持時間：4.748 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IB, 100×3 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す、5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm）：δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.92–6.78 (m, 2H), 6.69–6.57 (m, 1H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.11 (dd, <i>J</i>=13.1, 2.5 Hz, 1H), 3.88–3.68 (m, 8H), 3.52 (dd, <i>J</i>=13.1, 7.7 Hz, 1H), 3.06–2.94 (m, 1H), 2.84–2.72 (m, 1H).
292	 Isomer-2	582	SFC分析：99.06% ee；保持時間：4.974 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）IB, 100×3 mm, 3 μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す、5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz, メタノール-<i>d</i>₄, ppm）：δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.92–6.79 (m, 2H), 6.70–6.61 (m, 1H), 4.70–4.

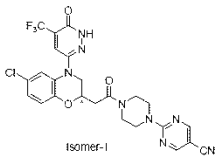
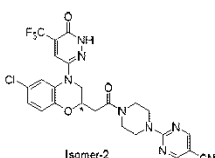
10

20

30

40

50

			6.0 (m, 1H), 4.11 (dd, $J=13.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.90–3.67 (m, 8H), 3.52 (dd, $J=13.1, 7.7$ Hz, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H).
293	 Isomer-1	561.2	SFC分析：100% ee；保持時間：2.246 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AD，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，60%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.63 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.92–6.80 (m, 2H), 4.72–4.62 (m, 1H), 4.12–4.02 (m, 1H), 4.02–3.90 (4H), 3.78–3.61 (m, 4H), 3.52 (dd, $J=13.2, 7.6$ Hz, 1H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H).
294	 Isomer-2	561.2	SFC分析：98.66% ee；保持時間：3.014 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AD，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，60%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.63 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.98–6.83 (m, 2H), 4.72–4.64 (m, 1H), 4.11–4.02 (m, 1H), 4.02–3.89 (m, 4H), 3.80–3.60 (m, 4H), 3.51 (dt, $J=15.5, 7.7$ Hz, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H).

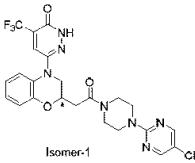
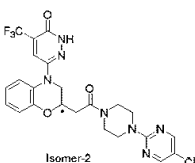
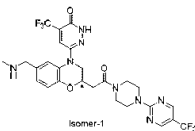
10

20

30

40

50

295	 Isomer-1	SFC分析：100% ee；保持時間：4.035 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. 1.0FA 塩，¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.50（br s，1H），8.32（s，2H），7.98（s，1H），7.05–6.78（m，4H），4.74–4.65（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.2，2.6 Hz，1H），3.90–3.76（m，4H），3.74–3.61（m，4H），3.55–3.47（m，1H），3.05–2.96（m，1H），2.83–2.74（m，1H）
296	 Isomer-2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.519 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. 1.0FA 塩，¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.51（br s，1H），8.32（s，2H），7.98（s，1H），7.05–6.78（m，4H），4.74–4.65（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.2，2.3 Hz，1H），3.91–3.78（m，4H），3.76–3.57（m，4H），3.56–3.48（m，1H），3.05–2.96（m，1H），2.84–2.74（m，1H）.
297	 Isomer-1	SFC分析：100% ee；保持時間：1.651 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）OZ，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400MHz，DMSO-<i>d</i>₆，ppm）：δ 8.75（s，2H），8.00（s，1H），7.10（s，1H），6.99–6.88（m，2H），4.71–

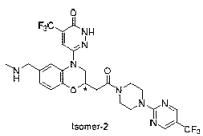
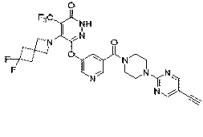
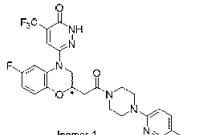
10

20

30

40

50

			4. 6 0 (m, 1H), 4. 1 0–4. 0 0 (m, 1H), 3. 9 6–3. 7 3 (m, 6 H), 3. 6 6–3. 5 3 (m, 4H), 3. 4 9–3. 4 1 (m, 1H), 3. 0 0–2. 8 8 (m, 1H), 2. 8 4–2. 7 4 (m, 1 H), 2. 4 2 (s, 3H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ – 5 9. 2 8 (3 F), – 6 6. 0 0 (3 F).
2 9 8		6 1 3. 4	SFC分析: 9 7. 1 6 % e e ; 保持時間 : 2. 3 4 8 m i n ; カラム : D A I C E L C H I P A K C E L (登録商標) O Z, 1 0 0 × 3. 0 m m, 3 μ m, A が C O ₂ を示し、かつ B が M e O H (0. 1 % D E A) を示す, 4 0 % ; 圧力 : 1 0 0 b a r ; 流速 : 1. 5 m L / m i n. 1. 6 T F A 塩, ^1H NMR (4 0 0 M H z, DMSO- d_6 , ppm): δ 8. 7 5 (s, 2H), 8. 0 0 (s, 1H), 7. 1 3 (s, 1H), 7. 0 0–6. 9 0 (m, 2H), 4. 7 1–4. 6 0 (m, 1 H), 4. 1 0–4. 0 0 (m, 1H), 3. 9 9–3. 7 3 (m, 6 H), 3. 6 8–3. 5 3 (m, 4H), 3. 4 9–3. 4 0 (m, 1 H), 3. 0 0–2. 8 8 (m, 1H), 2. 8 4–2. 7 4 (m, 1H), 2. 4 4 (s, 3 H); ^{19}F NMR (3 7 6MHz, DMSO – d_6 , ppm): δ – 5 9. 2 7 (3 F), – 6 5. 9 9 (3 F).
2 9 9		6 0 3. 4	^1H NMR (4 0 0 M H z, メタノール- d_4 , ppm): δ 8. 6 2 (d, J = 2. 6 H z, 1 H), 8. 5 6 (d, J = 1. 7 H z, 1 H), 8. 4 3 (s, 2H), 7. 9 1 (d d, J = 2. 6, 1. 7 H z, 1H), 4. 6 9 (s, 4H), 4. 0 7–3. 7 8 (m, 6 H), 3. 6 4 (s, 1H), 3. 6 1–3. 5 1 (m, 2H), 2. 8 5 (t, J = 1 2. 1 H z, 4H). ^{19}F NMR (3 7 6MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ – 5 3. 4 3 (3 F), – 9 4. 7 1 (2 F).
3 0 0		5 5 9. 3	SFC分析: 1 0 0 % e e ; 保持時間 : 2. 2 3 6 m i n ; カラム : D A I C E L C H I R A L P A K (登録商標) A D, 1 0 0 × 3. 0 m m, 3 μ m, A が C O ₂ を示し、かつ B が M e O H (0. 1 % D E A) を示す, 4 0 % ; 圧 力 : 1 0 0 b a r ; 流速 : 1. 5 m L / m i

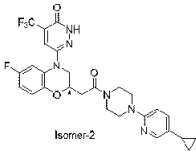
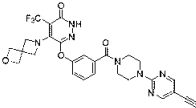
10

20

30

40

50

			n. ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.95–6.81 (m, 2H), 6.77 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.69–6.58 (m, 1H), 4.68–4.59 (m, 1H), 4.10 (dd, $J=13.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.79–3.62 (m, 4H), 3.58–3.40 (m, 5H), 3.05–2.94 (m, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 1.88–1.77 (m, 1H), 0.96–0.86 (m, 2H), 0.63–0.57 (m, 2H).
301	 Isomer-2	559.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.795min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) AD, 100×3.0mm, 3 μm , AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. 0.2FA 塩, ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.49 (brs, 0.2H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.92–6.80 (m, 2H), 6.77 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.71–6.58 (m, 1H), 4.69–4.60 (m, 1H), 4.10 (dd, $J=13.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.80–3.63 (m, 4H), 3.58–3.40 (m, 5H), 3.05–2.94 (m, 1H), 2.82–2.72 (m, 1H), 1.87–1.77 (m, 1H), 0.96–0.87 (m, 2H), 0.62–0.56 (m, 2H).
302		568.2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.60 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 3H), 4.71–4.58 (m, 8H), 4.31 (s, 1H), 3.89–3.64 (m, 6H), 3.48–3.38 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.47 (3F)

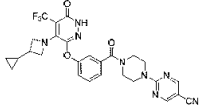
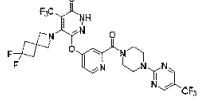
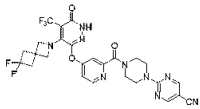
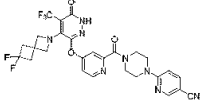
10

20

30

40

50

303		56 7.5	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.59 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.58–7.47 (m, 1H), 7.40–7.24 (m, 3H), 4.60–4.44 (m, 2H), 4.21–4.06 (m, 2H), 4.05–3.81 (m, 4H), 3.79–3.40 (m, 4H), 2.30–2.18 (m, 1H), 1.16–1.03 (m, 1H), 0.49–0.38 (m, 2H), 0.19–0.08 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -49.01 (3F).
304		64 7.2	0.3 TFA salt, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.89 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.00–3.81 (m, 4H), 3.80–3.69 (m, 2H), 3.65–3.55 (m, 2H), 2.85 (t, $J=12.5$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.54 (3F), 59.29 (3F), -91.06 (2F).
305		60 4.4	0.7 TFA salt, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.89 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.02–3.93 (m, 2H), 3.92–3.83 (m, 2H), 3.82–3.71 (m, 2H), 3.64–3.54 (m, 2H), 2.85 (t, $J=12.5$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.54 (3F), -91.05 (2F).
306		60 3.4	1.2 TFA salt, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.87 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.1$ Hz,

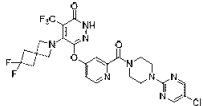
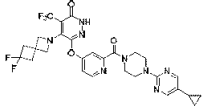
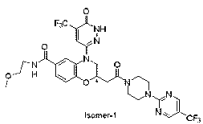
10

20

30

40

50

			1H), 4.50 (s, 4H), 3.87–3.79 (m, 2H), 3.78–3.67 (m, 4H), 3.65–3.55 (m, 2H), 2.85 (t, $J=12.5$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.55 (3F), -91.05 (2F).
307		61 3.2	0.4 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.88 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.90–3.81 (m, 2H), 3.80–3.68 (m, 4H), 3.60–3.46 (m, 2H), 2.85 (t, $J=12.5$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.55 (3F), -91.06 (2F).
308		61 9.4	1.4 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.88 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.50 (s, 4H), 3.85–3.75 (m, 2H), 3.74–3.63 (m, 4H), 3.60–3.49 (m, 2H), 2.85 (t, $J=12.6$ Hz, 4H), 1.84–1.73 (m, 1H), 0.93–0.82 (m, 2H), 0.69–0.58 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.55 (3F), -91.06 (2F).
309		67 1.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 4.657 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.96

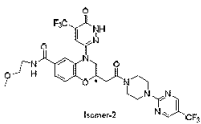
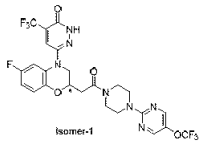
10

20

30

40

50

			(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.81–4.73 (m, 1H), 4.15 (dd, $J=13.2$, 2.5 Hz, 1H), 4.02–3.89 (m, 4H), 3.78–3.61 (m, 4H), 3.60–3.47 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.09–3.00 (m, 1H), 2.87–2.77 (m, 1H).
310	 Isomer-2	671.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.945 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.84–4.71 (m, 1H), 4.15 (dd, $J=13.3$, 2.6 Hz, 1H), 4.02–3.90 (m, 4H), 3.60–3.48 (m, 4H), 3.59–3.47 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.09–3.00 (m, 1H), 2.88–2.78 (m, 1H).
311	 Isomer-1	604.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 4.229 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) OZ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.36 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.89–6.82 (m, 2H), 6.70–6.61 (m, 1H), 4.69–4.60 (m, 1H), 4.10 (dd, $J=13.1$, 2.5 Hz, 1H), 3.93–3.81 (m, 4H), 3.76–3.59 (m, 4H), 3.52 (dd, $J=13.1$, 7.6 Hz, 1H), 3.07–2.94 (m, 1H), 2.85–2.71 (m, 1H).

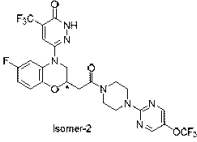
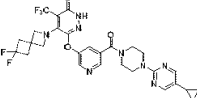
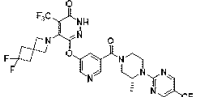
10

20

30

40

50

312	 isomer-2	604.2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.488 min；カラム：DAICEL CHIPAKCEL（登録商標）OZ，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.36（s，2H），7.99（s，1H），6.90–6.79（m，2H），6.70–6.60（m，1H），4.70–4.60（m，1H），4.10（dd，<i>J</i>=13.1，2.5 Hz，1H），3.94–3.80（m，4H），3.76–3.61（m，4H），3.52（dd，<i>J</i>=13.1，7.6 Hz，1H），3.07–2.95（m，1H），2.83–2.73（m，1H）.
313		619.4	0.9 TFA塩，¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.63（s，1H），8.56（s，1H），8.22（s，2H），7.91（d，<i>J</i>=2.6 Hz，1H），4.69（s，4H），3.97–3.77（m，6H），3.66–3.51（m，2H），2.85（t，<i>J</i>=12.1 Hz，4H），1.88–1.78（m，1H），1.01–0.91（m，2H），0.71–0.61（m，2H）。¹⁹F NMR（376 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ –53.43（3F），–94.71（2F）.
314		661.4	0.6 TFA塩，¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.64–8.55（m，4H），7.99–7.88（m，1H），5.22–5.00（m，1H），4.81–4.65（m，5H），4.63–4.45（m，1H），3.88–3.74（m，1H），3.68–3.54（m，1H），3.49–3.33（m，1H），3.25–3.09（m，1H），2.85（t，<i>J</i>=12.1 Hz，4H），1.37–1.17（m，3H）。¹⁹F NMR（376 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ –53.43（3F），δ –62.65（3F），–94.71（2F）.

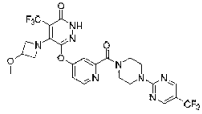
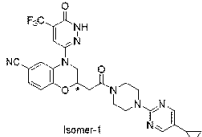
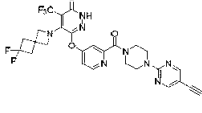
10

20

30

40

50

31 5		60 1.3	1.0 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.68–8.56 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 4.73–4.63 (m, 2H), 4.40–4.30 (m, 2H), 4.26–4.17 (m, 1H), 4.13–4.03 (m, 2H), 4.02–3.93 (m, 2H), 3.92–3.80 (m, 2H), 3.67–3.56 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –53.40 (3F), –62.65 (3F).
31 6	 Isomer-1	56 7.3	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 4.312 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) IA, 250×4.6 mm, 5 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79–4.73 (m, 1H), 4.61–4.55 (m, 1H), 3.85–3.73 (m, 4H), 3.70–3.60 (m, 4H), 3.56 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 3.09–2.97 (m, 1H), 2.88–2.76 (m, 1H), 1.87–1.62 (m, 1H), 1.01–0.85 (m, 2H), 0.70–0.55 (m, 2H).
31 7		60 3.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.88 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.95–3.84 (m, 2H), 3.83–3.64 (m, 4H), 3.60–3.47 (m, 2H), 2.95–2.77 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ –51.54 (3F), –91.06 (2F).

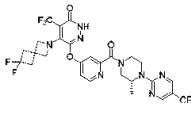
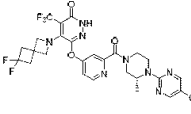
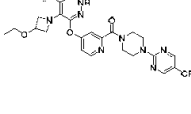
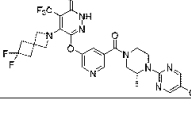
10

20

30

40

50

318		66 1.4	0.4 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.90 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.68–8.58 (m, 1H), 7.58 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 7.46–7.36 (m, 1H), 5.13–4.79 (m, 1H), 4.66–4.56 (m, 1H), 4.55–4.36 (m, 5H), 3.94–3.80 (m, 1H), 3.74–3.46 (m, 1H), 3.38–3.04 (m, 2H), 2.95–2.77 (m, 4H), 1.22–1.08 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.54 (3F), -59.30 (3F), -91.06 (2F).	10
319		62 7.3	4.2 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.91 (s, 1H), 8.64–8.54 (m, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.60–7.48 (m, 1H), 7.46–7.34 (m, 1H), 4.99–4.62 (m, 1H), 4.51–4.32 (m, 6H), 3.90–3.60 (m, 1H), 3.29–2.98 (m, 3H), 2.95–2.76 (m, 4H), 1.16–1.02 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.54 (3F), -91.07 (2F).	20
320		61 5.4	0.6 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.90 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.61 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.66–4.52 (m, 2H), 4.30–4.14 (m, 3H), 4.04–3.93 (m, 2H), 3.92–3.82 (m, 2H), 3.81–3.67 (m, 2H), 3.63–3.51 (m, 2H), 3.48–3.37 (m, 2H), 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.37 (3F), -59.30 (3F).	30
321		62 7.4	1.1 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.63 (s, 1H), 8.60–8.50 (m, 1	40

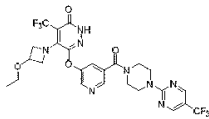
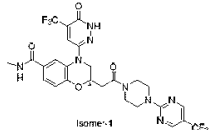
10

20

30

40

50

			H), 8.34 (s, 2H), 7.99–7.85 (m, 1H), 5.13–4.99 (m, 1H), 4.69 (s, 4H), 4.62–4.44 (m, 2H), 3.88–3.71 (m, 1H), 3.63–3.51 (m, 1H), 3.43–3.33 (m, 1H), 3.29–3.09 (m, 1H), 2.85 (t, $J=12.1$ Hz, 4H), 1.33–1.06 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ –53.19 (3F), δ –94.70 (2F).	10
322		61 5.4	1.2 TFA塩, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.98 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.84–4.72 (m, 2H), 4.61–4.48 (m, 2H), 4.40–4.30 (m, 1H), 4.15–3.79 (m, 6H), 3.77–3.57 (m, 2H), 3.54–3.43 (m, 2H), 1.27 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm): δ –51.70 (3F), –61.16 (3F).	20
323		62 7.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 4.890 min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) AS, 100×3.0 mm, 3 μm , Aが CO_2 を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.60 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J=13.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.02–3.90 (m, 4H), 3.78–3.64 (m, 4H), 3.56 (dd, $J=13.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.09–2.99 (m, 1H), 2.91–2.78 (m, 4H).	30

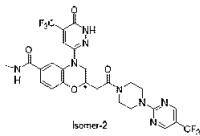
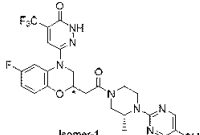
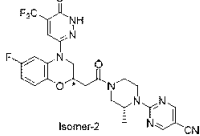
10

20

30

40

50

324	 Isomer-2	SFC分析：98.92% ee；保持時間：3.949 min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.60（s，2H），8.00（s，1H），7.52（d，<i>J</i>=2.0 Hz，1H），7.42（d，<i>J</i>=8.5，2.1 Hz，1H），6.96（d，<i>J</i>=8.5 Hz，1H），4.81–4.69（m，1H），4.15（dd，<i>J</i>=13.3，2.6 Hz，1H），4.03–3.89（m，4H），3.78–3.62（m，4H），3.56（dd，<i>J</i>=13.2，7.5 Hz，1H），3.09–2.99（m，1H），2.90–2.77（m，4H）.
325	 Isomer-1	SFC分析：100% ee；保持時間：1.403 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AD，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.63（s，2H），8.00（d，<i>J</i>=10.4 Hz，1H），6.91–6.80（m，2H），6.72–6.60（m，1H），5.09–4.96（m，1H），4.74–4.58（m，2H），4.46–4.32（m，1H），4.14–3.88（m，2H），3.64–3.30（m，3H），3.16–2.69（m，3H），1.34–1.10（m，3H）.
326	 Isomer-2	SFC分析：100% ee；保持時間：1.723 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AD，100×3.0 mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.64（s，2H），7.99（s，1H），6.90–6.78

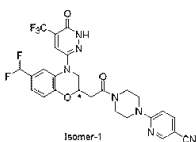
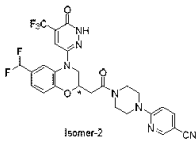
10

20

30

40

50

			(m, 2H), 6.71–6.60 (m, 1H), 5.13–4.92 (m, 1H), 4.72–4.58 (m, 2H), 4.47–4.35 (m, 1H), 4.16–3.83 (m, 2H), 3.62–3.32 (m, 3H), 3.16–2.65 (m, 3H), 1.35–1.11 (m, 3H).
327	 Isomer-1	576.2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.458min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.42（s，1H），7.98（s，1H），7.76（d，<i>J</i>=9.0，1.6Hz，1H），7.23（s，1H），7.11（d，<i>J</i>=8.5Hz，1H），6.99（d，<i>J</i>=8.4Hz，1H），6.87（d，<i>J</i>=9.1Hz，1H），6.63（t，<i>J</i>=56.4Hz，1H），4.79–4.68（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=13.3，2.1Hz，1H），3.90–3.62（m，8H），3.56（dd，<i>J</i>=13.2，7.5Hz，1H），3.08–2.97（m，1H），2.86–2.74（m，1H）.
328	 Isomer-2	576.2	SFC分析：100% ee；保持時間：5.008min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）OJ，100×3.0mm，3μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. 0.4FA 塩，¹H NMR（400MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.53（s，0.4H），8.42（d，<i>J</i>=2.0Hz，1H），7.99（s，1H），7.76（dd，<i>J</i>=9.1，2.3Hz，1H），7.23（s，1H），7.11（d，<i>J</i>=8.4Hz，1H），6.99（d，<i>J</i>=8.4Hz，1H），6.87（d，<i>J</i>=9.0Hz，1H），6.63（t，<i>J</i>=56.4Hz，1H），4.77–4.69（m，1H），4.16（dd，<i>J</i>=

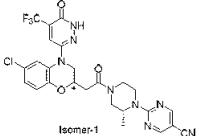
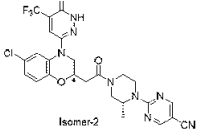
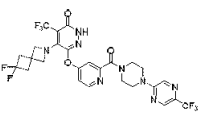
10

20

30

40

50

			13.3, 2.6 Hz, 1H), 3.89–3.63 (m, 8H), 3.56 (dd, $J=13.3$, 7.6 Hz, 1H), 3.08–2.97 (m, 1H), 2.87–2.74 (m, 1H).
329	 Isomer-1	57 5.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 2.654 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK CEL (登録商標) OZ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.63 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.97–6.80 (m, 2H), 5.10–4.95 (m, 1H), 4.77–4.65 (m, 2H), 4.47–4.35 (m, 1H), 4.18–3.86 (m, 2H), 3.67–3.35 (m, 3H), 3.15–2.73 (m, 3H), 1.20 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).
330	 Isomer-2	57 5.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 3.533 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK CEL (登録商標) OZ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.63 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.09 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.95–6.78 (m, 2H), 5.11–4.96 (m, 1H), 4.75–4.65 (m, 2H), 4.48–4.36 (m, 1H), 4.21–3.81 (m, 2H), 3.68–3.40 (m, 3H), 3.15–2.73 (m, 3H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).
331	 Isomer-3	64 7.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 11.89 (s, 1H), 8.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.95–3.70 (m, 6H), 3.69–3.58

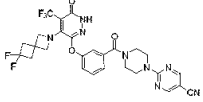
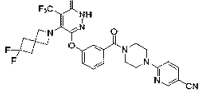
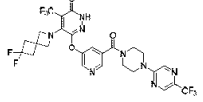
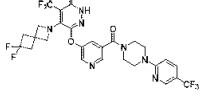
10

20

30

40

50

			(m, 2H), 2.95–2.79 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.55 (3F), -64.67 (3F), -91.05 (2F).
33 2		60 3.4	0.4TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.63 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.60–7.45 (m, 1H), 7.44–7.20 (m, 3H), 4.57 (s, 4H), 4.08–3.55 (m, 8H), 3.00–2.77 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.42 (3F), -91.09 (2F).
33 3		60 2.4	1.9TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01–7.79 (m, 1H), 7.60–7.44 (m, 1H), 7.43–7.15 (m, 3H), 7.12–6.84 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 3.90–3.50 (m, 8H), 2.98–2.72 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.42 (3F), -91.09 (2F).
33 4		64 7.4	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.00–3.78 (m, 6H), 3.72–3.56 (m, 2H), 2.85 (t, $J=12.1$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -53.43 (3F), -67.92 (3F), -94.71 (2F).
33 5		64 6.4	^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4 , ppm) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.69 (s, 4H), 3.97–3.69 (m, 6H), 3.67–3.57 (m, 2H), 2.85 (t, $J=12.1$ Hz, 4H). ^{19}F

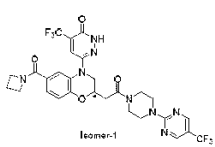
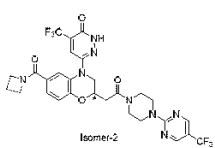
10

20

30

40

50

			NMR (376MHz, メタノール- d_4 , ppm): δ -53.43 (3F), -62.74 (3F), -94.70 (2F).
33 6	 Isomer-1	65 3.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 4.606min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) OZ, 100×3.0mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.60 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.22-4.07 (m, 3H), 4.04-3.87 (m, 4H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.55 (dd, J=13.4, 7.6Hz, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 2H).
33 7	 Isomer-2	65 3.2	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 8.689min; カラム: DAICEL CHIRALCEL (登録商標) OZ, 100×3.0mm, 3μm, AがCO₂を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d_4, ppm): δ 8.60 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.21-4.10 (m, 3H), 4.03-3.89 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 4H), 3.55 (dd, J=13.2, 7.6Hz, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 2H).

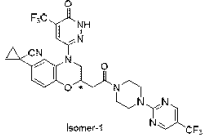
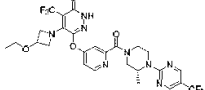
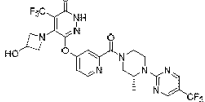
10

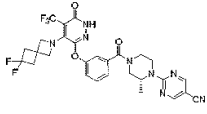
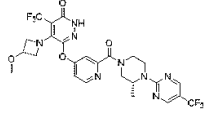
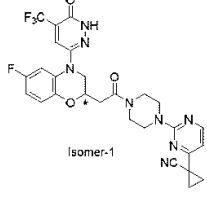
20

30

40

50

338	 Isomer-1	SFC分析：95.36% ee；保持時間：3.900 min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）1D，100×3 mm，3 μm，AがCO₂を示し、かつBがMeOH（0.1% DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5 mL/min. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-<i>d</i>₄，ppm）：δ 8.59（s，2H），8.01（s，1H），7.05（d，<i>J</i>=1.6 Hz，1H），6.96–6.85（m，2H），4.76–4.64（m，1H），4.15（dd，<i>J</i>=13.2，2.6 Hz，1H），4.01–3.87（m，4H），3.75–3.60（m，4H），3.54（dd，<i>J</i>=13.2，7.4 Hz，1H），3.06–2.96（m，1H），2.84–2.74（m，1H），1.66–1.53（m，2H），1.42–1.24（m，2H）.	10
339		¹H NMR（400 MHz，CDCl₃，ppm）：δ 11.15–10.95（m，1H），8.59（s，1H），8.52（s，2H），7.52（d，<i>J</i>=7.2 Hz，1H），7.22–7.13（m，1H），5.19–4.96（m，1H），4.78–4.56（m，4H），4.46–4.35（m，2H），4.34–4.04（m，2H），3.65–3.25（m，4H），3.24–3.06（m，1H），1.33（d，<i>J</i>=6.8 Hz，3H），1.30–1.15（m，3H）. ¹⁹F NMR（376 MHz，DMSO-<i>d</i>₆，ppm）：δ -51.89（3F），-61.06（3F）.	20
340		0.9 TFA塩，¹H NMR（400 MHz，CDCl₃，ppm）：δ 10.93（br s，1H），8.68–8.59（m，1H），8.53（s，2H），7.60–7.50（m，1H），7.25–7.15（m，1H），5.23–4.93（m，1H），4.85–4.55（m，5H），4.52–4.40（m，2H），4.36–4.05（m，1H），3.65–3.10（m，3H），1.33（d，<i>J</i>=6.8 Hz，3H）；¹⁹F NM	40

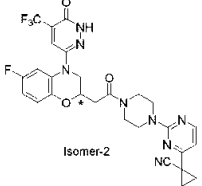
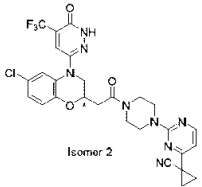
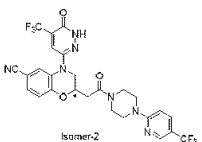
			R (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -51.84 (3F), -61.09 (3F).
34 1		61 7.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 11.65 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.48–7.21 (m, 3H), 5.15–4.80 (m, 1H), 4.69–4.32 (m, 6H), 3.77–3.49 (m, 2H), 3.25–2.99 (m, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> =12.5 Hz, 4H), 1.30–1.16 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -51.43 (3F), -91.10 (2F).
34 2		61 5.4	0.5 TFA 塩, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 11.99–11.89 (m, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.70–8.60 (m, 1H), 7.64–7.54 (m, 1H), 7.48–7.38 (m, 1H), 5.16–4.80 (m, 1H), 4.75–4.40 (m, 4H), 4.28–4.15 (m, 3H), 3.95–3.47 (m, 2H), 3.42–3.05 (m, 5H), 1.24–1.11 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -51.44 (3F), -59.30 (3F).
34 3		58 5.2	SFC 分析: 99.46% ee; 保持時間: 5.226 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) AD, 100×3.0 mm, 3 μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. 0.2 FA 塩, ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.50 (s, 0.2 H), 8.31 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.92–6.80 (m, 3H), 6.69–6.61 (m, 1H), 4.70–4.54 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> =13.1, 2.5 Hz, 1H), 3.90–3.74 (m, 4H), 3.73–3.58 (m, 4H), 3.52 (dd, <i>J</i> =13.1, 7.6 Hz, 1H), 3.05–2.94

10

20

30

40

			(m, 1H), 2.84–2.72 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 4H).
344	 Isomer-2	585.2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.772min；カラム：DAICEL CHIRALPAK（登録商標）AD，100×3.0mm，3μm，AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹ H NMR（400MHz，メタノール- <i>d</i> ₄ ，ppm）：δ 8.31（d， <i>J</i> =5.1Hz，1H），7.99（s，1H），6.91–6.81（m，3H），6.70–6.60（m，1H），4.70–4.59（m，1H），4.09（dd， <i>J</i> =13.1，2.5Hz，1H），3.90–3.74（m，4H），3.73–3.58（m，4H），3.52（dd， <i>J</i> =13.1，7.6Hz，1H），3.04–2.94（m，1H），2.83–2.72（m，1H），1.84–1.72（m，4H）.
345	 Isomer-2	601.2	SFC分析：100% ee；保持時間：4.566min；カラム：DAICEL CHIRALCEL（登録商標）AS，100×3.0mm，3μm，AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH（0.1%DEA）を示す，5%から40%；圧力：100 bar；流速：1.5mL/min. ¹ H NMR（400MHz，メタノール- <i>d</i> ₄ ，ppm）：δ 8.31（d， <i>J</i> =5.1Hz，1H），7.99（s，1H），7.08（d， <i>J</i> =2.2Hz，1H），6.96–6.78（m，3H），4.71–4.59（m，1H），4.10（dd， <i>J</i> =13.2，2.6Hz，1H），3.87–3.75（m，4H），3.71–3.58（m，4H），3.52（dd， <i>J</i> =13.2，7.6Hz，1H），3.05–2.94（m，1H），2.82–2.72（m，1H），1.84–1.72（m，4H）.
346	 Isomer-2	594.2	¹ H NMR（400MHz，メタノール- <i>d</i> ₄ ，ppm）：δ 8.37（s，1H），7.99（s，1H），7.75（dd， <i>J</i> =9.1，2.5Hz，1H），7.52（d， <i>J</i> =1.8Hz，1H），7.27（dd， <i>J</i> =8.5，1.8Hz，1H），7.02（d，

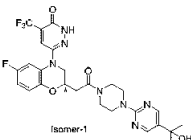
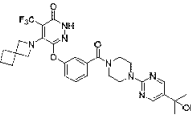
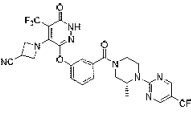
10

20

30

40

50

			$J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.82–4.72 (m, 1H), 4.15 (dd, $J=13.3, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 3.86–3.63 (m, 8H), 3.56 (dd, $J=13.3, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 3.09–2.99 (m, 1H), 2.89–2.78 (m, 1H).
348		560.2 [M-OH] ⁻	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 5.066 min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0 mm, 3μm, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1% DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 13.11 (br s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=10.6, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=8.9, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (td, $J=8.5, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.68–4.54 (m, 1H), 4.07–3.91 (m, 1H), 3.79–3.63 (m, 4H), 3.60–3.42 (m, 5H), 2.98–2.85 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 1.41 (s, 6H).
349		582.4 [M-OH] ⁻	4.0 TFA塩, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 11.55 (br s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.59–7.47 (m, 1H), 7.42–7.22 (m, 3H), 5.15 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.90–3.58 (m, 8H), 2.25–2.10 (m, 4H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -51.24 (3F).
350		609.4	0.5 TFA塩, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 11.76 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.58–7.48 (m, 1H), 7.45–7.20 (m, 3H), 5.13–4.78 (m, 1H), 4.75–4.30 (m, 6H), 3.9

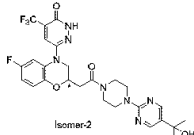
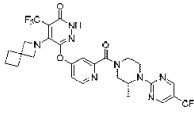
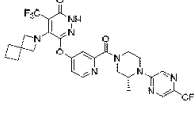
10

20

30

40

50

			0-3.80 (m, 1H), 3.50-2.95 (m, 4H), 1.31-1.01 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.95 (3F), -59.30 (3F).
351		560.2 [M-OH] $^{+}$	SFC分析: 100% ee; 保持時間: 5.175min; カラム: DAICEL CHIRALPAK (登録商標) OJ, 100×3.0mm, 3 μ m, AがCO ₂ を示し、かつBがMeOH (0.1%DEA)を示す, 5%から40%; 圧力: 100 bar; 流速: 1.5mL/min. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 13.15 (br s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.02 (dd, J =10.7, 2.8Hz, 1H), 6.86 (dd, J =8.9, 5.5Hz, 1H), 6.69 (td, J =8.5, 2.8Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 4H), 3.58-3.42 (m, 5H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.41 (s, 6H).
352		625.4	0.3TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.90-11.79 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.66-8.56 (m, 1H), 7.58 (d, J =15.2Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 5.08-4.83 (m, 1H), 4.68-4.35 (m, 6H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.58-3.41 (m, 1H), 3.40-3.03 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 4H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -51.37 (3F), -59.30 (3F).
353		625.4	0.4TFA塩, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.89-11.81 (m, 1H), 8.68-8.58 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J =3.5Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.46-7.36

10

20

30

40

50

			(m, 1H), 4.87–4.63 (m, 1H), 4.46–4.17 (m, 6H), 3.95–3.65 (m, 1H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.40–3.12 (m, 2H), 2.20–2.05 (m, 4H), 1.78–1.66 (m, 2H), 1.25–1.05 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ –51.37 (3F), –64.67 (3F).

10

生物測定実施例 A : PARP7 TR-FRET 検定

時間分解蛍光エネルギー転移 (TR-FRET) 検定を使用して、試験化合物の PARP7 への結合活性を測定した。2 マイクロリットルの試験化合物を 384 ウェルプレートに加えた。検定緩衝液 (20 mM HEPES pH 8.0、100 mM NaCl、0.1 % BSA、2 mM DTT および 0.002 % Tween 20) 中に 4 μL の PARP7 およびプローブ A (与 PARP7 結合の生物素化プローブ: N-(6-(2-(4-(2-(6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)イソインドリン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)-5-(3aS, 4S, 6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド、例えば、WO2019212937A1 号で報告されているように作製されたもの)の混合物を添加することにより、6 μL の体積で反応を行った。PARP7 およびプローブ A の最終濃度が 6 nM および 2 nM であり、試験化合物と 25 °C で 30 分間インキュベートした。4 マイクロリットルの ULight 一次抗体 6xHis と LANCEEu-W1024 標識のストレプトアビジン (PerkinElmer) を添加し、その中、ULight 一次抗体 6xHis と LANCEEu-W1024 の最終濃度が 4 nM および 0.25 nM であった。反応混合物を 25 °C で 30 分間インキュベートした。Tecan Spark プレートリーダーでプレートの読み取りを行った (励起波長 320 nm、発光波長 615 nm および 665 nm、遅延 90 μs)。各々のウェルの 665 / 615 nm 発光比を算出して、各ウェルにおける PARP7 とプローブ A の複合体の量を算出した。0.25 % DMSO ビヒクルを対照として使用し、ならびに PARP7 が無いウェルを空白ウェルとして使用した。以下の式で阻害率を計算した: % 阻害 = 100 - 100 * (TRF_{compd} - TRF_{空白}) / (TRF_{対照} - TRF_{空白})。以下の式により細胞増殖阻害 IC₅₀ を計算した: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X) * \text{勾配})})$ (Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((Log IC₅₀ - X) * Hill Slope))}

20

30

代表的なデータが、以下の表 2 に示す。

表 2. 代表的な化合物の PARP7 TR-FRET (IC₅₀) (A: < 100 nM; B: 100 nM-1 μM (マイクロモル); C: > 1 μM)

40

化合物 #	PARP7 TR-FRET IC ₅₀	化合物 #	PARP7 TR-FRET IC ₅₀
1	A	178	B
2	A	179	A
3	B	180	A

50

4	A	1 8 1	A
5	B	1 8 2	A
6	A	1 8 3	A
7	B	1 8 4	C
8	A	1 8 5	A
9	C	1 8 6	A
1 0	A	1 8 7	A
1 1	C	1 8 8	A
1 2	A	1 8 9	A
1 3	B	1 9 0	A
1 4	A	1 9 1	A
1 5	A	1 9 2	A
1 6	A	1 9 3	A
1 7	C	1 9 4	A
1 8	C	1 9 5	A
1 9	A	1 9 6	B
2 0	A	1 9 7	A
2 1	A	1 9 8	A
2 2	B	1 9 9	A
2 3	A	2 0 0	A
2 4	B	2 0 1	B
2 5	A	2 0 2	A
2 6	A	2 0 3	A
2 7	A	2 0 4	A
2 8	C	2 0 5	A
2 9	C	2 0 6	A
3 0	B	2 0 7	A
3 1	A	2 0 8	C
3 2	A	2 0 9	C
3 3	B	2 1 0	A
3 4	A	2 1 1	A
3 5	B	2 1 2	A
3 6	A	2 1 3	A
3 7	A	2 1 4	A
3 8	A	2 1 5	A
3 9	A	2 1 6	A
4 0	A	2 1 7	A
4 1	A	2 1 8	A
4 2	A	2 1 9	A
4 3	A	2 2 0	A
4 4	B	2 2 1	A
4 5	B	2 2 2	B
4 6	C	2 2 3	A

10

20

30

40

50

4 7	C	2 2 4	A
4 8	A	2 2 5	B
4 9	B	2 2 6	A
5 0	A	2 2 7	A
5 1	B	2 2 8	A
5 2	A	2 2 9	A
5 3	A	2 3 0	B
5 4	A	2 3 1	A
5 5	A	2 3 2	A
5 6	A	2 3 3	A
5 7	A	2 3 4	A
5 8	A	2 3 5	A
5 9	A	2 3 6	A
6 0	A	2 3 7	A
6 1	A	2 3 8	A
6 2	A	2 3 9	A
6 3	A	2 4 0	B
6 4	A	2 4 1	C
6 5	A	2 4 2	A
6 6	A	2 4 3	B
6 7	A	2 4 4	B
6 8	A	2 4 5	A
6 9	A	2 4 6	A
7 0	A	2 4 7	B
7 1	B	2 4 8	A
7 2	A	2 4 9	B
7 3	A	2 5 0	A
7 4	C	2 5 1	B
7 5	A	2 5 2	A
7 6	A	2 5 3	A
7 7	A	2 5 4	A
7 8	B	2 5 5	A
7 9	A	2 5 6	A
8 0	A	2 5 7	A
8 1	A	2 5 8	A
8 2	A	2 5 9	A
8 3	A	2 6 0	B
8 4	A	2 6 1	A
8 5	A	2 6 2	A
8 6	A	2 6 3	B
8 7	A	2 6 4	A
8 8	B	2 6 5	B
8 9	A	2 6 6	A

10

20

30

40

50

9 0	B	2 6 7	A
9 1	B	2 6 8	A
9 2	A	2 6 9	B
9 3	A	2 7 0	A
9 4	A	2 7 1	A
9 5	A	2 7 2	A
9 6	B	2 7 3	A
9 7	A	2 7 4	A
9 8	A	2 7 5	A
9 9	A	2 7 6	A
1 0 0	A	2 7 7	A
1 0 1	B	2 7 8	A
1 0 2	A	2 7 9	A
1 0 3	A	2 8 0	A
1 0 4	A	2 8 1	A
1 0 5	B	2 8 2	A
1 0 6	B	2 8 3	A
1 0 7	B	2 8 4	B
1 0 8	A	2 8 5	A
1 0 9	A	2 8 6	C
1 1 0	B	2 8 7	B
1 1 1	A	2 8 8	C
1 1 2	A	2 8 9	C
1 1 3	B	2 9 0	C
1 1 4	C	2 9 1	A
1 1 5	B	2 9 2	B
1 1 6	B	2 9 3	A
1 1 7	C	2 9 4	B
1 1 8	B	2 9 5	B
1 1 9	C	2 9 6	A
1 2 0	B	2 9 7	B
1 2 1	B	2 9 8	B
1 2 2	B	2 9 9	A
1 2 3	A	3 0 0	A
1 2 4	C	3 0 1	C
1 2 5	A	3 0 2	A
1 2 6	C	3 0 3	A
1 2 7	A	3 0 4	A
1 2 8	A	3 0 5	A
1 2 9	C	3 0 6	A
1 3 0	A	3 0 7	A
1 3 1	B	3 0 8	A
1 3 2	A	3 0 9	A

10

20

30

40

50

1 3 3	A	3 1 0	A
1 3 4	A	3 1 1	A
1 3 5	A	3 1 2	B
1 3 6	A	3 1 3	A
1 3 7	A	3 1 4	A
1 3 8	A	3 1 5	A
1 3 9	B	3 1 6	A
1 4 0	A	3 1 7	A
1 4 1	A	3 1 8	A
1 4 2	A	3 1 9	A
1 4 3	A	3 2 0	A
1 4 4	A	3 2 1	A
1 4 5	A	3 2 2	B
1 4 6	B	3 2 3	A
1 4 7	A	3 2 4	A
1 4 8	A	3 2 5	A
1 4 9	A	3 2 6	B
1 5 0	A	3 2 7	A
1 5 1	A	3 2 8	A
1 5 2	A	3 2 9	A
1 5 3	A	3 3 0	B
1 5 4	A	3 3 1	A
1 5 5	A	3 3 2	A
1 5 6	A	3 3 3	A
1 5 7	A	3 3 4	A
1 5 8	B	3 3 5	A
1 5 9	B	3 3 6	A
1 6 0	A	3 3 7	A
1 6 1	A	3 3 8	A
1 6 2	A	3 3 9	A
1 6 3	A	3 4 0	A
1 6 4	B	3 4 1	A
1 6 5	A	3 4 2	A
1 6 6	A	3 4 3	A
1 6 7	A	3 4 4	C
1 6 8	A	3 4 5	C
1 6 9	A	3 4 6	A
1 7 0	A	3 4 7	A
1 7 1	B	3 4 8	A
1 7 2	A	3 4 9	A
1 7 3	A	3 5 0	A
1 7 4	A	3 5 1	A
1 7 5	A	3 5 2	A

10

20

30

40

1 7 6	A	3 5 3	A
1 7 7	A		

【 0 4 4 9 】

生物測定実施例 B : P A R P 7 阻害剤の N C I - H 1 3 7 3 細胞中のがん細胞増殖に対する阻害

N C I - H 1 3 7 3 細胞は、3 7 °C、5 % C O ₂ インキュベーターにおいて、1 0 % ウ

50

シ胎児血清、100 U/mL ペニシリンおよび100 μg/mL ストレプトマイシンを添加したRPMI 1640培地に培養した。1500個の細胞を96ウェルプレートの各々のウェルにおける10%ウシ胎児血清含有のRPMI 1640培地中に播種し、一晚インキュベートした。0.5%の最終DMSO濃度で各々の孔の段階希釈した化合物を添加し、そして0日目のプレートを回収して分析に用いた。化合物と細胞と一緒に6日間培養した。Cell-titer Glo試薬(Promega #G7572)を使用して細胞増殖を評価した。Tecan Sparkプレートリーダーで発光シグナルを回収した。0日目の細胞カウント数を補正することにより、細胞増殖を決定した。以下の式により阻害率を計算した： $\% \text{阻害} = 100 * (\text{DMSO対照} - \text{化合物}) / (\text{DMSO対照} - \text{空白})$ 。以下の式により細胞増殖阻害IC50を計算した： $Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{Log IC50} - X) * \text{勾配}))}$ ($Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log IC50} - X) * \text{Hill Slope}))}$)。

10

【0450】

代表的なデータは、以下の表3に示す。

表3. 代表的な化合物のH1373細胞中のがん細胞増殖に対する阻害(IC₅₀)
(A: <100 nM; B: 100 nM-1 μM (マイクロモル); C: >1 μM)

化合物 #	H1373細胞増殖 IC ₅₀	化合物 #	H1373細胞増殖 IC ₅₀
1	B	138	A
2	A	140	C
8	B	145	A
14	A	149	A
15	B	156	A
16	C	168	B
21	B	179	A
26	C	188	A
27	B	199	A
32	B	216	A
34	A	223	B
35	C	229	A
39	B	236	B
40	B	252	A
42	C	256	A
43	B	266	A
48	A	272	A
50	B	280	B
53	C	291	B
54	C	300	B

20

30

40

5 7	A	3 0 9	B
6 3	B	3 1 6	A
6 7	B	3 2 1	A
7 1	C	3 2 4	C
7 3	B	3 3 1	A
7 8	B	3 3 6	A
8 6	A	3 3 7	C
9 2	B	3 3 9	A
1 0 1	C	3 4 6	C
1 1 4	C	3 4 9	A
1 2 3	C	3 5 3	A

10

【0451】

概要及び要約の部分は、発明者によって着想される本発明の1つまたは複数の例示的な実施形態を記載することができ、したがって、本発明及び添付の特許請求の範囲を決して限定することを意図するものではない。

【0452】

本発明は、特定の機能及びそれらの関係の実施を説明する機能的構成要素の助けを借りて上記に説明されてきた。これらの機能的構成要素の境界は、説明の便宜のために本開示で任意に定義される。指定された機能とその関係を適切に実行することができれば、その他の境界を定義してもよい。

20

【0453】

属として記載された本発明の態様に関して、すべての個々の種は、本発明の別個の態様と個別に見なされる。本発明の態様が特徴を「含む」と説明される場合、実施形態は、また、「当該特徴からなる」または「本質的に当該特徴からなる」と考えられる。

【0454】

特定の実施形態の前記の説明は、本発明の一般的な性質を完全に明らかにするので、他の人は、当業者の技術の範囲内で知識を適用することによって、過度の実験をかからず、本発明の一般的な概念から離脱せずに、それぞれの応用のために特定の実施形態などの様々な用途に容易に修正及び／又は適応することができる。したがって、そのような適合及び修正は、本開示に提示される教示及びガイダンスに基づいて、開示された実施形態の同等物の意味及び範囲内にいることが意図されている。本開示の語句又は用語は、限定ではなく、説明を目的とするものであり、本開示の語句又は用語は、教示及びガイダンスに従って当業者によって解釈されることが理解されるべきである。

30

【0455】

本発明の幅及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても制限されるべきではない。

40

【0456】

本開示に記載の様々な態様、実施形態、及びオプションのすべては、任意の及びすべての変化体で組み合わせることができる。

【0457】

本開示に記載されているすべての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同程度に、参照により本開示に組み込まれる。この文献の用語の意味または定義が参照により組み込まれた文献の同じ用語の意味または定義と矛盾する場合、この文献のその用語に割り当てられた意味または定義に準拠するものとする。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/112674
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/10(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 237/32(2006.01)i; A61K 31/502(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT,CNKI,WPI,EPDOC,STN,INVENTISBIO,HUANG Xianhai, YU Younong,NIU Haoto,YANG Hong,WANG Shanshan,phthalic,hydrazide,phthalazine,ketone,PARP1 inhibitor,structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103130723 A (CHENGDU D'FAO PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 05 June 2013 (2013-06-05) abstract, claims 1-14, pages 8-32	1, 12-19, 54-58, 61, 63-84, 86-89
X	CN 101925595 A (ASTRAZENECA AB) 22 December 2010 (2010-12-22) abstract, claims 12-16, description pages 47-48	1, 12-17, 56, 61, 63, 69, 71-84, 87-89
X	CN 101048399 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED) 03 October 2007 (2007-10-03) abstract, claims 1-13, description pages 54-60	1, 12-19, 56, 59-60, 62, 69, 71-84, 87-89
A	WO 2019212937 A1 (RIBON THERAPEUTICS INC.) 07 November 2019 (2019-11-07) claims 1-443	1-89
A	WO 2020073974 A1 (INVENTISBIO SHANGHAI LTD.) 16 April 2020 (2020-04-16) claims 1-66	1-89
A	WO 0067734 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 16 November 2000 (2000-11-16) claims 1-19	1-89
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 November 2022		Date of mailing of the international search report 16 November 2022
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer JIANG,Xue
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. 86-(10)53962146

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/112674

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **88-89**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claims 88-89 are directed to a method of treatment of the human body, but the opinion has been carried out and is based on the use of the claimed compound for manufacturing medicaments having the alleged effects.
2. ☒ Claims Nos.: **1-12(part), 55-85(part)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
 - [1] Claims 1-12(part), 55-85(part) relate to an extremely large number of possible compounds. Support in sense of PCT Article 6 is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed. The opinion of the claims is restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalization of their structural formula, namely compounds with L1 is O, L2 is



phenylene, X is C(O), A is ,L3 is null,B is described as claim 84.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/112674

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103130723	A	05 June 2013	US	2015368205	A1	24 December 2015
				US	2015051211	A1	19 February 2015
				CA	2857405	A1	06 June 2013
				EP	2799435	A1	05 November 2014
				WO	2013078771	A1	06 June 2013
				JP	2015500212	A	05 January 2015
CN	101925595	A	22 December 2010	IL	206026	D0	30 November 2010
				AR	070221	A1	25 March 2010
				ZA	201003752	B	30 March 2011
				TW	200936577	A	01 September 2009
				PE	20091335	A1	04 October 2009
				EA	201070523	A1	28 February 2011
				JP	2011510056	A	31 March 2011
				MX	2010006364	A	05 July 2010
				UY	31603	A1	31 August 2009
				EP	2231638	A1	29 September 2010
				EC	SP10010349	A	31 August 2010
				DO	P2010000219	A	15 August 2010
				CA	2708175	A1	30 July 2009
				KR	20100116187	A	29 October 2010
				CO	6290715	A2	20 June 2011
				BR	P10906436	A2	14 July 2015
				US	2009192156	A1	30 July 2009
				NZ	585982	A	22 December 2011
				CL	2009000133	A1	15 October 2010
				WO	2009093032	A1	30 July 2009
				SV	2010003625	A	20 May 2011
				AU	2009207498	A1	30 July 2009
				NI	201000120	A	23 March 2011
				US	2012129855	A1	24 May 2012
CN	101048399	A	03 October 2007	US	2006063767	A1	23 March 2006
				ZA	200702479	B	28 May 2008
				GB	0419072	D0	29 September 2004
				US	2009163477	A1	25 June 2009
WO	2019212937	A1	07 November 2019	EC	SP20069404	A	29 January 2021
				AR	121419	A1	08 June 2022
				US	2019330194	A1	31 October 2019
				IL	278116	A	30 November 2020
				MA	52486	A	10 March 2021
				KR	20210014108	A	08 February 2021
				EP	3788040	A1	10 March 2021
				JP	2021523104	A	02 September 2021
				BR	112020022006	A2	26 January 2021
				SG	11202010183X	A	27 November 2020
				CN	112424188	A	26 February 2021
				PH	12020551760	A1	28 June 2021
				US	2021024502	A1	28 January 2021
				CR	20200518	A	22 March 2021
				CO	2020013599	A2	21 December 2020
				PE	20211382	A1	27 July 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/112674

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
						US	2020123134	A1	23 April 2020
						EA	202092590	A1	08 April 2021
						JP	2022017221	A	25 January 2022
						AU	2019262927	A1	12 November 2020
						CA	3098585	A1	07 November 2019
						CL	2020002821	A1	19 February 2021
						TW	202014416	A	16 April 2020
WO	2020073974	A1	16 April 2020			CA	3113373	A1	16 April 2020
						AU	2019359141	A1	22 April 2021
						IL	282076	A	31 May 2021
						JP	2022504706	A	13 January 2022
						CN	112739692	A	30 April 2021
						EP	3864013	A1	18 August 2021
						US	2021355110	A1	18 November 2021
						KR	20210076932	A	24 June 2021
WO	0067734	A2	16 November 2000			IL	146148	D0	25 July 2002
						AU	5064000	A	21 November 2000
						DE	50014190	D1	03 May 2007
						TR	200103236	T2	23 August 2004
						ES	2284499	T3	16 November 2007
						DE	19921567	A1	16 November 2000
						EP	1231982	A2	21 August 2002
						CA	2372704	A1	16 November 2000
						JP	2003502286	A	21 January 2003
						KR	20020000642	A	05 January 2002
						PL	352150	A1	28 July 2003
						HU	0202477	A2	28 December 2002
						BR	0010428	A	30 April 2002
						SK	15952001	A3	06 August 2002
						CN	1399573	A	26 February 2003
						AT	357272	T	15 April 2007
						BG	106056	A	28 June 2002
						US	6903098	B1	07 June 2005
						NO	20015462	L	08 November 2001
						CZ	20014038	A3	12 June 2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 0
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	498/04 1 1 1
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	C 0 7 D	487/10

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁理士 浅野 典子

(72)発明者 ファン, シアンハイ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 9 3 2, フローラム パーク, スイート 3 4 0, 2
5 エイ ハノバー ロード

(72)発明者 ユ, ユーノン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 9 3 2, フローラム パーク, スイート 3 4 0, 2
5 エイ ハノバー ロード

(72)発明者 ニュウ, ハオタオ

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン, ビルディング # 6 3, 1 0 0 0 チャ
ンヘン ロード

(72)発明者 ヤン, ホン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン, ビルディング # 6 3, 1 0 0 0 チャ
ンヘン ロード

(72)発明者 ワン, シャンシャン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン, ビルディング # 6 3, 1 0 0 0 チャ
ンヘン ロード

(72)発明者 ウェン, ジファン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン, ビルディング # 6 3, 1 0 0 0 チャ
ンヘン ロード

(72)発明者 ワン, ヤオリン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン, ビルディング # 6 3, 1 0 0 0 チャ
ンヘン ロード

(72)発明者 ダイ, シン

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン, ビルディング # 6 3, 1 0 0 0 チャ
ンヘン ロード

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC73 CB02 CB09 CB22 GA07 GA12
MA01 MA04 NA14 ZB26