

明 細 書

発明の名称：ジヒドロオキサジアジノン化合物及びその医薬用途 技術分野

[0001] 本発明は、ホスホリパーゼD（以下、「PLD」と称する）阻害活性を有するジヒドロオキサジアジノン化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等に関する。

背景技術

[0002] 血栓形成に重要な3要因は、血液成分の変化、血管壁の性状変化、及び血流の変化とされている。動脈の血流は、層流をなしており、中央部ではより速く、血管壁近くは遅い。この速度差により生じるずり応力は、血管壁近くを流れる血小板に強い影響を与え、血小板の凝集能を亢進させる。動脈での血栓形成は、動脈硬化性のプラークの破綻が大きな引き金となる。動脈硬化性のプラークの破綻に伴って露呈する内皮下組織のコラーゲン、又はそのコラーゲンに粘着したフォン・ヴィレブランド因子（vWF）と血小板膜受容体の反応により血小板活性化のシグナル伝達が起こり、血小板が凝集することで血栓形成が始まる。このため、冠動脈や脳内の動脈でのプラーク破綻部位で開始する血小板凝集は、急激な血栓性閉塞を発生させる可能性があり、その結果、心筋梗塞や脳梗塞の発症に至る。これらの病態が成立すると考えられる粥状硬化（アテローム）狭窄部位等では、極めて高いずり応力が発生していると想定される。血流環境を組み入れた *in vitro* フローチャンバーを用いた最近の研究で、ずり応力の違いで血小板粘着・凝集メカニズムが異なることが明らかにされている。高ずり応力下では、従来の静止系や閉鎖攪拌実験系で構築された古典的概念とは全く異なるメカニズムで血小板粘着・凝集反応が進行する（非特許文献1、2、3、4）。

[0003] 生体内での血栓形成の本来の役割は、血液の漏出を防ぐための止血メカニズムである。止血メカニズムの第1ステップとして、まず血管壁損傷部位に血小板が粘着する（一次止血）。血小板粘着に続く次のステップが血小板凝

集反応である。損傷血管壁に強固に粘着した血小板は、次々と血流によって供給される血小板を捕獲・結合し、血小板血栓が空間的に成長する。血小板を活性化し、血小板凝集を誘発する因子は多数存在する。誘発する因子の種類によらず、最終反応はフィブリノーゲン、又はvWFが血小板膜上の活性型インテグリン $\alpha IIb\beta 3$ （糖タンパク質GP $IIb/IIIa$ 、GP $IIb/IIIa$ ）と結合することにより血小板同士が架橋することである。アスピリンやクロピドグレルに代表される既存の抗血小板薬はいずれも、血小板活性化につながるシグナルを阻害し、一次止血機能を障害する作用を有することから、抗血栓作用の延長線に出血リスクが伴う（非特許文献5）。上述のように、アテローム狭窄部位での血栓形成は、高ずり応力による血小板粘着・凝集が主体となっている可能性があることから、高ずり応力下での血小板凝集反応のみを抑制することができる薬剤は、既存薬よりも出血リスクが低い薬剤となることが期待される。

[0004] PLDの主要なアイソフォームとして、PLD1及びPLD2が知られている。PLD1は、同名の遺伝子にコードされ、ヒトにおいては全身でその発現が確認されている。PLD1は、生体膜構成リン脂質のホスファチジルコリン（PC）を加水分解し、ホスファチジン酸（PA）を産生するリン脂質代謝酵素である。PLD1により産生されるPAは、シグナル伝達分子として働くため、PLD1は、PAを介して様々な細胞機能を調節していると考えられている。また、細胞内でPLD1と同様にPCをPAとコリンに加水分解する酵素としてPLD2が存在する。PLD2も、同名の遺伝子にコードされ、ヒトにおいても全身でその発現が確認されている。哺乳類の細胞や組織で確認されるPLD活性は、これらPLD1及びPLD2によるものと考えられている（非特許文献6）。

[0005] PLD1のノックアウトマウスを用いた表現型解析の結果、本マウスは、出血リスクを示さず抗血栓作用を示すことが明らかとされた。また、PLD1/2 dualノックアウトマウスを用いた表現型解析の結果、PLD1ノックアウトマウスの表現型に加えて、血小板からの α 顆粒分泌の阻害作用も

有することが示された。これらのマウス由来血小板を用いた解析の結果、PLD1及びPLD2の抑制が高ずり応力下での血小板凝集抑制作用を示すこと、また、既存抗血小板薬で阻害を示すsoluble agonistsによる血小板凝集には影響を及ぼさないことが示された（非特許文献7、8）。

[0006] また、PLD1及びPLD2は、いずれも細胞増殖、生存、代謝、遊走、膜融合等の様々な現象に寄与しているとの報告がある（非特許文献9、10、11）。PLD1及びPLD2の活性化は、がん（非特許文献12、13）を含む複数の病態に寄与すると考えられており、大腸、乳房、胃、甲状腺、脳、腎臓、子宮平滑筋などにおける様々なヒトの癌で発現と活性の上昇が検出されている（非特許文献11、12、13）。また、乳がん、卵巣がん、肺がん、大腸がん、腎臓がん、膵臓がん、前立腺がん、脳腫瘍など、さまざまながん種において、PLD1及びPLD2酵素が形質転換や腫瘍形成に直接関係しているという報告が数多くなされている（非特許文献11、12、13）。PLD1及びPLD2ノックアウトマウス、またそれぞれの阻害剤を用いた検討においても、腫瘍組織の増殖が抑制されることが確認されている（非特許文献13、14）。

[0007] 以上より、PLD阻害剤は、血栓症（例えば、動脈血栓症、急性冠症候群、安定狭心症、不安定狭心症、非ST上昇型心筋梗塞、ST上昇型心筋梗塞、虚血性脳卒中、非心原性脳梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、潜因性脳梗塞、塞栓原不明脳塞栓症（Embolic stroke of undetermined source, ESUS）、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、末梢動脈疾患等）、及び血行再建術（冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術、頸動脈ステント留置術、血栓溶解療法、下肢血行再建術等）又は大動脈弁置換術（外科的大動脈弁置換術、経カテーテル的大動脈弁置換術等）に伴う周術期及び周術期以降の血栓症に対する治療剤（例えば、二次予防薬、再発防止薬、再燃防止薬等）又は予防剤になると考えられる。また、PLD阻害剤は、がん（例えば、乳がん、卵巣がん、肺がん、大腸がん、腎臓がん、膵臓がん、前立腺

がん、脳腫瘍等) に対する治療剤として有用となるとも考えられる。

先行技術文献

非特許文献

- [0008] 非特許文献1 : Cell. 1996 Jan 26; 84(2): 289-297
非特許文献2 : J Thromb Haemost. 2014; 12(3): 418-420
非特許文献3 : Nat Med. 2009 Jun; 15(6): 665-673
非特許文献4 : The Journal of Japanese College of Angiology. 2011; 51(3): 275-281
非特許文献5 : Thromb Haemost. 2010 Jun; 103(6):1128-1135
非特許文献6 : Chem Rev. 2011 Oct 12;111(10):6064-119.
非特許文献7 : Sci Signal. 2010 Jan 5; 3(103): ra1
非特許文献8 : J Thromb Haemost. 2012 Nov;10(11):2361-72
非特許文献9 : J Biol Chem. 2014 Aug 15; 289(33): 22567-22574
非特許文献10 : J Biol Chem. 2014 Aug 15;289(33):22557-22566.
非特許文献11 : J Biol Chem. 2014; 289(33): 22575-22582
非特許文献12 : Pharmacol Rev. 2014 Oct; 66(4): 1033-1079
非特許文献13 : Nat Rev Drug Discov. 2017 May; 16(5):351-367
非特許文献14 : Adv Biol Regul. 2018 Jan;67:134-140.

発明の概要

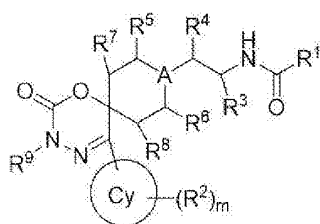
- [0009] 本発明は、P L D阻害活性を有するジヒドロオキサジアジノン化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途を提供する。すなわち、本発明は、以下に例示する態様を含む。

- [0010] [項 1]

式 [I] で示される化合物又はその製薬上許容される塩。

- [0011]

[化1]



[1]

[0012] [式中、

Aは、CR¹⁰又はNであり；

Cyは、

(1) C₆₋₁₀アリール、

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール、又は

(3) 環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有する、9又は10員の部分不飽和縮合環基

であり；

R¹は、(1) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO₂R¹¹ (ここで、R¹¹は、C₁₋₄アルキルである)、又は(d) NHCOR¹² (ここで、R¹²は、C₁₋₄アルキルである) で置換されてもよい}

、

(2) C₂₋₄アルケニル {ここで、該アルケニルは、NR¹³R¹⁴ (ここで、R¹³及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである) で置換されてもよい}、(3) C₁₋₄ハロアルキル、(4) C₁₋₆アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい)、(5) NR¹⁵R¹⁶ (ここで、R¹⁵及びR¹⁶は、それぞれ独立して、

- (a) 水素、
 - (b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は
 - (ii) ピリジルで置換されてもよい}、
 - (c) C_{1-4} アルコキシ、又は
 - (d) C_{3-4} シクロアルキルである)、
- (6) COR^{17} (ここで、 R^{17} は、 C_{1-4} アルキルである)、
- (7) $CONR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、
- (a) 水素、
 - (b) C_{1-4} アルキル、
 - (c) C_{3-4} シクロアルキル、又は
 - (d) C_{5-8} 架橋シクロアルキルである)、
- (8) C_{3-4} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、
- (a) ヒドロキシ、
 - (b) ハロゲン、又は
 - (c) フェニルで置換されてもよい)、
- (9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
- (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキソ、
 - (c) $NR^{20}R^{21}$ (ここで、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は
 - (d) フェニルで置換されてもよい}、
- (10) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、

(11) フェニル（ここで、該フェニルは、1又は2個のハロゲンで置換されてもよい）、

(12) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリアル（ここで、該ヘテロアリアルは、1又は2個の R^{22} で置換されてもよい）、又は

(13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）であり；

m個の R^2 は、それぞれ独立して、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、又は

(b) C_{3-4} シクロアルキルで置換されてもよい）、

(5) C_{2-4} アルケニル（ここで、該アルケニルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(6) C_{1-4} ハロアルキル、

(7) C_{1-4} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、

(a) ヒドロキシ、及び

(b) ハロゲン

からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されてもよい）、

(8) SR^{23} （ここで、 R^{23} は、 C_{1-4} アルキルである）、

(9) COR^{24} （ここで、 R^{24} は、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルキルである）、

(10) $CONR^{25}R^{26}$ （ここで、 R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-6} アルキル、又は

- (c) C_{3-4} シクロアルキルである)、
- (11) SO_2R^{27} (ここで、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキルである)、
- (12) C_{3-4} シクロアルキル、
- (13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
- (a) ハロゲン、
- (b) C_{1-4} アルキル、及び
- (c) C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)、
- (14) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から9員の架橋ヘテロシクロアルキル、
- (15) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、又は
- (16) フェニル
- であり；
- R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり；
- R^7 及び R^8 は、ともに水素であるか、又は R^7 及び R^8 は、互いに結合して、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成し；
- R^9 は、水素又は $CONHR^{28}$ (ここで、 R^{28} は、 C_{3-4} シクロアルキルである) であり；
- R^{10} は、
- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、又は
- (3) ハロゲン
- であり；
- 1又は2個の R^{22} は、それぞれ独立して、

- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{1-4} ハロアルキル、
- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) $NHCOR^{29}$ （ここで、 R^{29} は、 C_{1-4} アルキルである）、又は
- (6) SO_2R^{30} （ここで、 R^{30} は、 C_{1-4} アルキルである）

であり；並びに

m は、0、1、2又は3である]

[0013] [項2]

R^9 が水素である、項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0014] [項3]

A が N である、項1若しくは2に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

。

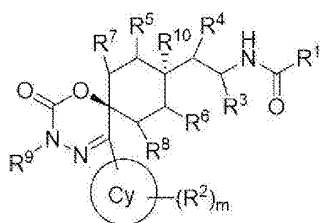
[0015] [項4]

A が CR^{10} （ここで、 R^{10} は、項1の定義と同義である）である、項1若しくは2に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0016] [項5]

式 [II] :

[0017] [化2]



[II]

[0018] [式中、

Cy 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び m は、項1における定義と同義である]

で示される、項4に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0019] [項 6]

R^3 が C_{1-4} アルキルである、項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0020] [項 7]

項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[0021] [項 8]

項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、PLD1阻害剤。

[0022] [項 9]

項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0023] [項 10]

治療上有効量の項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるPLD1を阻害する方法。

[0024] [項 11]

治療上有効量の項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における血栓症及びがんからなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[0025] [項 12]

PLD1阻害剤を製造するための項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0026] [項 13]

血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0027] [項 14]

PLD1の阻害に使用するための、項1から6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

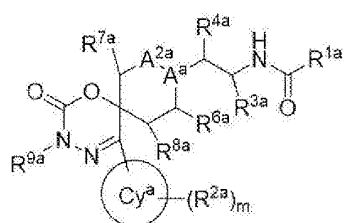
[0028] [項15]

血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、項1から6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0029] [項1a]

式[Ia]で示される化合物又はその製薬上許容される塩。

[0030] [化3]



[Ia]

[0031] [式中、

A^aは、CR^{10a}又はNであり；

A^{2a}は、CR^{5a}又はOであり；

Cy^aは、

(1) C₆₋₁₀アリール、

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から10員のヘテロアリール、又は

(3) 環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有する、9又は10員の部分不飽和縮合環基

であり；

R^{1a}は、

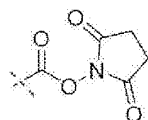
(1) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

- (c) SO_2R^{11} (ここで、 R^{11} は、 C_{1-4} アルキルである)、又は
- (d) NHCOR^{12} (ここで、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキルである)で置換されてもよい}
- 、
- (2) C_{2-4} アルケニル {ここで、該アルケニルは、1から3個の
- (a) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (ここで、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、
- (b) ハロゲン、
- (c) COR^{35a} (ここで R^{35a} は、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシである)、
- (d) $\text{CONR}^{36a}\text{R}^{37a}$ (ここで、 R^{36a} 及び R^{37a} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は
- (e) 部分構造式：

[0032] [化4]



[0033] で置換されてもよい}、

- (3) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、
- (4) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい)、
- (5) $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ (ここで、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、
- (a) 水素、
- (b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、
- (i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)
- 、又は
- (ii) ピリジルで置換されてもよい}、
- (c) C_{1-4} アルコキシ、又は
- (d) C_{3-4} シクロアルキルである)、
- (6) COR^{17a} (ここで、 R^{17a} は、 C_{1-4} アルキル又はヒドロキシである)、

- (7) $\text{CONR}^{18a}\text{R}^{19a}$ (ここで、 R^{18a} 及び R^{19a} は、それぞれ独立して、
- (a) 水素、
 - (b) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、
 - (c) C_{3-4} シクロアルキル、
 - (d) C_{5-8} 架橋シクロアルキル、
 - (e) C_{1-4} ハロアルキル、又は
 - (f) C_{1-4} アルコキシである)、
- (8) C_{3-4} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、
- (a) ヒドロキシ、
 - (b) ハロゲン、又は
 - (c) フェニルで置換されてもよい)、
- (9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
- (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキシ、
 - (c) $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ (ここで、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は
 - (d) フェニルで置換されてもよい}、
- (10) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、
- (11) フェニル (ここで、該フェニルは、1又は2個の
- (a) ハロゲン、又は
 - (b) C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい)、
- (12) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリール (こ

ここで、該ヘテロアリールは、1又は2個の R^{22a} で置換されてもよい）、

(13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）、又は

(14) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基（ここで、該部分不飽和環基は、オキシ基および C_{1-4} アルキルで置換されてもよい）

であり；

m 個の R^{2a} は、それぞれ独立して、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、又は

(b) C_{3-4} シクロアルキルで置換されてもよい）、

(5) C_{2-4} アルケニル（ここで、該アルケニルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(6) C_{1-4} ハロアルキル、

(7) C_{1-4} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、

(a) ヒドロキシ、及び

(b) ハロゲン

からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されてもよい）、

(8) SR^{23a} （ここで、 R^{23a} は、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルである）、

(9) COR^{24a} （ここで、 R^{24a} は、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルキル、又は

(c) C_{1-4} アルコキシである）、

(10) $\text{CONR}^{25a}\text{R}^{26a}$ (ここで、 R^{25a} 及び R^{26a} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-6} アルキル、又は

(c) C_{3-4} シクロアルキルであるか、あるいは

R^{25a} 及び R^{26a} は、互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4から7員のヘテロシクロアルキルを形成する(ここで、該ヘテロシクロアルキルは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有し、また該ヘテロシクロアルキルは、1又は2個のハロゲンで置換されてもよい)、

(11) SO_2R^{27} (ここで、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキルである)、

(12) C_{3-4} シクロアルキル、

(13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル(ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(a) ハロゲン、

(b) C_{1-4} アルキル、及び

(c) C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)、

(14) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から9員の架橋ヘテロシクロアルキル、

(15) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、又は

(16) フェニル

であり；

R^{3a} は、

(1) 水素、

(2) C_{1-4} アルキル、又は

(3) C_{1-4} ハロアルキル

であり；

R^{4a} は、

(1) 水素、

(2) C_{1-4} アルキル、又は

(3) シアノ

であり；

R^{5a} は、水素又は C_{1-4} アルキルであり；

R^{6a} 、 R^{7a} 及び R^{8a} の組み合わせとしては、

(1) R^{6a} は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、 R^{7a} 及び R^{8a} は、ともに水素である組み合わせ、

(2) R^{6a} は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、 R^{7a} 及び R^{8a} は、互いに結合して、それらが結合する炭素原子及びスピロ炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成する組み合わせ、あるいは

(3) R^{6a} 及び R^{7a} は、互いに結合して、それらが結合する炭素原子及びスピロ炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成し、 R^{8a} は、水素である組み合わせ

であり；

R^{9a} は、

(1) 水素、

(2) $CONHR^{28}$ （ここで、 R^{28} は、 C_{3-4} シクロアルキルである）、又は

(3) C_{1-4} アルキル

であり；

R^{10a} は、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) ハロゲン、

- (4) C₁₋₄アルキル、
 - (5) シアノ、又は
 - (6) C₁₋₄アルコキシ
- であり；

1又は2個のR^{22a}は、それぞれ独立して、

- (1) ハロゲン、
- (2) C₁₋₄アルキル、
- (3) C₁₋₄ハロアルキル、
- (4) C₁₋₄アルコキシ、
- (5) NHCOR²⁹（ここで、R²⁹は、C₁₋₄アルキルである）、
- (6) SO₂R³⁰（ここで、R³⁰は、C₁₋₄アルキルである）、
- (7) シアノ、又は
- (8) C₃₋₄シクロアルキル

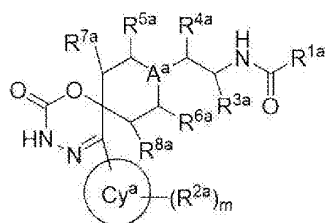
であり；並びに

mは、0、1、2又は3である]

[0034] [項 2 a]

式 [IIa] :

[0035] [化5]



[IIa]

[0036] [式中、

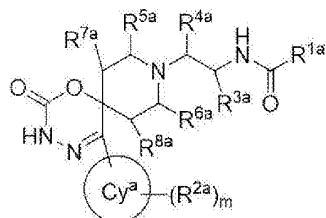
A^a、Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、項 1 a の定義と同義である]

で示される、項 1 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0037] [項 3 a]

式 [IIIa] :

[0038] [化6]



[IIIa]

[0039] [式中、

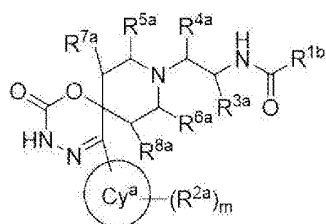
Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、項1 aの定義と同義である
]

で示される、項1 aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0040] [項4 a]

式 [IVa] :

[0041] [化7]



[IVa]

[0042] [式中、

R^{1b}は、

(1) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO₂R¹¹ (ここで、R¹¹は、C₁₋₄アルキルである)、又は

(d) NHCOR¹² (ここで、R¹²は、C₁₋₄アルキルである) で置換されてもよい}

、

(2) C_{2-4} アルケニル {ここで、該アルケニルは、1から3個の

(a) $NR^{13}R^{14}$ (ここで、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、

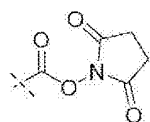
(b) ハロゲン、

(c) COR^{35a} (ここで R^{35a} は、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシである)、

(d) $CONR^{36a}R^{37a}$ (ここで、 R^{36a} 及び R^{37a} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は

(e) 部分構造式：

[0043] [化8]



[0044] で置換されてもよい}、

(3) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい)、

(4) $NR^{15}R^{16}$ (ここで、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

(i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)

、又は

(ii) ピリジルで置換されてもよい}、

(c) C_{1-4} アルコキシ、又は

(d) C_{3-4} シクロアルキルである)、

(5) $CONR^{18a}R^{19a}$ (ここで、 R^{18a} 及び R^{19a} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) C_{3-4} シクロアルキル、

(d) C_{5-8} 架橋シクロアルキル、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) C_{1-4} アルコキシである)、

(6) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、

(7) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリール（ここで、該ヘテロアリールは、1又は2個の R^{22a} で置換されてもよい）、

(8) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）、又は

(9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基（ここで、該部分不飽和環基は、オキソ基および C_{1-4} アルキルで置換されてもよい）

であり；並びに

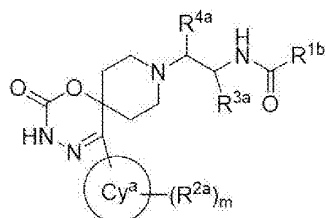
Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{22a} 及び m は、項 1 a の定義と同義である
]

で示される、項 1 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0045] [項 5 a]

式 [Va] :

[0046] [化9]



[Va]

[0047] [式中、

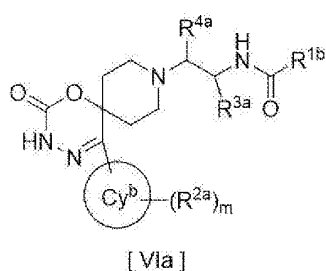
Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}及びmは、項 1 a の定義と同義であり；並びに
R^{1b}は、項 4 a の定義と同義である]

で示される、項 4 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0048] [項 6 a]

式 [VIa] :

[0049] [化10]



[0050] [式中、

Cy^bは、

(1) C₆₋₁₀ アリール、又は

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール
であり；

R^{1b}は、項 4 a の定義と同義であり；並びに

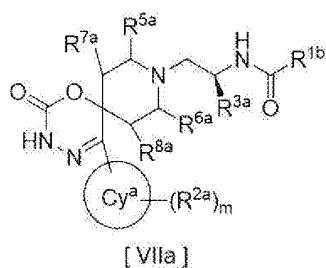
R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}及びmは、項 1 a の定義と同義である]

で示される、項 4 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0051] [項 7 a]

式 [VIIa] :

[0052] [化11]



[0053] [式中、

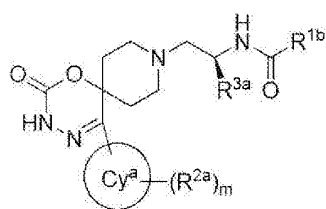
Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、項1 aの定義と同義であり；並びに
R^{1b}は、項4 aの定義と同義である]

で示される、項4 aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0054] [項8 a]

式 [VIIIa] :

[0055] [化12]



[VIIIa]

[0056] [式中、

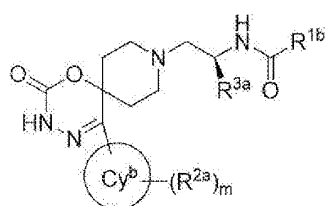
Cy^a、R^{2a}、R^{3a}及びmは、項1 aの定義と同義であり；並びに
R^{1b}は、項4 aの定義と同義である]

で示される、項4 aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0057] [項9 a]

式 [IXa] :

[0058] [化13]



[IXa]

[0059] [式中、

Cy^bは、項6 aの定義と同義であり；

R^{1b}は、項4 aの定義と同義であり；並びに

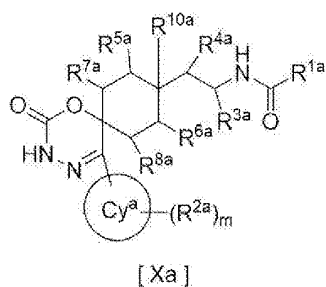
R^{2a}、R^{3a}及びmは、項1 aの定義と同義である]

で示される、項 6 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0060] [項 1 0 a]

式 [Xa] :

[0061] [化14]



[0062] [式中、

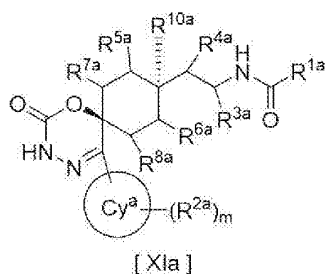
Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、項 1 a の定義と同義である]

で示される、項 1 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0063] [項 1 1 a]

式 [XIa] :

[0064] [化15]



[0065] [式中、

Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、項 1 a の定義と同義である]

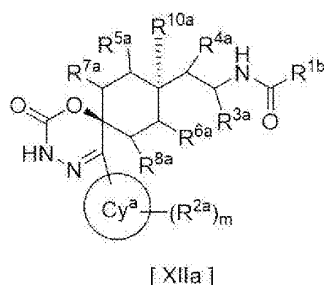
で示される、項 1 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0066] [項 1 2 a]

式 [XIIa] :

[0067]

[化16]



[0068] [式中、

R^{1b}は、(1) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO₂R¹¹ (ここで、R¹¹は、C₁₋₄アルキルである)、又は(d) NHCOR¹² (ここで、R¹²は、C₁₋₄アルキルである) で置換されてもよい}

、

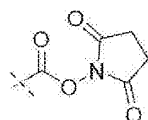
(2) C₂₋₄アルケニル {ここで、該アルケニルは、1から3個の(a) NR¹³R¹⁴ (ここで、R¹³及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである)、

(b) ハロゲン、

(c) COR^{35a} (ここでR^{35a}は、ヒドロキシ又はC₁₋₄アルコキシである)、(d) CONR^{36a}R^{37a} (ここで、R^{36a}及びR^{37a}は、それぞれ独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである)、又は

(e) 部分構造式：

[0069] [化17]



[0070] で置換されてもよい}、

(3) C₁₋₆アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい

)、

(4) $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ (ここで、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

(i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)

、又は

(ii) ピリジルで置換されてもよい}、

(c) C_{1-4} アルコキシ、又は

(d) C_{3-4} シクロアルキルである)、

(5) $\text{CONR}^{18a}\text{R}^{19a}$ (ここで、 R^{18a} 及び R^{19a} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい

)、

(c) C_{3-4} シクロアルキル、

(d) C_{5-8} 架橋シクロアルキル、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) C_{1-4} アルコキシである)、

(6) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、

(7) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリール (ここで、該ヘテロアリールは、1又は2個の R^{22a} で置換されてもよい)、

(8) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基 (ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい)、又は

(9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5か

ら7員の部分不飽和環基（ここで、該部分不飽和環基は、オキソ基およびC₁₋₄アルキルで置換されてもよい）

であり；並びに

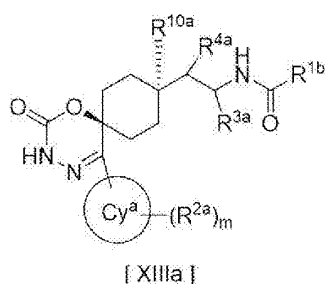
Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}、R^{22a}及びmは、項1 aの定義と同義である]

で示される、項1 aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0071] [項1 3 a]

式 [XIIIa] :

[0072] [化18]



[0073] [式中、

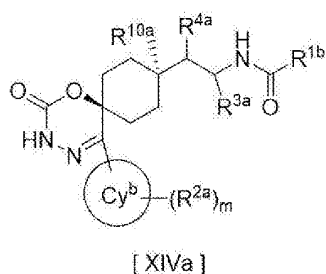
Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{10a}及びmは、項1 aの定義と同義であり；並びに
R^{1b}は、項1 2 aの定義と同義である]

で示される、項1 2 aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0074] [項1 4 a]

式 [XIVa] :

[0075] [化19]



[0076] [式中、

Cy^bは、

(1) C₆₋₁₀アリール、又は

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリールであり；

R^{1b}は、項 1 2 a の定義と同義であり；並びに

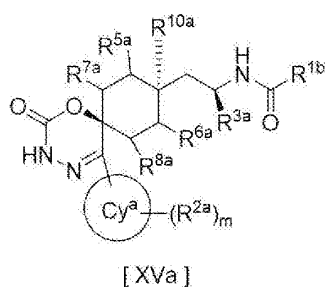
R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{10a}及びmは、項1 aの定義と同義である]

で示される、項 12 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0077] [項 1 5 a]

式 [XVa] :

[0078] [化20]



[0079] [式中、

Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、項 1 a の定義と同義であり；並びに

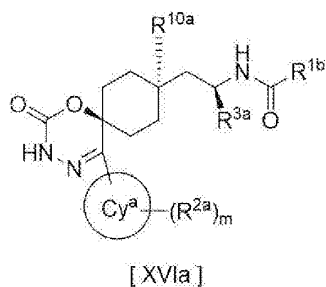
R^{1b}は、項 1 2 a の定義と同義である]

で示される、項 12 a に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0080] [項 1 6 a]

式 [XVIa] :

[0081] [化21]



[0082] [式中、

Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{10a}及びmは、項1 aの定義と同義であり；並びに

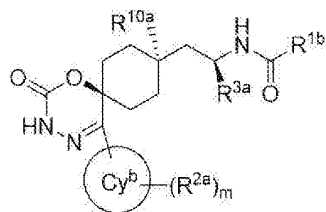
R^{1b}は、項1 2 aの定義と同義である]

で示される、項1 2 aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0083] [項1 7 a]

式 [XVIIa] :

[0084] [化22]



[XVIIa]

[0085] [式中、

Cy^bは、項1 4 aの定義と同義であり；

R^{1b}は、項1 2 aの定義と同義であり；並びに

R^{2a}、R^{3a}、R^{10a}及びmは、項1 aの定義と同義である]

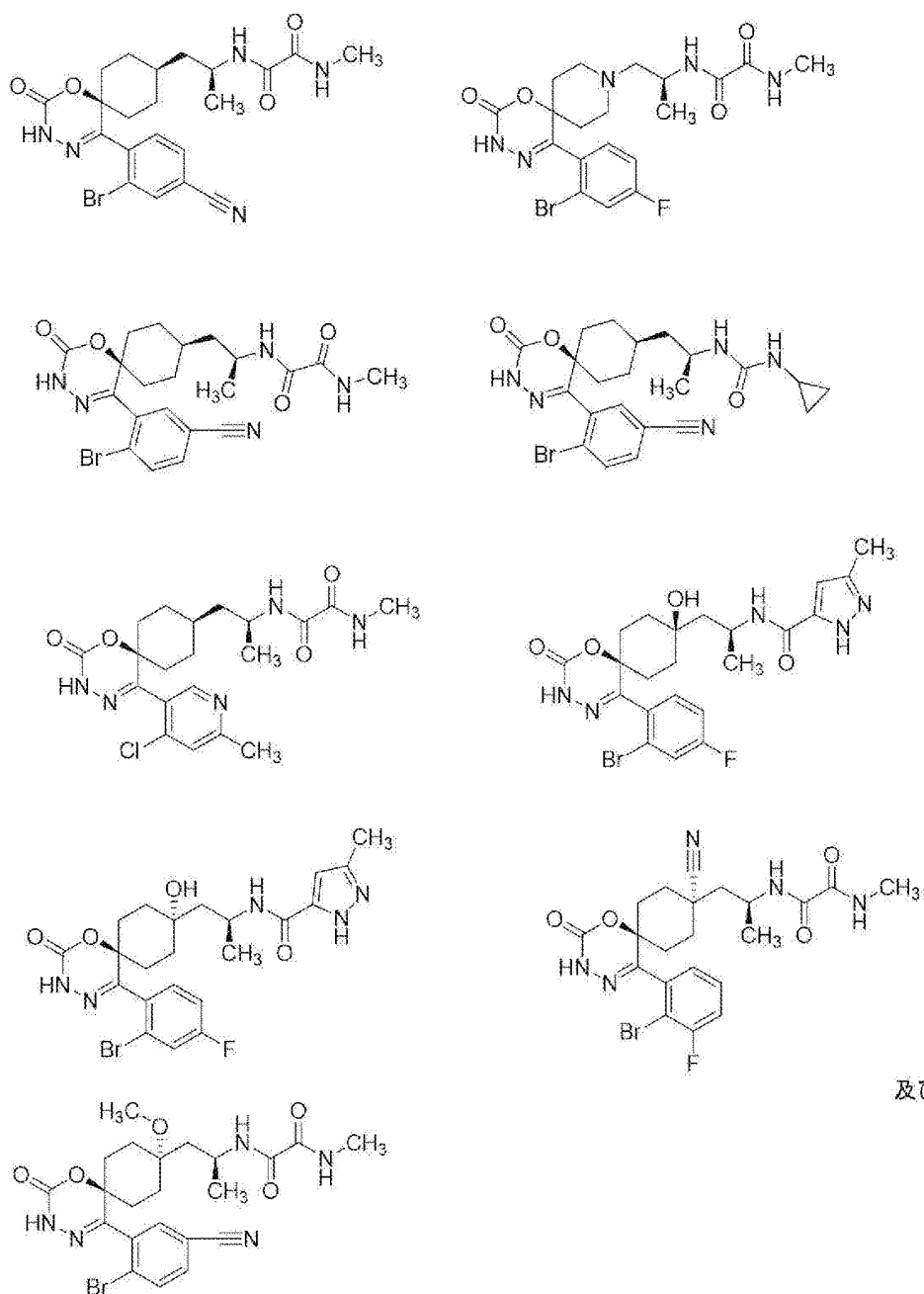
で示される、項1 4 aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0086] [項1 8 a]

下記式：

[0087]

[化23]



[0088] で示される化合物からなる群から選択される化合物又はその製薬上許容される塩。

[0089] [項 19 a]

項 1 a から 18 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容され

る塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[0090] [項 2 0 a]

一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[0091] [項 2 1 a]

項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、PLD阻害剤。

[0092] [項 2 2 a]

項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、PLD1阻害剤。

[0093] [項 2 3 a]

項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、PLD1/2阻害剤。

[0094] [項 2 4 a]

項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0095] [項 2 5 a]

一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0096] [項 2 6 a]

治療上有効量の項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるPLDを阻害する方法。

[0097] [項 2 7 a]

治療上有効量の項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその

製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるPLD1を阻害する方法。

[0098] [項 2 8 a]

治療上有効量の項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるPLD1/2を阻害する方法。

[0099] [項 2 9 a]

治療上有効量の項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における血栓症及びがんからなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[0100] [項 3 0 a]

治療上有効量の項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を、一種類以上の他の薬剤と組み合わせて哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における血栓症及びがんからなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[0101] [項 3 1 a]

PLD阻害剤を製造するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0102] [項 3 2 a]

PLD1阻害剤を製造するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0103] [項 3 3 a]

PLD1/2阻害剤を製造するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0104] [項 3 4 a]

血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0105] [項 3 5 a]

血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0106] [項 3 6 a]

PLDの阻害に使用するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0107] [項 3 7 a]

PLD1の阻害に使用するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0108] [項 3 8 a]

PLD1/2の阻害に使用するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0109] [項 3 9 a]

血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0110] [項 4 0 a]

血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、項 1 a から 1 8 a のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

発明の効果

[0111] 本発明の式 [I] 若しくは式 [Ia] で示される化合物又はその製薬上許容される塩は、P L D阻害活性を有するため、血栓症及びがんの治療又は予防に有用であり得る。

発明を実施するための形態

[0112] 本明細書における用語の定義は以下の通りである。

[0113] 「ハロゲン」には、例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

- [0114] 「C₁₋₄アルキル」とは、炭素数1から4個の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₄アルキル」には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルが含まれる。好ましい「C₁₋₄アルキル」としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルが挙げられる。
- [0115] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1から6個の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₆アルキル」には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、及び3,3-ジメチルブチルが含まれる。好ましい「C₁₋₆アルキル」としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルが挙げられる。
- [0116] 「C₂₋₄アルケニル」とは、炭素数2から4個の、炭素-炭素二重結合を有する、直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基を意味する。「C₂₋₄アルケニル」には、例えば、ビニル、アリル、プロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、2-メチルプロパ-1-エン-イル、ブタ-3-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、及びブタ-2-エン-2-イルが含まれる。好ましい「C₂₋₄アルケニル」としては、ビニル、プロパ-1-エン-1-イル、及び2-メチルプロパ-1-エン-イルが挙げられる。
- [0117] 「C₁₋₄ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から5個のハロゲンで置換された上記「C₁₋₄アルキル」を意味する。「C₁₋₄ハロアルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、1,1-ジフルオロエチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、及び4,4,4-トリフルオロブチルが含まれる。好ましい「C₁₋₄ハロアルキル」としては、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、及び4,4,4-トリフルオロブチルが挙げられる。

チル、2,2,2-トリフルオロエチル、及び3,3,3-トリフルオロプロピルが挙げられる。

[0118] 「C₁₋₄アルコキシ」とは、上記「C₁₋₄アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。「C₁₋₄アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシが含まれる。好ましい「C₁₋₄アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。

[0119] 「C₁₋₆アルコキシ」とは、上記「C₁₋₆アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。「C₁₋₆アルコキシ」には、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、(3-メチルブタン-2-イル)オキシ、及びn-ヘキシルオキシが含まれる。好ましい「C₁₋₆アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。

[0120] 「C₃₋₄シクロアルキル」とは、炭素数3又は4個の単環式飽和炭化水素基を意味する。「C₃₋₄シクロアルキル」には、シクロプロピル、及びシクロブチルが含まれる。好ましい「C₃₋₄シクロアルキル」としては、シクロプロピルが挙げられる。

[0121] 「C₅₋₈架橋シクロアルキル」とは、5から8員の、架橋型の環状飽和炭化水素基を意味する。「C₅₋₈架橋シクロアルキル」には、例えば、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、及びビスクロ[2.2.2]オクチルが含まれる。好ましい「C₅₋₈架橋シクロアルキル」としては、ビスクロ[1.1.1]ペンチルが挙げられる。

[0122] 「C₆₋₁₀アリール」とは、炭素数6から10個の芳香族炭化水素基を意味する。「C₆₋₁₀アリール」には、フェニル及びナフチルが含まれる。好ましい「C₆₋₁₀アリール」としては、フェニルが挙げられる。

[0123] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子を1又は2個含

有する、4から7員の飽和ヘテロ環式基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びアゼパニルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル」としては、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジル、ジオキサニル、及びモルホリニルが挙げられる。

[0124] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から9員の架橋ヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子を1又は2個含有する、5から9員の、架橋型のヘテロ環式基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から9員の架橋ヘテロシクロアルキル」には、例えば、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、及び8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクチルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から9員の架橋ヘテロシクロアルキル」としては、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、及び8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクチルが挙げられる。

[0125] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子を1又は2個含有する、6から11員の、スピロ型のヘテロ環式基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘ

テロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル」には、例えば、2-アザスピロ[3.3]ヘプチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチル、5-アザスピロ[2.4]ヘプチル、4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクチル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デシル、及び3-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデシルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル」としては、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチル、5-アザスピロ[2.4]ヘプチル、及び4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクチルが挙げられる。

[0126] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員の、芳香族ヘテロ環式基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール」には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリダジニルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール」としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、及びピリダジニルが挙げられる。

[0127] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から10員のヘテロアリール」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から10員の、芳香族ヘテロ環式基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から10員のヘテロアリール」には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、キノリル、イソキノリル、及びキノキサリルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から10員のヘテロアリール」としては、ピロリル、イミダゾリル、ピ

ラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラゾロ[1,5-a]ピリジルが挙げられる。

- [0128] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリアル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子を1から3個含有する、5から10員の芳香族ヘテロ環式基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリアル」には、例えば、ピロリル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、インドリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、キノリル、イソキノリル、及びキノキサリルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリアル」としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イソキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、及びピラゾロ[1,5-a]ピリジルが挙げられる。

- [0129] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基」には、例えば、ジヒドロピロリル、ジヒドロピリジル、及びジヒドロピリミジニルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基」としては、ジヒド

ロピリジルが挙げられる。

[0130] 「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の縮合ヘテロ環式基であって、縮合環を形成する環に少なくとも1個の飽和環が含まれる縮合環を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基」には、例えば、オクタヒドロ-2H-イソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソリル、イソインドリル、ジヒドロイソキノリル、ジヒドロ-1,6-ナフチリジニル、ジヒドロ-1,7-ナフチリジニル、ジヒドロイソキサゾロ[4,3-c]ピリジル、ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジニル、及びジヒドロトリアゾロ[1,5-a]ピラジニルが含まれる。

[0131] 「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有する、9又は10員の部分不飽和縮合環基」とは、環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有する、9又は10員の縮合ヘテロ環式基であって、縮合環を形成する環に1個の飽和環が含まれる縮合環を意味する。「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有する、9又は10員の部分不飽和縮合環基」には、例えば、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシラニル、ジヒドロベンゾフラニル、及びベンゾ[d][1,3]ジオキサソリルが含まれる。好ましい「環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有する、9又は10員の部分不飽和縮合環基」としては、ジヒドロベンゾフラニル、及びベンゾ[d][1,3]ジオキサソリルが挙げられる。

[0132] 置換基 α が置換基 β で「置換されてもよい」とは、置換基 α が無置換であるか、又は置換基 α の置換可能な任意の位置において置換基 β で置換される（任意の水素が置換基 β と置き換わる）ことを意味する。例えば「ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル」とは、 C_{1-6} アルキルが無置換であるか、又は C_{1-6} アルキルにおける任意の水素がヒドロキシで置換されることを意味する。

。

[0133] 本発明の式 [I] で示される化合物（以下、本明細書において「化合物 [I]」ともいう）、及び式 [Ia] で示される化合物（以下、本明細書において「化合物 [Ia]」ともいう）の置換基の具体的態様を以下に例示するが、化合物 [I] 及び化合物 [Ia] の各置換基はその具体的態様に限定されるものではなく、また、化合物 [I] 及び化合物 [Ia] は各置換基における具体的態様の任意の二以上を組み合わせた態様も含む。

まず、化合物 [I] の各置換基の具体的態様を以下に例示する。

[0134] Aは、好ましくは、 CR^{10} （ここで、 R^{10} は、水素、ヒドロキシ、又はハロゲンである）である。

[0135] Cyは、好ましくは、

(1) C_{6-10} アリール、又は

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリールである。

[0136] R^3 は、好ましくは、 C_{1-4} アルキルである。

[0137] R^4 は、好ましくは、水素である。

[0138] R^5 は、好ましくは、水素である。

[0139] R^6 は、好ましくは、水素である。

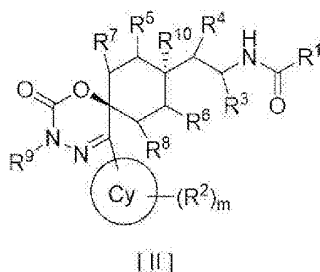
[0140] R^7 及び R^8 は、好ましくは、ともに水素である。

[0141] R^9 は、好ましくは、水素である。

[0142] mは、好ましくは、1又は2である。

[0143] 化合物 [I] の好ましい態様の一つは、式 [II] :

[0144] [化24]



[0145] [式中、

Cyが、

(1) C₆₋₁₀アリール、又は

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール

であり；

R¹が、

(1) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO₂R¹¹ (ここで、R¹¹は、C₁₋₄アルキルである)、又は

(d) NHCOR¹² (ここで、R¹²は、C₁₋₄アルキルである) で置換されてもよい}

、

(2) C₂₋₄アルケニル {ここで、該アルケニルは、NR¹³R¹⁴ (ここで、R¹³及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである) で置換されてもよい}、

(3) C₁₋₄ハロアルキル、

(4) C₁₋₆アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい) 、

(5) NR¹⁵R¹⁶ (ここで、R¹⁵及びR¹⁶は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C₁₋₄アルキル {ここで、該アルキルは、

(i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)

、又は

(ii) ピリジルで置換されてもよい}、

(c) C₁₋₄アルコキシ、又は

(d) C₃₋₄シクロアルキルである)、

(6) COR¹⁷ (ここで、R¹⁷は、C₁₋₄アルキルである)、

(7) CONR¹⁸R¹⁹ (ここで、R¹⁸及びR¹⁹は、それぞれ独立して、

- (a) 水素、
 - (b) C_{1-4} アルキル、
 - (c) C_{3-4} シクロアルキル、又は
 - (d) C_{5-8} 架橋シクロアルキルである)、
- (8) C_{3-4} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、
- (a) ヒドロキシ、
 - (b) ハロゲン、又は
 - (c) フェニルで置換されてもよい)、
- (9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
- (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキソ、
 - (c) $NR^{20}R^{21}$ (ここで、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は
 - (d) フェニルで置換されてもよい}、
- (10) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、
- (11) フェニル (ここで、該フェニルは、1又は2個のハロゲンで置換されてもよい)、
- (12) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリール (ここで、該ヘテロアリールは、1又は2個の R^{22} で置換されてもよい)、又は
- (13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基 (ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい) であり；

m個の R^2 が、それぞれ独立して、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、
- (4) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、又は
 - (b) C_{3-4} シクロアルキルで置換されてもよい）、
- (5) C_{2-4} アルケニル（ここで、該アルケニルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル、
- (7) C_{1-4} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、及び
 - (b) ハロゲン

からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されてもよい）、

- (8) SR^{23} （ここで、 R^{23} は、 C_{1-4} アルキルである）、
- (9) COR^{24} （ここで、 R^{24} は、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルキルである）、
- (10) $CONR^{25}R^{26}$ （ここで、 R^{25} 及び R^{26} は、それぞれ独立して、
 - (a) 水素、
 - (b) C_{1-6} アルキル、又は
 - (c) C_{3-4} シクロアルキルである）、
- (11) SO_2R^{27} （ここで、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキルである）、
- (12) C_{3-4} シクロアルキル、

(13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

- (a) ハロゲン、
- (b) C_{1-4} アルキル、及び
- (c) C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換さ

れてもよい)、

(14) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から9員の架橋ヘテロシクロアルキル、

(15) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、又は

(16) フェニル

であり；

R^3 が、 C_{1-4} アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が、すべて水素であり；

R^{10} が、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、又は

(3) ハロゲン

であり；

1又は2個の R^{22} が、それぞれ独立して、

(1) ハロゲン、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} ハロアルキル、

(4) C_{1-4} アルコキシ、

(5) $NHCOR^{29}$ (ここで、 R^{29} は、 C_{1-4} アルキルである)、又は

(6) SO_2R^{30} (ここで、 R^{30} は、 C_{1-4} アルキルである)

であり；かつ

m が、1又は2である]

で示される化合物である。

[0146] 化合物 [I] の好ましい具体的な態様としては、後述する表1-1～表1-43に記載の実施例1～339の化合物が挙げられる。

[0147] 次いで、化合物 [Ia] の各置換基の具体的態様を以下に例示する。なお、化合物 [Ia] には、化合物 [I] が含まれる。

[0148] A^a は、好ましくは、 CR^{10a} である。

別の態様として、 A^a は、好ましくは、N である。

A^{2a} は、好ましくは、 CR^{5a} である。

[0149] Cy^a は、好ましくは、

(1) C_{6-10} アリール、又は

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリールである。

[0150] R^{1a} は、好ましくは、

(1) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO_2R^{11} (ここで、 R^{11} は、 C_{1-4} アルキルである)、又は

(d) $NHCOR^{12}$ (ここで、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキルである) で置換されてもよい}

、

(2) C_{2-4} アルケニル {ここで、該アルケニルは、1から3個の

(a) $NR^{13}R^{14}$ (ここで、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、

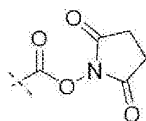
(b) ハロゲン、

(c) COR^{35a} (ここで R^{35a} は、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシである)、

(d) $CONR^{36a}R^{37a}$ (ここで、 R^{36a} 及び R^{37a} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は

(e) 部分構造式：

[0151] [化25]



[0152] で置換されてもよい}、

(3) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい）、

(4) $NR^{15}R^{16}$ （ここで、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

(i) フェニル（ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい）

、又は

(ii) ピリジルで置換されてもよい}、

(c) C_{1-4} アルコキシ、又は

(d) C_{3-4} シクロアルキルである）、

(5) $CONR^{18a}R^{19a}$ （ここで、 R^{18a} 及び R^{19a} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

(c) C_{3-4} シクロアルキル、

(d) C_{5-8} 架橋シクロアルキル、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) C_{1-4} アルコキシである）、

(6) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、

(7) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリアル（ここで、該ヘテロアリアルは、1又は2個の R^{22a} で置換されてもよい（ここで、各 R^{22a} は上記と同義である））、

(8) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮

合環基（ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）、又は

(9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基（ここで、該部分不飽和環基は、オキソ基および C_{1-4} アルキルで置換されてもよい）

である。

[0153] 別の態様として、 R^{1a} は、好ましくは、

(1) $NR^{15}R^{16}$ （ここで、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

(i) フェニル（ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい）

、又は

(ii) ピリジルで置換されてもよい}、

(c) C_{1-4} アルコキシ、又は

(d) C_{3-4} シクロアルキルである）、

(2) $CONR^{18a}R^{19a}$ （ここで、 R^{18a} 及び R^{19a} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい））、

(c) C_{3-4} シクロアルキル、

(d) C_{5-8} 架橋シクロアルキル、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) C_{1-4} アルコキシである）、又は

(3) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリアル（ここで、該ヘテロアリアルは、1又は2個の R^{22a} で置換されてもよい（ここで、各 R^{22a} は上記と同義である））

である。

- [0154] m個のR^{2a}は、それぞれ独立して、好ましくは、
- (1) シアノ、
 - (2) ハロゲン、又は
 - (3) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、又は
 - (b) C₃₋₄シクロアルキルで置換されてもよい）である。
- [0155] R^{3a}は、好ましくは、C₁₋₄アルキルである。
別の態様として、R^{3a}は、好ましくは、メチルである。
- [0156] R^{4a}は、好ましくは、水素である。
- [0157] R^{5a}は、好ましくは、水素である。
- [0158] R^{6a}、R^{7a}及びR^{8a}の組み合わせとしては、好ましくは、
- (1) R^{6a}は、水素であり、R^{7a}及びR^{8a}は、ともに水素である組み合わせ、
 - (2) R^{6a}は、水素であり、R^{7a}及びR^{8a}は、互いに結合して、それらが結合する炭素原子及びスピロ炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成する組み合わせ、あるいは
 - (3) R^{6a}及びR^{7a}は、互いに結合して、それらが結合する炭素原子及びスピロ炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成し、R^{8a}は、水素である組み合わせ
- である。
別の態様として、R^{6a}、R^{7a}及びR^{8a}は、好ましくは、全て水素である。
- [0159] R^{9a}は、好ましくは、水素である。
- [0160] R^{10a}は、好ましくは、
- (1) 水素、
 - (2) ヒドロキシ、又は
 - (3) シアノ
- である。
- [0161] 1又は2個のR^{22a}は、それぞれ独立して、好ましくは、

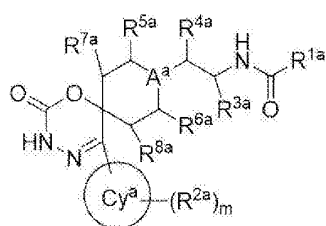
- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{1-4} ハロアルキル、
- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) $NHCOR^{29}$ （ここで、 R^{29} は、 C_{1-4} アルキルである）、
- (6) シアノ、又は
- (7) C_{3-4} シクロアルキル

である。

[0162] m は、好ましくは、1又は2である。

[0163] 化合物 [Ia] の好ましい態様の一つは、式 [IIa] :

[0164] [化26]



[IIa]

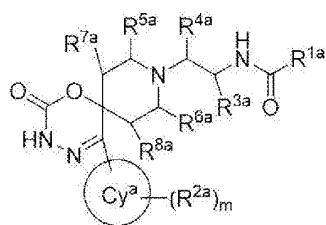
[0165] [式中、

A^a , Cy^a , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0166] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [IIIa] :

[0167] [化27]



[IIIa]

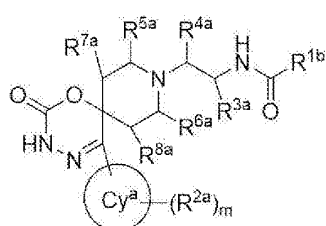
[0168] [式中、

Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0169] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [IVa] :

[0170] [化28]



[IVa]

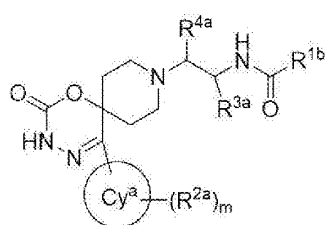
[0171] [式中、

Cy^a、R^{1b}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0172] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [Va] :

[0173] [化29]



[Va]

[0174] [式中、

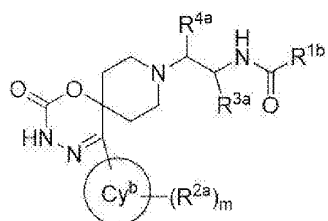
Cy^a、R^{1b}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0175] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [VIa] :

[0176]

[化30]



[VIa]

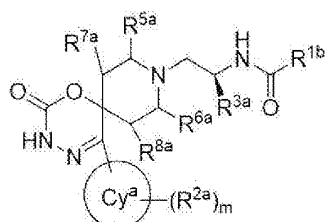
[0177] [式中、

Cy^b 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0178] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [VIIa] :

[0179] [化31]



[VIIa]

[0180] [式中、

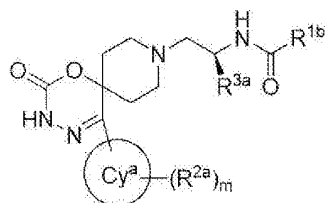
Cy^a 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 及び m は、前記における定義と同義である

]

で示される化合物である。

[0181] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [VIIIa] :

[0182] [化32]



[VIIIa]

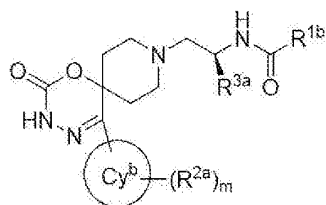
[0183] [式中、

Cy^a、R^{1b}、R^{2a}、R^{3a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0184] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [IXa] :

[0185] [化33]



[IXa]

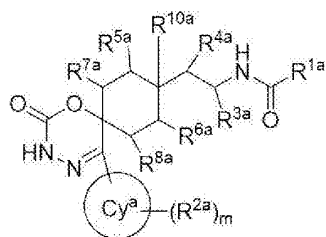
[0186] [式中、

Cy^b、R^{1b}、R^{2a}、R^{3a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0187] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [Xa] :

[0188] [化34]



[Xa]

[0189] [式中、

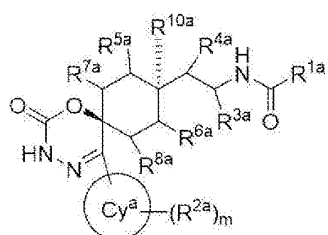
Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0190] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XIa] :

[0191]

[化35]



[Xla]

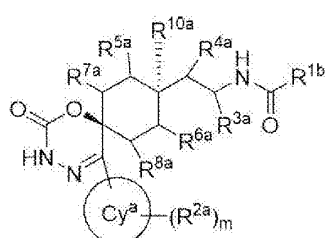
[0192] [式中、

Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0193] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XIIa] :

[0194] [化36]



[XIIa]

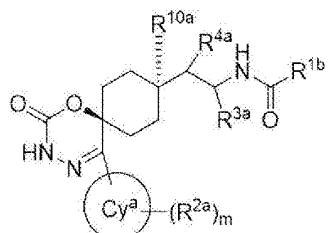
[0195] [式中、

Cy^a、R^{1b}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0196] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XIIIa] :

[0197] [化37]



[XIIIa]

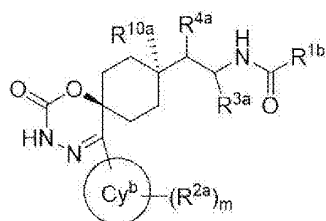
[0198] [式中、

Cy^a 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0199] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XIVa] :

[0200] [化38]



[XIVa]

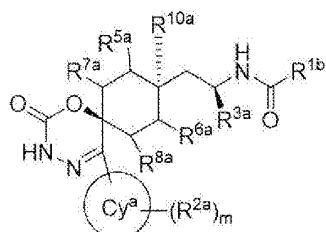
[0201] [式中、

Cy^b 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0202] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XVa] :

[0203] [化39]



[XVa]

[0204] [式中、

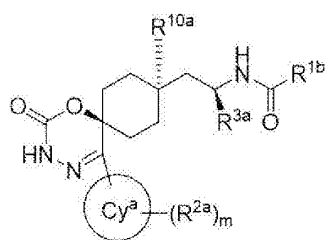
Cy^a 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0205] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XVIa] :

[0206]

[化40]



[XVIa]

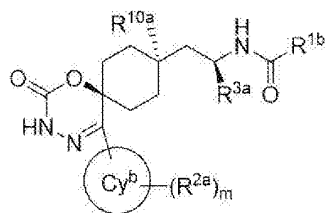
[0207] [式中、

Cy^a、R^{1b}、R^{2a}、R^{3a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0208] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XVIIa] :

[0209] [化41]



[XVIIa]

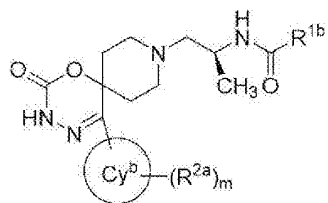
[0210] [式中、

Cy^b、R^{1b}、R^{2a}、R^{3a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0211] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XVIIIa] :

[0212] [化42]



[XVIIIa]

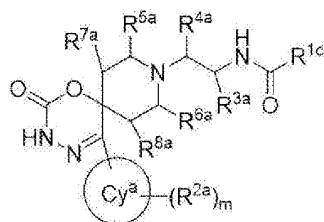
[0213] [式中、

Cy^b、R^{1b}、R^{2a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0214] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XIXa] :

[0215] [化43]



[XIXa]

[0216] [式中、

R^{1c} は、

- (1) C_{1-4} ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、
- (2) COR^{17a} （ここで、 R^{17a} は、 C_{1-4} アルキル又はヒドロキシである）、
- (3) C_{3-4} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) ハロゲン、又は
 - (c) フェニルで置換されてもよい）、
- (4) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキソ、
 - (c) $NR^{20}R^{21}$ （ここで、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである）、又は
 - (d) フェニルで置換されてもよい}、又は
- (5) フェニル（ここで、該フェニルは、1又は2個の
 - (a) ハロゲン、又は
 - (b) C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）

であり、並びに

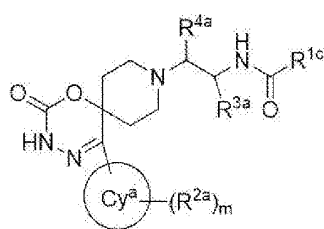
Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、前記における定義と同義である

]

で示される化合物である。

[0217] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXa] :

[0218] [化44]



[XXa]

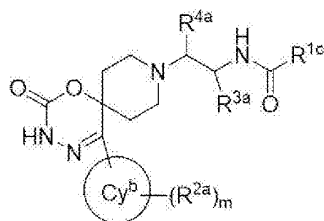
[0219] [式中、

Cy^a、R^{1c}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0220] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXIa] :

[0221] [化45]



[XXIa]

[0222] [式中、

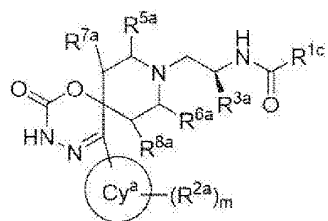
Cy^b、R^{1c}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0223] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXIIa] :

[0224]

[化46]



[XXIIa]

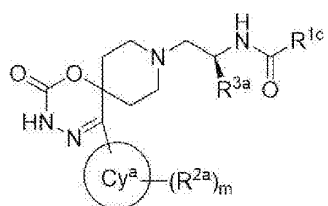
[0225] [式中、

Cy^a、R^{1c}、R^{2a}、R^{3a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、前記における定義と同義である
]

で示される化合物である。

[0226] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXIIIa] :

[0227] [化47]



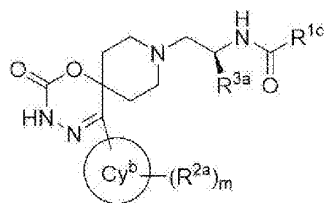
[XXIIIa]

[0228] [式中、

Cy^a、R^{1c}、R^{2a}、R^{3a}及びmは、前記における定義と同義である
]

[0229] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXIVa] :

[0230] [化48]



[XXIVa]

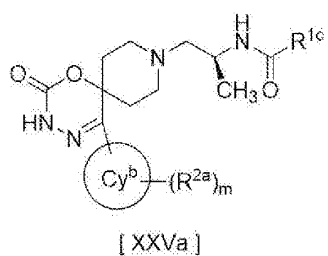
[0231] [式中、

Cy^b、R^{1c}、R^{2a}、R^{3a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0232] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXVa] :

[0233] [化49]



[0234] [式中、

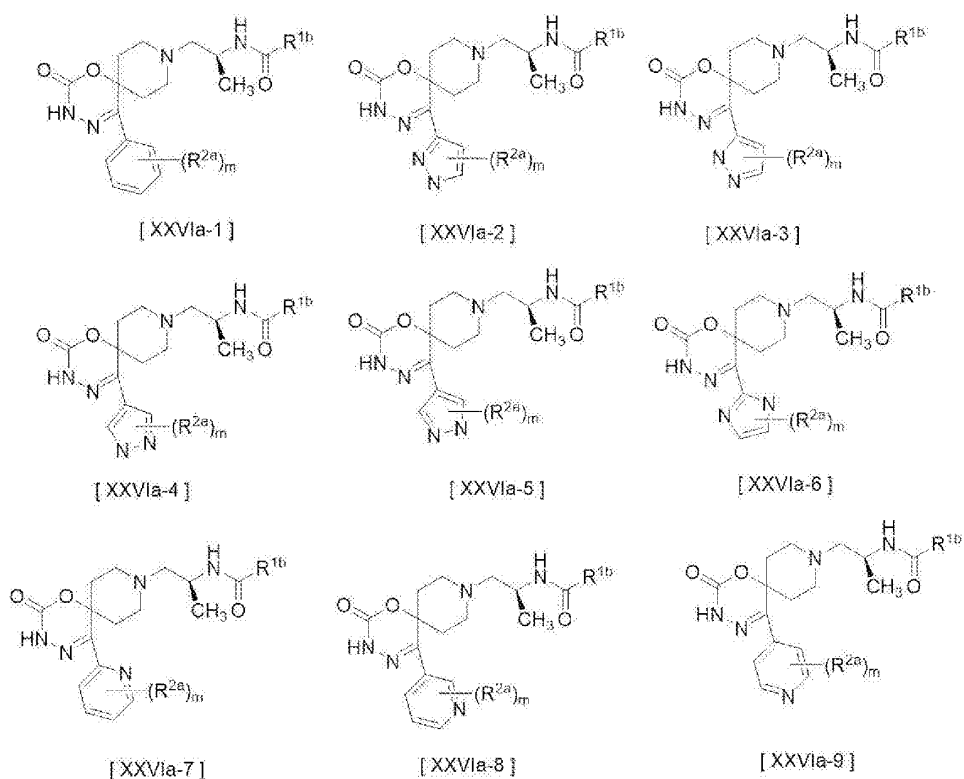
Cy^b、R^{1c}、R^{2a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0235] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXVIa-1]、式 [XXVIa-2]、式 [XXVIa-3]、式 [XXVIa-4]、式 [XXVIa-5]、式 [XXVIa-6]、式 [XXVIa-7]、式 [XXVIa-8]、又は式 [XXVIa-9] :

[0236]

[化50]



[0237] [式中、

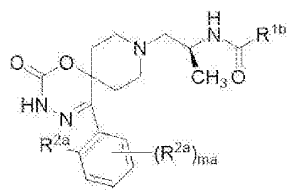
R^{1b}、R^{2a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

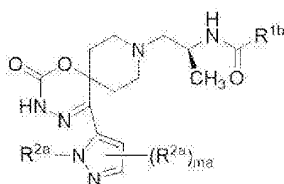
[0238] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXVIIa-1]、式 [XXVIIa-2]、式 [XXVIIa-3]、式 [XXVIIa-4]、式 [XXVIIa-5]、式 [XXVIIa-6]、式 [XXVIIa-7]、式 [XXVIIa-8]、式 [XXVIIa-9]、式 [XXVIIa-10]、又は式 [XXVIIa-11] :

[0239]

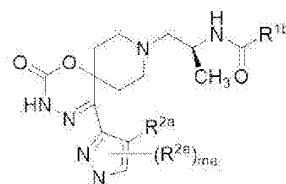
[化51]



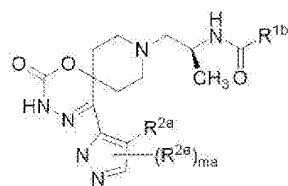
[XXVIIa-1]



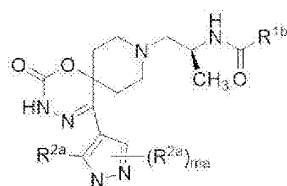
[XXVIIa-2]



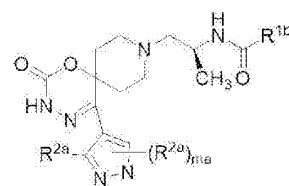
[XXVIIa-3]



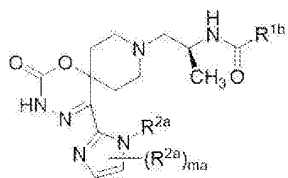
[XXVIIa-4]



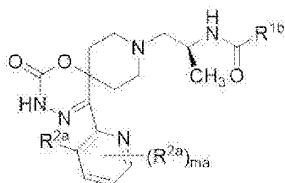
[XXVIIa-5]



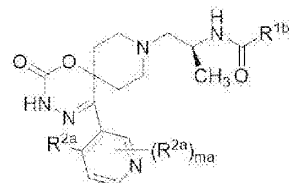
[XXVIIa-6]



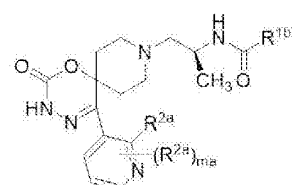
[XXVIIa-7]



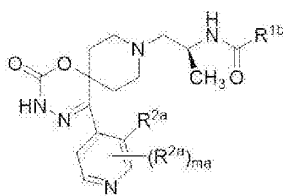
[XXVIIa-8]



[XXVIIa-9]



[XXVIIa-10]



[XXVIIa-11]

[0240] [式中、

maは、0、1又は2であり、

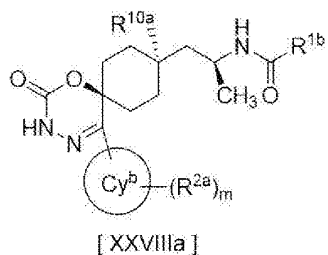
R^{1b}及びR^{2a}は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0241] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXVIIIa] :

[0242]

[化52]



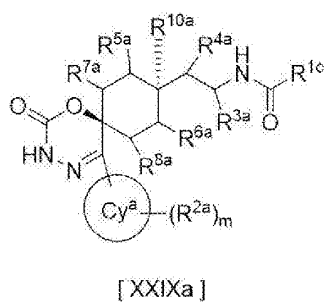
[0243] [式中、

Cy^b 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0244] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXIXa] :

[0245] [化53]



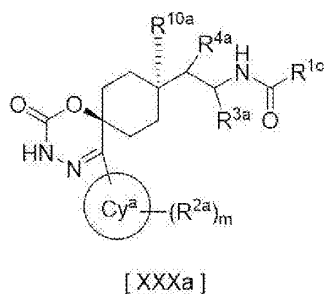
[0246] [式中、

Cy^a 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0247] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXa] :

[0248] [化54]



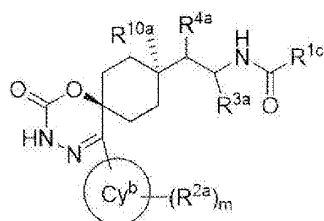
[0249] [式中、

Cy^a 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0250] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXIa] :

[0251] [化55]



[XXXIa]

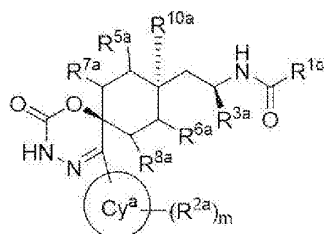
[0252] [式中、

Cy^b 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0253] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXIIa] :

[0254] [化56]



[XXXIIa]

[0255] [式中、

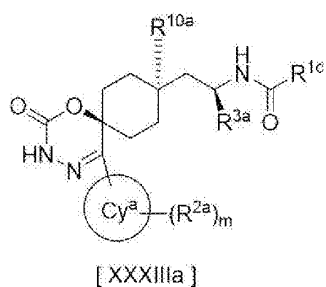
Cy^a 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0256] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXIIIa] :

[0257]

[化57]



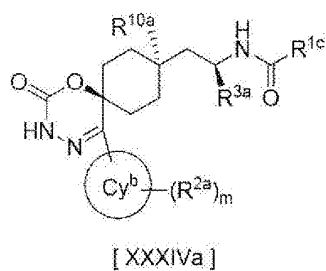
[0258] [式中、

Cy^a、R^{1c}、R^{2a}、R^{3a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0259] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXIVa] :

[0260] [化58]



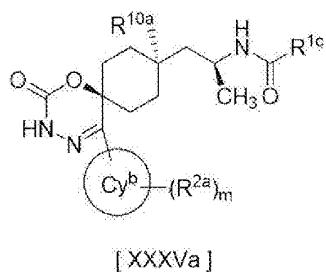
[0261] [式中、

Cy^b、R^{1c}、R^{2a}、R^{3a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0262] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXVa] :

[0263] [化59]



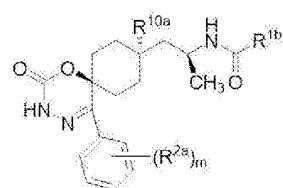
[0264] [式中、

Cy^b、R^{1c}、R^{2a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

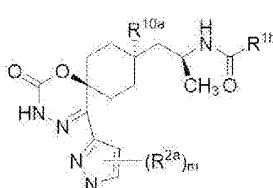
で示される化合物である。

[0265] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXVIa-1]、式 [XXXVIa-2]、式 [XXXVIa-3]、式 [XXXVIa-4]、式 [XXXVIa-5]、式 [XXXVIa-6]、式 [XXXVIa-7]、式 [XXXVIa-8]、又は式 [XXXVIa-9] :

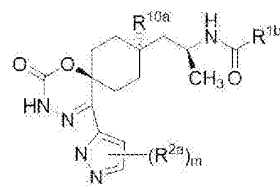
[0266] [化60]



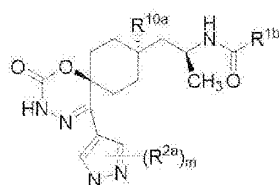
[XXXVIa-1]



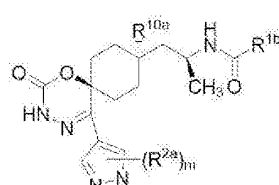
[XXXVIa-2]



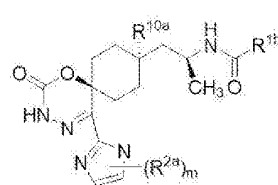
[XXXVIa-3]



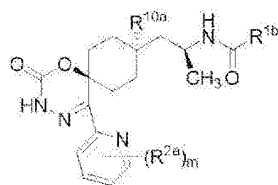
[XXXVIa-4]



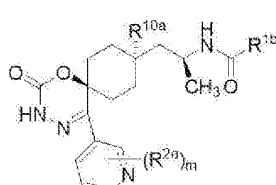
[XXXVIa-5]



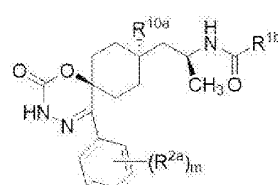
[XXXVIa-6]



[XXXVIa-7]



[XXXVIa-8]



[XXXVIa-9]

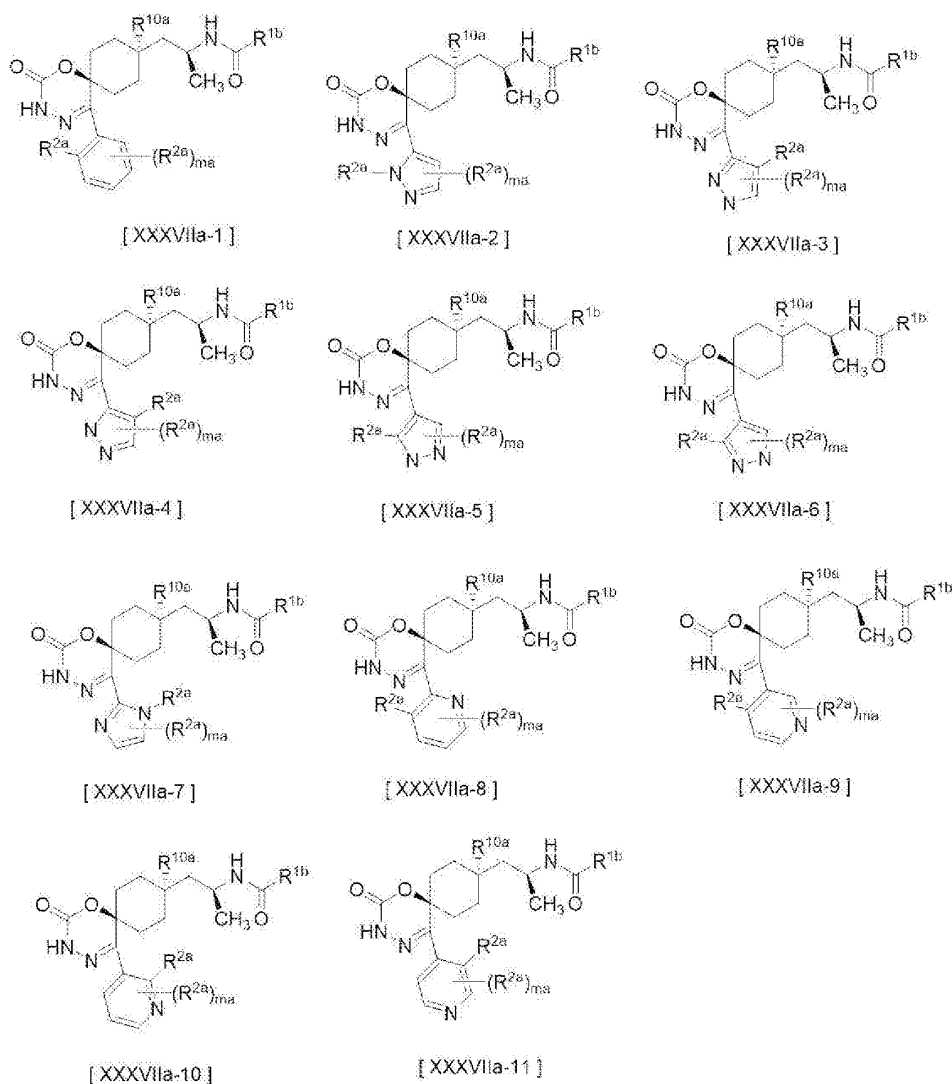
[0267] [式中、

R^{1b}、R^{2a}、R^{10a}及びmは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0268] 化合物 [Ia] の別の好ましい態様は、式 [XXXVIIa-1]、式 [XXXVIIa-2]、式 [XXXVIIa-3]、式 [XXXVIIa-4]、式 [XXXVIIa-5]、式 [XXXVIIa-6]、式 [XXXVIIa-7]、式 [XXXVIIa-8]、式 [XXXVIIa-9]、式 [XXXVIIa-10]、又は式 [XXXVIIa-11] :

[0269] [化61]



[0270] [式中、

R^{1b}、R^{2a}、R^{10a}及びmaは、前記における定義と同義である]

で示される化合物である。

[0271] 化合物 [Ia] の好ましい具体的な態様としては、後述する表1-1～表1-61に記載の実施例1～339及び実施例2-001～2-172の化合物が挙げられる。

[0272] 「製薬上許容される塩」とは、当技術分野で知られている、過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩等が挙げられる。様々な形態の

製薬上許容される塩が当分野で周知であり、例えば、以下の参考文献に記載されている：

- (a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p1-19 (1977);
- (b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002);
- (c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

自体公知の方法に従って、化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] と、無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基とを反応させることにより、その製薬上許容される塩を各々得ることができる。

- [0273] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸又は硫酸との塩が例示される。好ましくは、塩化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸との塩が挙げられる。
- [0274] 有機酸との塩としては、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、4-アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファー10-スルホン酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルコヘプトン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス（サリチル酸）、ガラクトアル酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフトエ酸、1, 5-ナフタレンジスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、ピクリン酸、プロピオン酸、ポリガラクトロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、チオシアン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸との塩が例示される。好ましくは、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルクロン酸

、オレイン酸、パモ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又は2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸との塩が挙げられる。

[0275] 無機塩基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、アルミニウム、亜鉛、ビスマス又はアンモニウムとの塩が例示される。好ましくは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又は亜鉛との塩が挙げられる。

[0276] 有機塩基との塩としては、アレコリン、ベタイン、コリン、クレミゾール、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェネチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、アルギニン又はリジンとの塩が例示される。好ましくは、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチルグルカミン又はリジンとの塩が挙げられる。

[0277] 化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩は、溶媒和物として存在する場合がある。「溶媒和物」とは、例えば化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものである。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物であればよく、化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩の水和物、酢酸和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等が挙げられる。具体的には、化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] の半水和物、1水和物、2水和物、1酢酸和物又は1エタノール和物、或いは化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] のナトリウム塩の1水和物又は1塩酸塩の2/3エタノール和物等が挙げられる。これらの溶媒和物は、公知の方法に従って得ることができる。

[0278] 化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、個々の互変異性体または互変異性体の混合物として存在し得る。

化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、炭素-炭素二重結合を有する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、E体、Z体、又はE体とZ体の混合物として存在し得る。

化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体が存在する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、シス体、トランス体、またはシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

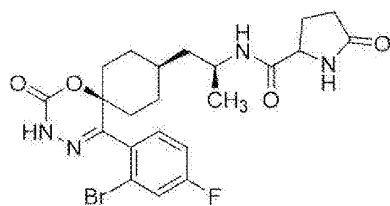
[0279] 化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、1又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、個々のアトロプ異性体またはアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。

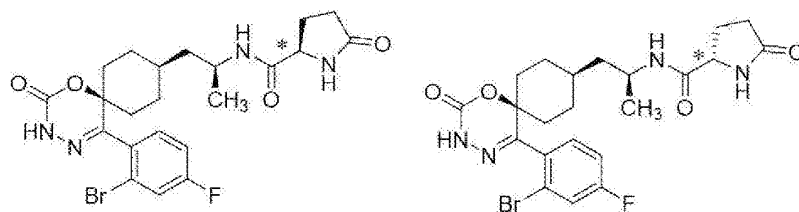
[0280] 本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈などの言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。例えば、下記式：

[0281] [化62]



[0282] で表記した構造は、他に注釈等の言及がない限り、
(1) 下記式：

[0283] [化63]



[0284] で示される2種類のジアステレオマー（*で示した不斉炭素の立体化学がSとR）の混合物、

（2）*で示した不斉炭素の立体化学がSのジアステレオマー、及び

（3）*で示した不斉炭素の立体化学がRのジアステレオマー
の全てを含むことを意味する。

[0285] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、または立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることでもある。

[0286] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤（chiral auxiliary）として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めたもしくは実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、エナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。あるいは、どちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、または、プロキラル（prochiral）な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成（不斉誘導）を行うことによって得ることもできる。

[0287] 絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物または中間体を用いてもよい。

[0288] 化合物 [I] 又は化合物 [Ia] は、同位元素 [^2H (D)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、

^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{123}I 等]で標識されていてもよい。例えば、化合物[I]又は化合物[Ia]がメチルを有する場合、当該メチルは $-\text{CD}_3$ に置き換えられ得る。このような標識された化合物[I]又は化合物[Ia]も本発明に包含される。同位元素で標識された化合物[I]又は化合物[Ia]は、医薬、薬物動態試験、インビトロ及び／若しくはインビボアッセイ、並びに／又は、診断薬（陽電子放出断層撮影（PET）、単一光子放出コンピュータ撮影（SPECT）等）に有用であり得る。同位元素で標識された化合物[I]又は化合物[Ia]は、公知の方法又は本願明細書に記載の方法に従って、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いて製造することができる。

[0289] 化合物[I]若しくは化合物[Ia]又はその製薬上許容される塩は、実質的に精製された、化合物[I]若しくは化合物[Ia]又はその製薬上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された、化合物[I]若しくは化合物[Ia]又はその製薬上許容される塩である。

[0290] 本明細書における医薬組成物は、製剤技術分野における公知の方法に従って、有効成分（例えば、化合物[I]若しくは化合物[Ia]又はその製薬上許容される塩）の治療上有効量を、少なくとも1種の製薬上許容される担体等と、適宜、混合等することによって製造してもよい。該医薬組成物中の有効成分の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の0.1から100重量%である。

[0291] 化合物[I]若しくは化合物[Ia]又はその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物の剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トロリー剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、及び外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0292] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、及び液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等及び半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、pH調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防

腐剤、充填剤、溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を追加してもよい。

[0293] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

「溶剤」としては、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、D

ーマンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

「基剤」としては、水、動植物油（オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油等）、低級アルコール類（エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、フェノール等）、高級脂肪酸及びそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、炭化水素類（白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン等）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンプン、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セルロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、合成高分子（カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等）、プロピレングリコール、マクロゴール（マクロゴール200～600等）、及びそれらの2種以上の組合せが挙げられる。

「保存剤」としては、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、食用色素（食用赤色2号又は3号、食用黄色4号又は5号等）、 β -カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0294] 上記医薬組成物は、ヒト及びヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）に対して、経口的又は非経口的（局所、直腸、静脈内、筋肉内、皮下等）に投与することができる。投与量（以下、本明細書において「治療上有

効量」ともいう)は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、疾患の重篤度、剤形等により異なるが、例えば、ヒト(成人患者)(体重60kg)に対して経口投与する場合、治療上有効量の下限值としては、例えば1日あたり約0.01mg、約0.1mg、約0.5mg、約1mg、約10mg、約20mg又は約50mgが挙げられ、治療上有効量の上限值としては、例えば1日あたり約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約500mg又は約1000mgが挙げられる。これらの量を、それぞれ1日1回、2回、3回又はそれ以上の回数に分けて投与することができる。

[0295] 「PLDを阻害する」とは、PLDの機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1及び／又は試験例2の条件に基づいて、PLDの機能を阻害することを意味する。PLDの機能の阻害又は活性の消失若しくは減弱は、好ましくはヒトの臨床的適応で行われる。

「PLDを阻害する」は、一つの態様として、「PLD1を阻害する」である。

「PLD1を阻害する」とは、PLD1の機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1の条件に基づいて、PLD1の機能を阻害することを意味する。PLD1の機能の阻害又は活性の消失若しくは減弱は、好ましくはヒトの臨床的適応で行われる。

「PLDを阻害する」は、一つの態様として、「PLD1/2を阻害する」である。

「PLD1/2を阻害する」とは、PLD1及びPLD2の機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1及び試験例2の条件に基づいて、PLD1及びPLD2の機能を阻害することを意味する。PLD1及びPLD2の機能の阻害又は活性の消失若しくは減弱は、好ましくはヒトの臨床的適応で行われる。

[0296] 「PLDを阻害する」として、好ましくは、「ヒトPLDを阻害する」である。

[0297] 「PLD阻害剤」とは、PLDに結合してPLDの機能を阻害する物質を意味する。

「PLD阻害剤」として、好ましくは、「ヒトPLD阻害剤」である。

「PLD阻害剤」は、一つの態様として、「PLD1阻害剤」である。

「PLD1阻害剤」とは、PLD1に結合してPLD1の機能を阻害する物質を意味す

る。「PLD1阻害剤」として、好ましくは、「ヒトPLD1阻害剤」である。

「PLD阻害剤」は、一つの態様として、「PLD1/2阻害剤」である。

「PLD1/2阻害剤」とは、PLD1及びPLD2に結合してPLD1及びPLD2の機能を阻害する物質を意味する。「PLD1/2阻害剤」として、好ましくは、「ヒトPLD1/2阻害剤」である。

[0298] 化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩は、PLD阻害活性を有することから、PLD活性の調節により改善が期待され得る各種疾患又は状態の治療及び／又は予防に有用であり得る。PLD活性の調節により改善が期待される各種疾患又は状態としては、例えば、血栓症（例えば、動脈血栓症、急性冠症候群、安定狭心症、不安定狭心症、非S T上昇型心筋梗塞、S T上昇型心筋梗塞、虚血性脳卒中、非心原性脳梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、潜因性脳梗塞、塞栓原不明脳塞栓症（Embolic stroke of undetermined source, ESUS）、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、末梢動脈疾患等）、血行再建術（冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術、頸動脈ステント留置術、血栓溶解療法、下肢血行再建術等）又は大動脈弁置換術（外科的大動脈弁置換術、経カテーテル的大動脈弁置換術等）に伴う周術期及び周術期以降の血栓症、及びがん（例えば、乳がん、卵巣がん、肺がん、大腸がん、腎臓がん、膵臓がん、前立腺がん、脳腫瘍等）が挙げられる。

[0299] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、二次予防、及び再発の防止を含む。

[0300] 本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制することを含む。

[0301] ある態様において、PLD阻害剤又は医薬組成物は、これを治療及び／又は予防に使用し得るか又は使用すべきであることを記載した記載物とともに含む、キット（投与、治療及び／又は予防キット等）、パッケージ（包装物等）及び薬剤セット（及び／又は容器）の形態にて提供されてもよい。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットは、PLD阻害剤及び／又は他の薬剤又は薬物（又は成分）とが充填された1以上の容器を備えていてもよい。このよ

うなキット、パッケージ及び薬剤セットの例としては、対象疾患の治療及び／又は予防に適切に向けられた商業用キット、商業用パッケージ及び商業用薬剤セットが挙げられる。このようなキット、パッケージ及び薬剤セットに含まれる記載物としては、医薬又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関により指示された形態の注意書又は添付文書であって、ヒトへの投与に関連した製品の製造、使用又は販売に関する該政府機関の承認を示す注意書又は添付文書が挙げられる。上記キット、パッケージ及び薬剤セットには、包装された製品も包含され、また、適切な投与工程（ステップ）のために構成された構造物を包含してもよいし、対象疾患の治療及び／又は予防等を含む、より好ましい医学上の治療及び／又は予防を達成できるようにして構成された構造物を包含してもよい。

[0302] 本発明の化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩は、その薬効を損なわない限り、1剤又は複数の他の薬剤（以下、本発明において「併用薬剤」ともいう）と組み合わせて使用（以下、併用ともいう）することができる。この際、投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩と併用薬剤とを組み合わせて含有する単一の製剤として投与することもできる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、本発明の化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩と併用薬剤とが組み合わされていればよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等に応じて適宜選択することができる。

PLD阻害剤と既存の血栓症治療剤との併用により、出血リスクを助長することなく動脈血栓形成を抑制することが期待される。

[0303] 併用薬剤としては、例えば、抗血小板剤、抗凝固剤、血栓溶解剤等が挙げられる。

抗血小板剤として、例えば、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロル、セラトグレル、グレンゾシマブ、ザルンフィバン、レバセプト、アンフィバチド、PZ-128、ビカグレル、チロフィバン、アブシキマブ等が挙げられる。

抗凝固剤として、例えば、ワルファリン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ダビガトラン、ヘパリン、ヘパリノイド、フォンダパリヌクス、アルガトロバン、テカルファリン、アベラシマブ、ミルベクシアン、アスンデキサン、BAY-2306001、TRx1、オソシマブ、AB-023、ジモレギン等が挙げられる。

血栓溶解剤としては、例えば、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ、ウロキナーゼ等が挙げられる。

[0304] 本明細書において、本発明の化合物、方法、使用及び組成物の好ましい態様及び選択肢の提示は、これらが組み合わせ可能であって矛盾のない限り、当該好ましい態様及び選択肢の組み合わせの提示も含む。

[0305] [一般製法]

化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩の一般製法を以下に例示する。しかしながら、化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造方法に限定されるものではない。また、一般製法における各化合物の塩は、特に言及しない限り、上記「製薬上許容される塩」から適宜選択することができる。

各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離及び／又は精製することができるが、場合によっては、単離及び／又は精製せず次の工程に進むことができる。

本明細書において、室温とは温度を制御していない状態の温度を指し、一つの態様として 1℃から 40℃が挙げられる。

[0306] 使用される略号は、以下の通りである。

THF: テトラヒドロフラン

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

CDCl_3 : 重水素化クロロホルム

Pt-C: 白金-活性炭素

Pd-C: パラジウム-活性炭素

DMSO: ジメチルスルホキシド

LiHMDS: リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

NaHMDS: ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド

TBAF: フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム

DBU: ジアザビシクロウンデセン

CDI: 1,1'-カルボニルジイミダゾール

WSC: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

HATU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾール[4,5-*b*]ピ
リジニウム 3-オキサイド ヘキサフルオロホスファート

DMT-MM: 4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニ
ウムクロライド

HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン

CPME: シクロペンチルメチルエーテル

DMA: ジメチルアセトアミド

Boc₂O: 二炭酸ジ-*tert*-ブチル

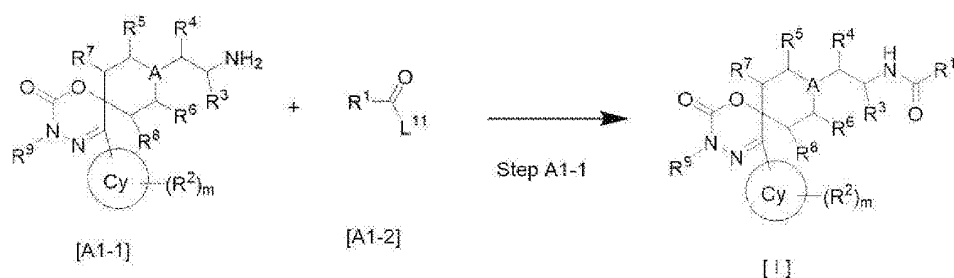
LDA: リチウムジイソプロピルアミド

[0307] 製造方法 A 1 : 化合物 [I] 又はその塩の製造方法

化合物 [I] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 1 によって製造
することができる。

[0308]

[化64]



[0309] [式中、

A、Cy、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びmは、前記における定義と同義であり、

L¹¹は、ヒドロキシ又は脱離基（例えば、ハロゲン等）である]

[0310] (工程A1-1)

化合物 [I] 又はその塩は、化合物 [A1-1] 又はその塩と化合物 [A1-2] 又はその塩を、反応させることにより製造することができる。

例えば、L¹¹がハロゲンである場合は、化合物 [I] 又はその塩は、化合物 [A1-1] 又はその塩と化合物 [A1-2] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、DMF、アセトニトリル、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、DMFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

また、例えば、L¹¹がヒドロキシである場合は、化合物 [I] 又はその塩は、化合物 [A1-1] 又はその塩と化合物 [A1-2] 又はその塩を、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することもできる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンである。

縮合剤としては、例えば、WSC、HATU、DMT-MM等が挙げられる。好ましい縮合剤は、WSC又はHATUである。

溶媒としては、例えば、DMF、アセトニトリル、メタノール、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、DMFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [A1-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよく、例えば後述の製造方法 B 1 及び B 2 によって製造することもできる。

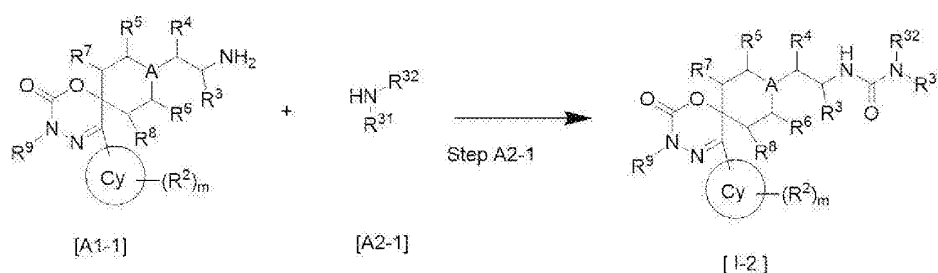
化合物 [A1-2] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [A1-1] 又はその塩に替えて、公知の反応でR²に変換することができる官能基又は保護された官能基をCy上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR²に変換することによって化合物 [I] 又はその塩を製造してもよい。

[0311] 製造方法 A 2 : 化合物 [I-2] 又はその塩の製造方法

化合物 [I] 又はその塩における、R¹がNR³¹R³²である、化合物 [I-2] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 2 によって製造することができる。

[0312] [化65]



[0313] [式中、

A、Cy、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びmは、前記における定義と同義であり、

R³¹及びR³²は、それぞれ独立して、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は
 - (b) ピリジルで置換されてもよい}、- (3) C_{1-4} アルコキシ、又は
- (4) C_{3-4} シクロアルキルであるか、
あるいは、 R^{31} 及び R^{32} が、互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒に
になって、
- (5) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選
択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル
{ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキシ、
 - (c) $NR^{20}R^{21}$ (ここで、 R^{20} 及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキ
ルである)、又は
 - (d) フェニルで置換されてもよい}、
- (6) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選
択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロア
ルキル、又は
- (7) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選
択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮
合環基 (ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい) を形
成する]

[0314] (工程A2-1)

化合物 [I-2] 又はその塩は、化合物 [A1-1] 又はその塩と化合物 [A2-1]
又はその塩を、溶媒中、ウレア化剤及び塩基の存在下、反応させることによ
り製造することができる。

ウレア化剤としては、例えば、CDI、トリホスゲン等が挙げられる。好ましいウレア化剤は、CDIである。

塩基としては、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、N-メチルモルホリンである。

溶媒としては、例えば、THF、アセトニトリル、DMF、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。好ましい溶媒は、THF又はTHFと水との混合溶媒である。

反応温度は、例えば0℃から80℃であり、好ましくは30℃から60℃である。

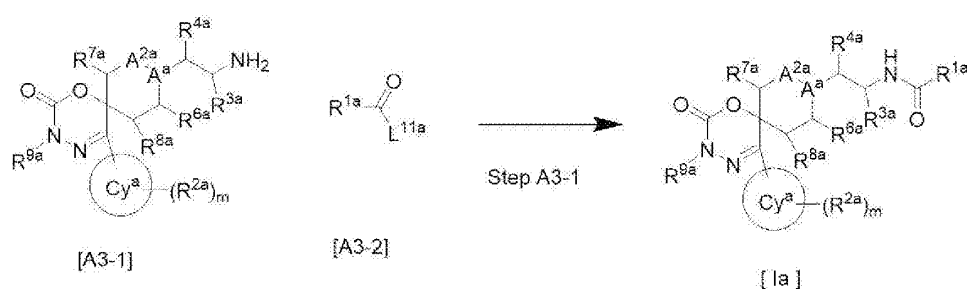
化合物 [A2-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [A1-1] 又はその塩に替えて、公知の反応でR²に変換することができる官能基又は保護された官能基をCy上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I-2] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR²に変換することによって化合物 [I-2] 又はその塩を製造してもよい。

[0315] 製造方法 A 3 : 化合物 [Ia] 又はその塩の製造方法

化合物 [Ia] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 3 によって製造することができる。

[0316] [化66]



[0317] [式中、

A^a, A^{2a}, Cy^a, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}及びmは、前記における定義と同義であり、

L^{11a}は、ヒドロキシ又は脱離基（例えば、ハロゲン等）である]

[0318] (工程A3-1)

化合物 [I] 又はその塩は、化合物 [A3-1] 又はその塩と化合物 [A3-2] 又はその塩を、反応させることにより製造することができる。

例えば、L^{11a}がハロゲンである場合は、化合物 [Ia] 又はその塩は、化合物 [A3-1] 又はその塩と化合物 [A3-2] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、DMF、アセトニトリル、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、DMFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

また、例えば、L^{11a}がヒドロキシである場合は、化合物 [Ia] 又はその塩は、化合物 [A3-1] 又はその塩と化合物 [A3-2] 又はその塩を、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することもできる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンである。

縮合剤としては、例えば、WSC、HATU、DMT-MM等が挙げられる。好ましい縮合剤は、WSC又はHATUである。

溶媒としては、例えば、DMF、アセトニトリル、メタノール、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、DMFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [A3-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよく、例えば後述の製造方法B 3及びB 4によって製造することもできる。

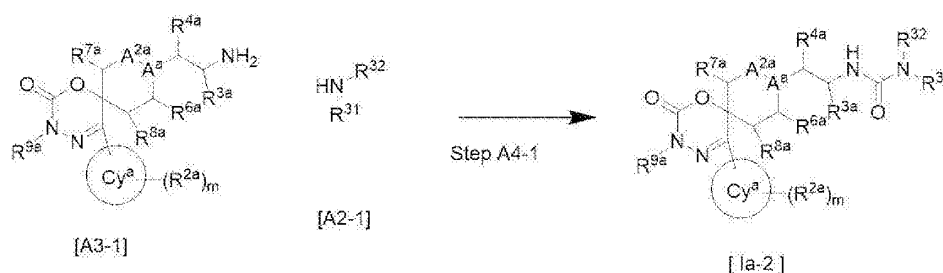
化合物 [A3-2] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [A3-1] 又はその塩に替えて、公知の反応でR^{2a}に変換することができ、官能基又は保護された官能基をCy^a上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [Ia] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR^{2a}に変換することによって化合物 [Ia] 又はその塩を製造してもよい。

[0319] 製造方法 A 4 : 化合物 [Ia-2] 又はその塩の製造方法

化合物 [Ia] 又はその塩における、R^{1a}がNR³¹R³²である、化合物 [Ia-2] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 4 によって製造することができる

[0320] [化67]



[0321] [式中、

A^a、Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R³¹、R³²及びmは、前記における定義と同義である]

(工程A4-1)

化合物 [Ia-2] 又はその塩は、化合物 [A3-1] 又はその塩と化合物 [A2-1] 又はその塩を、溶媒中、ウレア化剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

ウレア化剤としては、例えば、CDI、トリホスゲン等が挙げられる。好ましいウレア化剤は、CDIである。

塩基としては、例えば、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、N-メチルモルホリンである。

溶媒としては、例えば、THF、アセトニトリル、DMF、水、それらの混合溶

媒等が挙げられる。好ましい溶媒は、THF又はTHFと水との混合溶媒である。

反応温度は、例えば0℃から80℃であり、好ましくは30℃から60℃である。

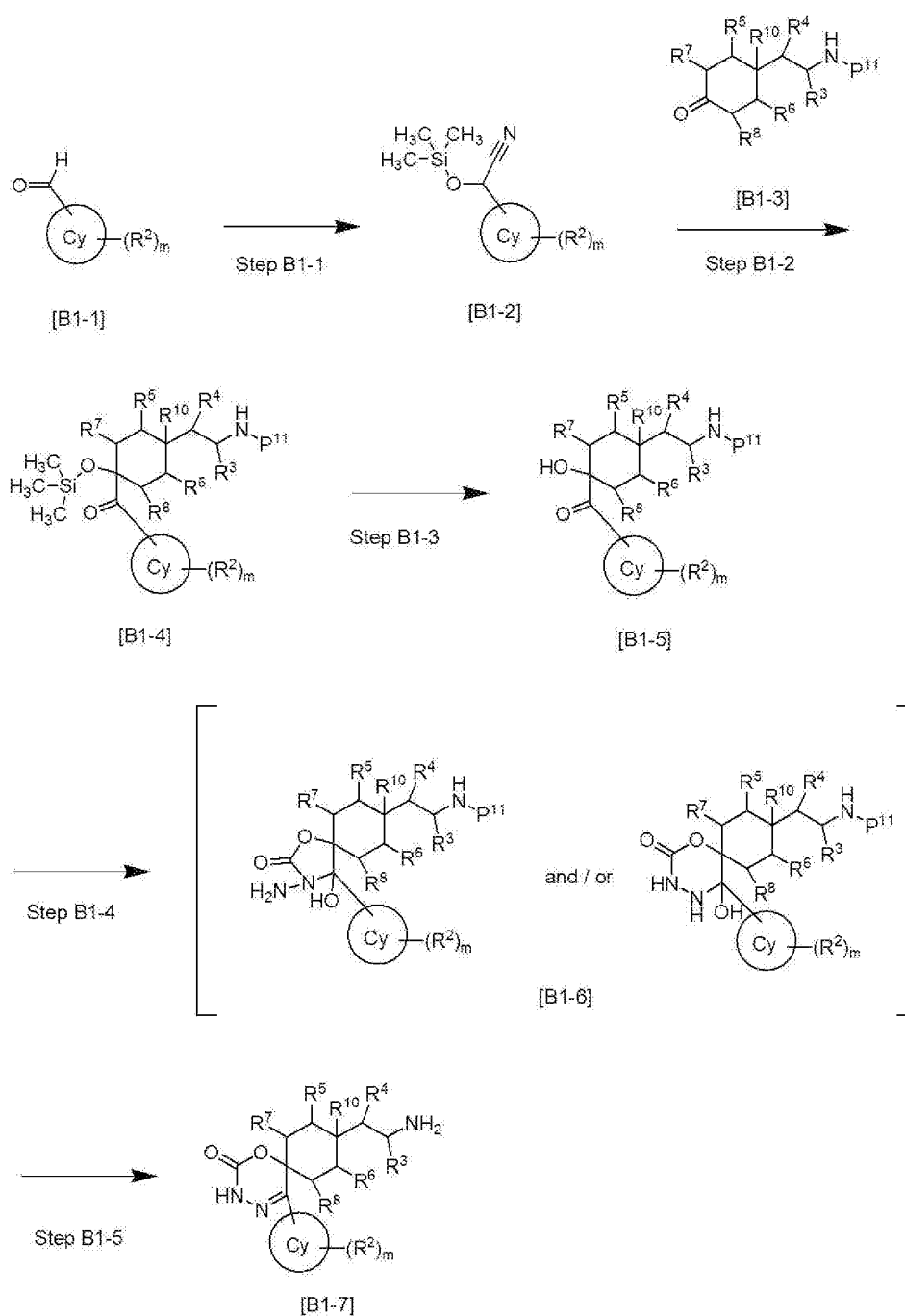
化合物 [A3-1] 又はその塩に替えて、公知の反応でR^{2a}に変換することができる官能基又は保護された官能基をCy^a上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [Ia-2] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR^{2a}に変換することによって化合物 [Ia-2] 又はその塩を製造してもよい。

[0322] 製造方法 B 1 : 化合物 [B1-7] 又はその塩の製造方法

製造方法 A 1 及び A 2 において用いる化合物 [A1-1] 又はその塩における、AがCR¹⁰であり、R⁹が水素である、化合物 [B1-7] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 B 1 によって製造することができる。

[0323]

[化68]



[0324] [式中、

Cy、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰及びmは、前記における定義と同義であり

、

P¹¹は、アミンの保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等）である]

[0325] (工程B1-1)

化合物 [B1-2] 又はその塩は、化合物 [B1-1] 又はその塩とトリメチルシリルシアニドを、溶媒中、触媒の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、リチウムクロライド、DMAP等が挙げられる。好ましい触媒は、リチウムクロライド又はDMAPである。

溶媒としては、例えば、THF、アセトニトリル等が挙げられる。好ましい溶媒はTHFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは15℃から30℃である。

化合物 [B1-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0326] (工程B1-2)

化合物 [B1-4] 又はその塩は、化合物 [B1-2] 又はその塩と化合物 [B1-3] 又はその塩を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。また、工程B1-1と工程B1-2をワンポットで実施することもできる。

触媒としては、リチウムクロライド、DMAP等が挙げられる。好ましい触媒は、リチウムクロライド又はDMAPである。

塩基としては、LiHMDS、NaHMDS、LDA、n-ブチルリチウム等が挙げられる。好ましい塩基は、LiHMDS又はNaHMDSである。

溶媒としては、例えば、THF、n-ヘキサン、トルエン等が挙げられる。好ましい溶媒は、THF又はトルエンである。

反応温度は、例えば-100℃から0℃であり、好ましくは-78℃から-50℃である。

化合物 [B1-3] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよく、例えば後述の製造方法C 1によって製造することもで

きる。

[0327] (工程B1-3)

化合物 [B1-5] 又はその塩は、化合物 [B1-4] 又はその塩を、溶媒中、脱シリル化剤及び酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

脱シリル化剤としては、TBAF、フッ化水素-ピリジン等が挙げられる。好ましい脱シリル化剤は、TBAFである。

酸としては、酢酸等が挙げられる。好ましい酸は、酢酸である。

溶媒としては、例えば、THF、アセトニトリル等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは15℃から30℃である。

[0328] (工程B1-4)

化合物 [B1-6] 又はその塩は、化合物 [B1-5] 又はその塩を、溶媒中、塩基、CDI及びヒドラジン-水和物の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、DBU、N-メチルイミダゾール等が挙げられる。好ましい塩基は、DBUである。

溶媒としては、例えば、THF、DMF、アセトニトリル等が挙げられる。好ましい溶媒は、THF又はDMFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

[0329] (工程B1-5)

化合物 [B1-7] 又はその塩は、化合物 [B1-6] 又はその塩を、溶媒中、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸としては、塩酸、酢酸等が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。

溶媒としては、例えば、THF、水、トルエン等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば15℃から120℃であり、好ましくは20℃から60℃である。

。

化合物 [B1-1] 又はその塩に替えて、公知の反応でR²に変換することができ

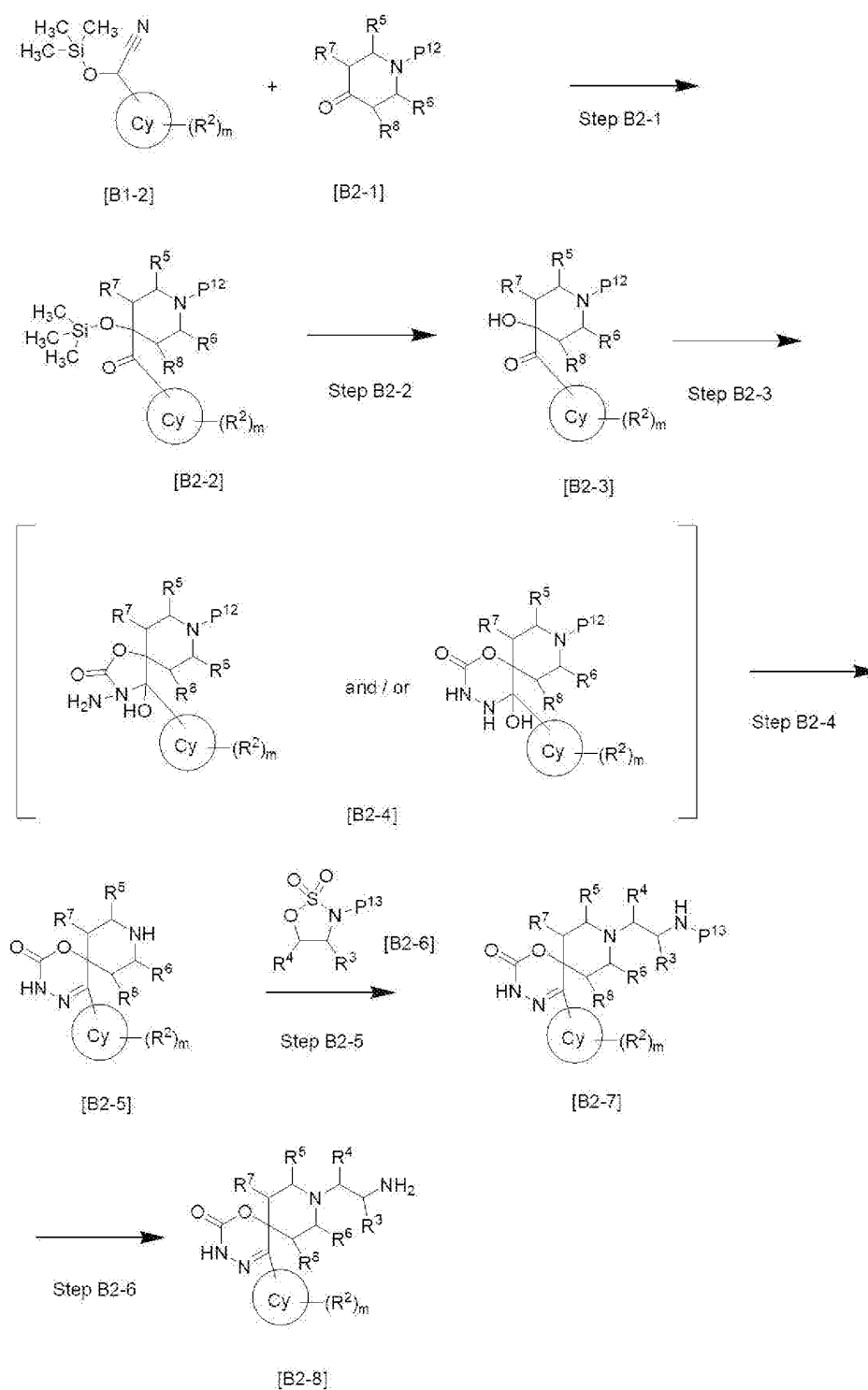
る官能基又は保護された官能基をCy上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [B1-7] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR²に変換することによって化合物 [B1-7] 又はその塩を製造してもよい。

[0330] 製造方法 B 2 : 化合物 [B2-8] 又はその塩の製造方法

製造方法 A 1 及び A 2 において用いる化合物 [A1-1] 又はその塩における、AがNであり、R⁹が水素である、化合物 [B2-8] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 B 2 によって製造することができる。

[0331]

[化69]



[0332] [式中、

Cy、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びmは、前記における定義と同義であり、
P¹²及びP¹³は、それぞれ独立して、アミンの保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル等）である]

[0333] (工程B2-1)

化合物 [B2-2] 又はその塩は、化合物 [B1-2] 又はその塩と化合物 [B2-1] 又はその塩を、工程B1-2に従って反応させることにより製造することができる。

化合物 [B2-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0334] (工程B2-2)

化合物 [B2-3] 又はその塩は、化合物 [B2-2] 又はその塩を、工程B1-3に従って反応させることにより製造することができる。

[0335] (工程B2-3)

化合物 [B2-4] 又はその塩は、化合物 [B2-3] 又はその塩を、工程B1-4に従って反応させることにより製造することができる。

[0336] (工程B2-4)

化合物 [B2-5] 又はその塩は、化合物 [B2-4] 又はその塩を、工程B1-5に従って反応させることにより製造することができる。

[0337] (工程B2-5)

化合物 [B2-7] 又はその塩は、化合物 [B2-5] 又はその塩と化合物 [B2-6] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、メタノール、アセトニトリル、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [B2-6] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0338] (工程B2-6)

化合物 [B2-8] 又はその塩は、化合物 [B2-7] 又はその塩の保護基 P^{13} を脱保護反応により除去することにより製造することができる。脱保護反応は、 P^{13} の種類に適した条件で実施すればよい。

例えば、 P^{13} がtert-ブトキシカルボニルの場合、化合物 [B2-8] 又はその塩は、化合物 [B2-7] 又はその塩を溶媒中、酸と反応させることにより製造することができる。

酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。

溶媒としては、例えば、CPME、酢酸エチル等が挙げられる。好ましい溶媒は、CPME又は酢酸エチルである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

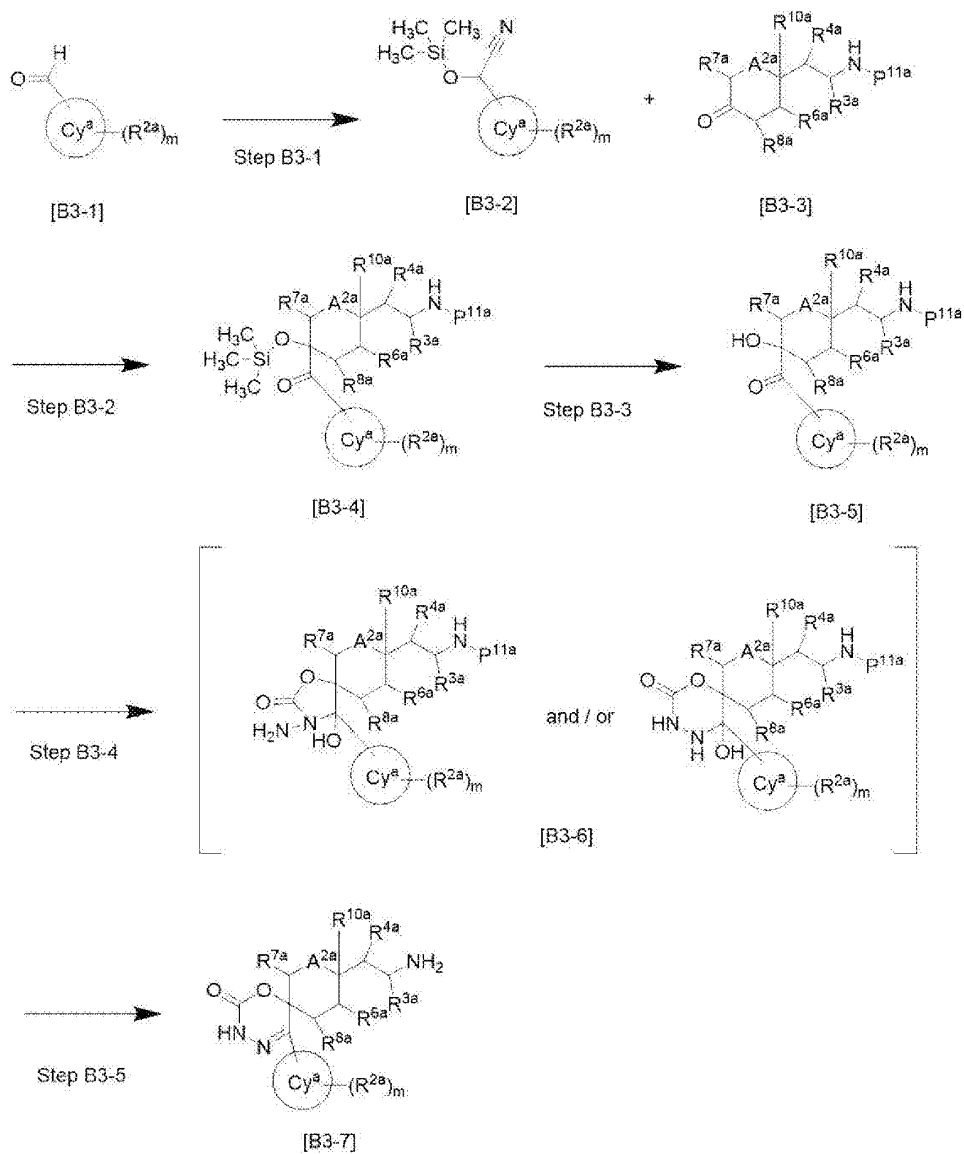
化合物 [B1-2] 又はその塩に替えて、公知の反応で R^2 に変換することができる官能基又は保護された官能基をCy上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [B2-8] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を R^2 に変換することによって化合物 [B2-8] 又はその塩を製造してもよい。

[0339] 製造方法 B 3 : 化合物 [B3-7] 又はその塩の製造方法

製造方法 A 3 及び A 4 において用いる化合物 [A3-1] 又はその塩における、 A^a が CR^{10a} であり、 R^{9a} が水素である、化合物 [B3-7] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 B 3 によって製造することができる。

[0340]

[化70]



[0341] [式中、

A^{2a} 、 Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{10a} 及び m は、前記における定義と同義であり、

P^{11a} は、アミンの保護基（例えば、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等）である]

[0342] (工程B3-1)

化合物 [B3-2] 又はその塩は、化合物 [B3-1] 又はその塩とトリメチルシリルシアニドを、溶媒中、触媒の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、リチウムクロライド、DMAP等が挙げられる。好ましい触媒は、リチウムクロライド又はDMAPである。

溶媒としては、例えば、THF、アセトニトリル等が挙げられる。好ましい溶媒はTHFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは15℃から30℃である。

化合物 [B3-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0343] (工程B3-2)

化合物 [B3-4] 又はその塩は、化合物 [B3-2] 又はその塩と化合物 [B3-3] 又はその塩を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。また、工程B3-1と工程B3-2をワンポットで実施することもできる。

触媒としては、リチウムクロライド、DMAP等が挙げられる。好ましい触媒は、リチウムクロライド又はDMAPである。

塩基としては、LiHMDS、NaHMDS、LDA、n-ブチルリチウム等が挙げられる。好ましい塩基は、LiHMDS又はNaHMDSである。

溶媒としては、例えば、THF、n-ヘキサン、トルエン等が挙げられる。好ましい溶媒は、THF又はトルエンである。

反応温度は、例えば-100℃から0℃であり、好ましくは-78℃から-50℃である。

化合物 [B3-3] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよく、例えば後述の製造方法C 2によって製造することもできる。

[0344] (工程B3-3)

化合物 [B3-5] 又はその塩は、化合物 [B3-4] 又はその塩を、溶媒中、脱

シリル化剤及び酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

脱シリル化剤としては、TBAF、フッ化水素-ピリジン等が挙げられる。好ましい脱シリル化剤は、TBAFである。

酸としては、酢酸等が挙げられる。好ましい酸は、酢酸である。

溶媒としては、例えば、THF、アセトニトリル等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは15℃から30℃である。

[0345] (工程B3-4)

化合物 [B3-6] 又はその塩は、化合物 [B3-5] 又はその塩を、溶媒中、塩基、CDI及びヒドラジノー水和物の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、DBU、N-メチルイミダゾール等が挙げられる。好ましい塩基は、DBUである。

溶媒としては、例えば、THF、DMF、アセトニトリル等が挙げられる。好ましい溶媒は、THF又はDMFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

[0346] (工程B3-5)

化合物 [B3-7] 又はその塩は、化合物 [B3-6] 又はその塩を、溶媒中、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸としては、塩酸、酢酸等が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。

溶媒としては、例えば、THF、水、トルエン等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば15℃から120℃であり、好ましくは20℃から60℃である。

化合物 [B3-1] 又はその塩に替えて、公知の反応でR^{2a}に変換することができる官能基又は保護された官能基をCy^a上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [B3-7] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基をR^{2a}に変換することによって化合物 [B3-7] 又はその塩を製

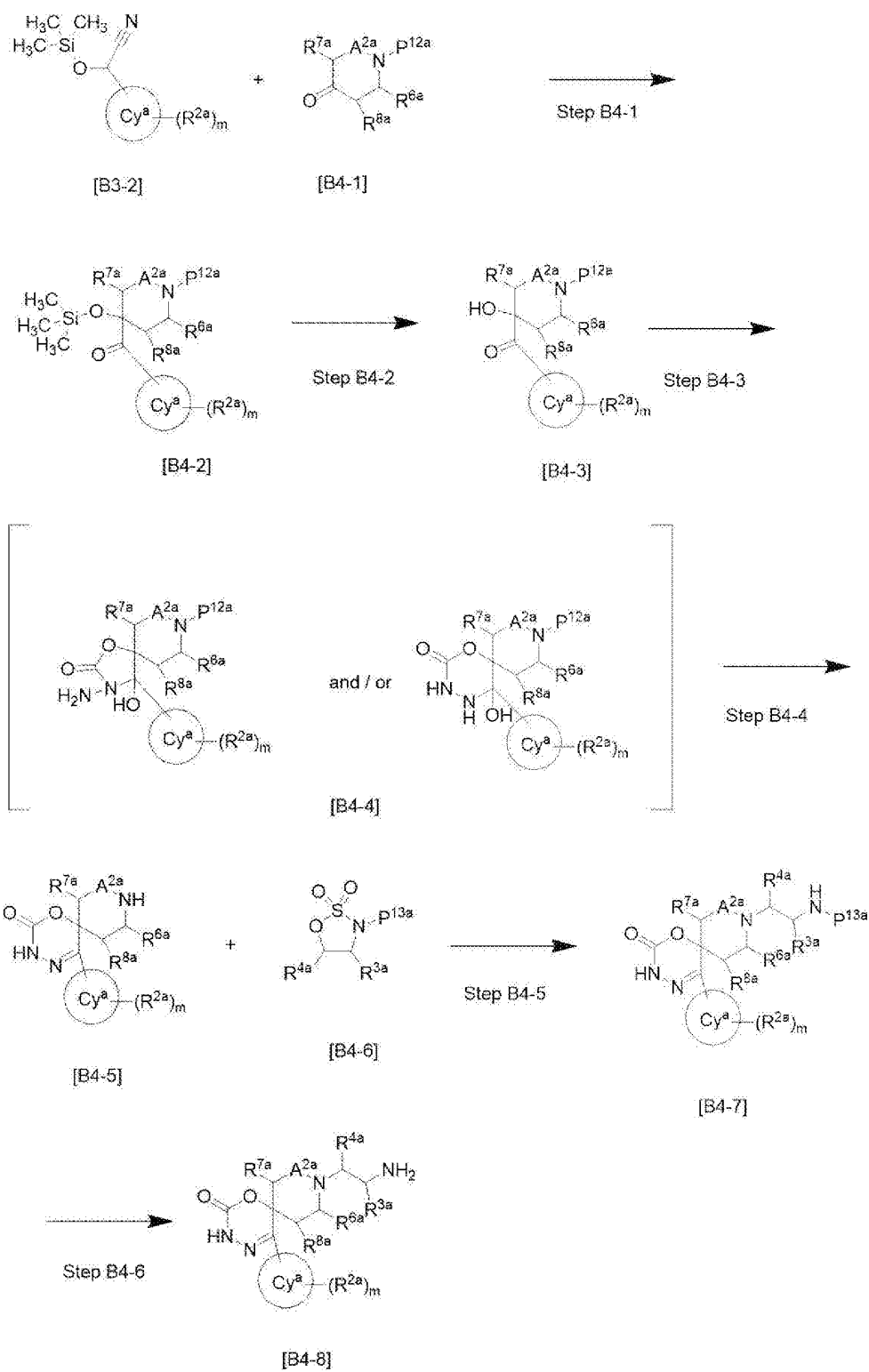
造してもよい。

[0347] 製造方法 B 4 : 化合物 [B4-8] 又はその塩の製造方法

製造方法 A 3 及び A 4 において用いる化合物 [A3-1] 又はその塩における、A^aがNであり、R^{9a}が水素である、化合物 [B4-8] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 B 4 によって製造することができる。

[0348]

[化71]



[0349] [式中、

A^{2a}、Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、前記における定義と同義であり

、

P^{12a}及びP^{13a}は、それぞれ独立して、アミンの保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等）である]

[0350] (工程B4-1)

化合物 [B4-2] 又はその塩は、化合物 [B3-2] 又はその塩と化合物 [B4-1] 又はその塩を、工程B3-2に従って反応させることにより製造することができる。

化合物 [B4-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0351] (工程B4-2)

化合物 [B4-3] 又はその塩は、化合物 [B4-2] 又はその塩を、工程B3-3に従って反応させることにより製造することができる。

[0352] (工程B4-3)

化合物 [B4-4] 又はその塩は、化合物 [B4-3] 又はその塩を、工程B3-4に従って反応させることにより製造することができる。

[0353] (工程B4-4)

化合物 [B4-5] 又はその塩は、化合物 [B4-4] 又はその塩を、工程B3-5に従って反応させることにより製造することができる。

[0354] (工程B4-5)

化合物 [B4-7] 又はその塩は、化合物 [B4-5] 又はその塩と化合物 [B4-6] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、メタノール、アセトニトリル、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [B4-6] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0355] (工程B4-6)

化合物 [B4-8] 又はその塩は、化合物 [B4-7] 又はその塩の保護基 P^{13a} を脱保護反応により除去することにより製造することができる。脱保護反応は、 P^{13a} の種類に適した条件で実施すればよい。

例えば、 P^{13a} がtert-ブトキシカルボニルの場合、化合物 [B4-8] 又はその塩は、化合物 [B4-7] 又はその塩を溶媒中、酸と反応させることにより製造することができる。

酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。好ましい酸は、塩酸である。

溶媒としては、例えば、CPME、酢酸エチル等が挙げられる。好ましい溶媒は、CPME又は酢酸エチルである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

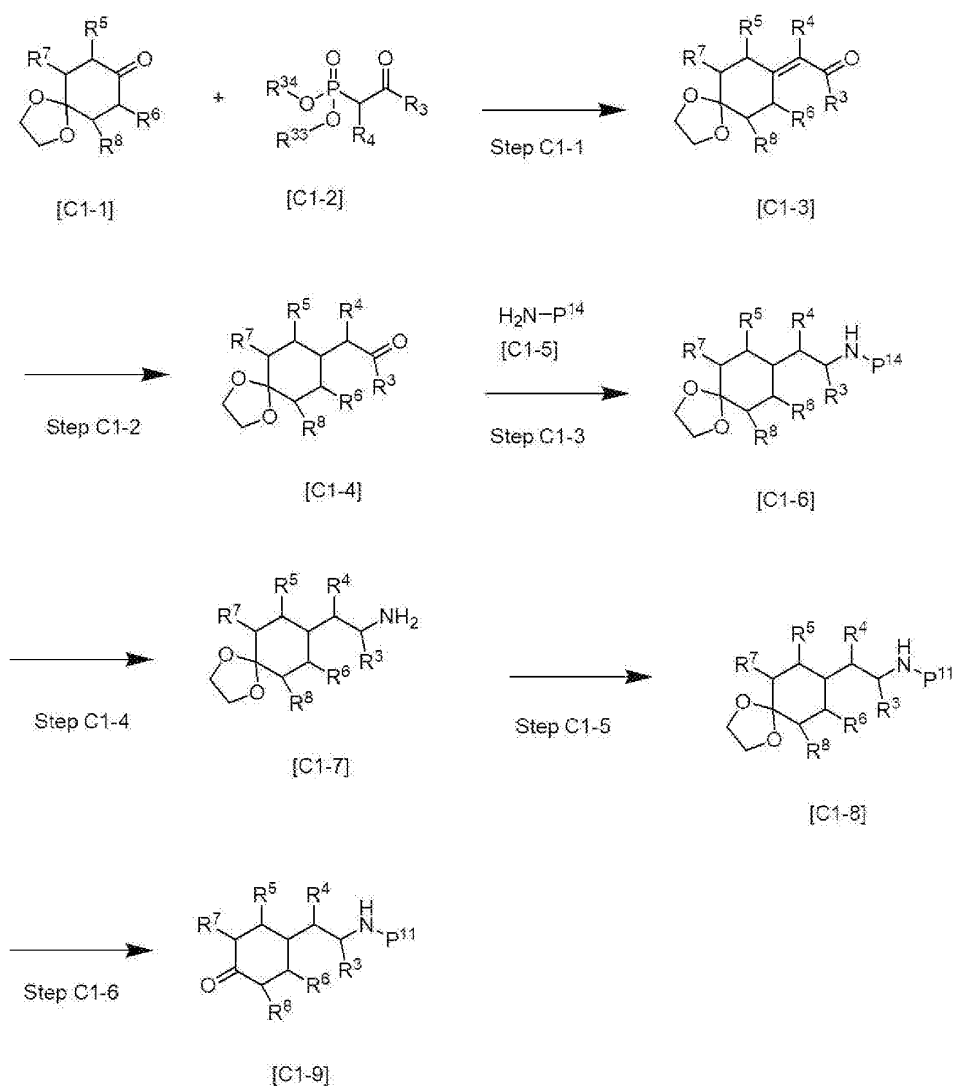
化合物 [B3-2] 又はその塩に替えて、公知の反応で R^{2a} に変換することができる官能基又は保護された官能基を Cy^a 上に有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [B4-8] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を R^{2a} に変換することによって化合物 [B4-8] 又はその塩を製造してもよい。

[0356] 製造方法C 1 : 化合物 [C1-9] 又はその塩の製造方法

製造方法B 1 において用いる化合物 [B1-3] 又はその塩における、 R^{10} が水素である、化合物 [C1-9] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法C 1 によって製造することができる。

[0357]

[化72]



[0358] [式中、

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びP¹¹は、前記における定義と同義であり、R³³及びR³⁴は、それぞれ独立して、C₁₋₄アルキルであり、P¹⁴は、アミンの保護基（例えば、ベンジル、(S)-1-フェニルエチル等）である]

[0359] (工程C1-1)

化合物 [C1-3] 又はその塩は、化合物 [C1-1] 又はその塩と化合物 [C1-2] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造するこ

とができる。

塩基としては、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、DBU等が挙げられる。好ましい塩基は、ナトリウムエトキシドである。

溶媒としては、例えば、エタノール、THF、DMF等が挙げられる。好ましい溶媒は、エタノールである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [C1-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [C1-2] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0360] (工程C1-2)

化合物 [C1-4] 又はその塩は、化合物 [C1-3] 又はその塩を、溶媒中、金属触媒の存在下、接触水素化させることにより製造することができる。

金属触媒としては、Pd-C、Pt-C、水酸化パラジウム等が挙げられる。好ましい金属触媒は、Pd-C又は水酸化パラジウムである。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

[0361] (工程C1-3)

化合物 [C1-6] 又はその塩は、化合物 [C1-4] 又はその塩と化合物 [C1-5] 又はその塩を、溶媒中、還元的アミノ化反応させることにより製造することができる。還元的アミノ化反応としては、例えば酸及び還元剤を用いた反応が挙げられる。

還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましい還元剤は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。

酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等が挙げられる。好ましい酸は、酢酸である。

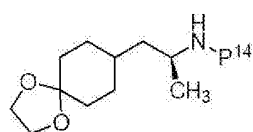
溶媒としては、例えば、THF、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [C1-5] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [C1-6] 又はその塩における、R³がメチルであって、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸が水素である、以下に示す化合物 [C1-10]

[0362] [化73]



[C1-10]

[0363] [式中、

P¹⁴は、前記における定義と同義である]

又はその塩は、例えば、化合物 [C1-5] 又はその塩として、(S)-1-フェネチルアミンを用いて工程C1-3を実施し、得られたジアステレオマー混合物又はその塩を、溶媒中、攪拌し、析出した固体をろ取することで製造することができる。

溶媒としては、例えば、トルエン、THF、酢酸エチル等が挙げられる。好ましい溶媒は、酢酸エチルである。

[0364] (工程C1-4)

化合物 [C1-7] 又はその塩は、化合物 [C1-6] 又はその塩の保護基P¹⁴を脱保護反応により除去することにより製造することができる。脱保護反応は、P¹⁴の種類に適した条件で実施すればよい。

例えば、P¹⁴が(S)-1-フェニルエチルの場合、化合物 [C1-7] 又はその塩は、化合物 [C1-6] 又はその塩を、工程C1-2に従って反応させることにより製造することができる。

[0365] (工程C1-5)

化合物 [C1-8] 又はその塩は、化合物 [C1-7] 又はその塩に保護基 P^{11} を導入することにより製造することができる。保護基の導入は、 P^{11} の種類に適した条件で実施すればよい。

例えば、 P^{11} がtert-ブトキシカルボニルの場合、化合物 [C1-8] 又はその塩は、化合物 [C1-7] 又はその塩を、溶媒中、対応するカルバメート化剤と反応させることにより製造することができる。条件に応じて塩基を加えてもよい。

対応するカルバメート化剤としては、 Boc_2O 等が挙げられる。好ましい対応するカルバメート化剤は、 Boc_2O である。

塩基としては、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、例えば、THF、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFと水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

[0366] (工程C1-6)

化合物 [C1-9] 又はその塩は、化合物 [C1-8] 又はその塩を、溶媒中、触媒の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩等が挙げられる。好ましい触媒は、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩である。

溶媒としては、例えば、THF、アセトン、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。好ましい溶媒は、アセトンと水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば20℃から100℃であり、好ましくは40℃から80℃である。

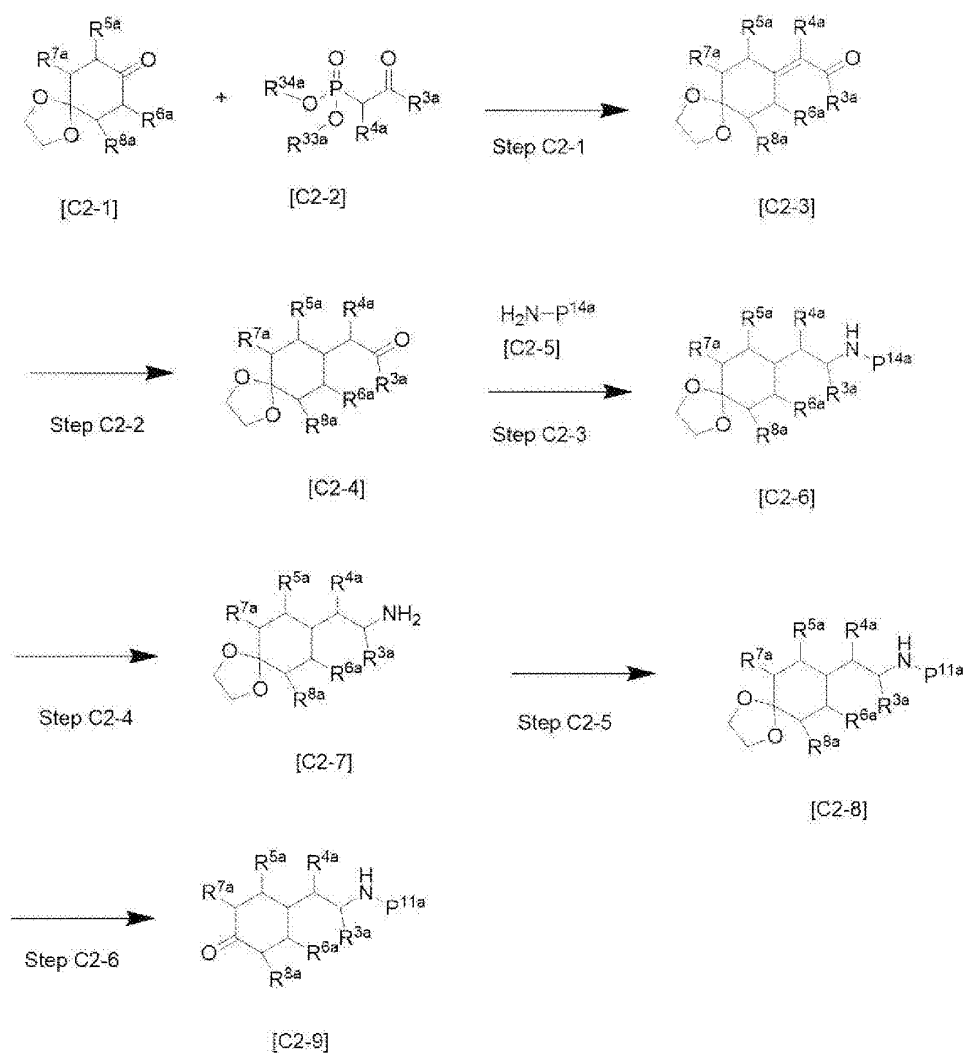
。

[0367] 製造方法C 2： 化合物 [C2-9] 又はその塩の製造方法

製造方法B 3において用いる化合物 [B3-3] 又はその塩における、 R^{10a} が水素であり、 A^{2a} が CR^{5a} である、化合物 [C2-9] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法C 2によって製造することができる。

[0368]

[化74]



[0369] [式中、

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 及び P^{11a} は、前記における定義と同義であり、
 R^{33a} 及び R^{34a} は、それぞれ独立して、 C_{1-4} アルキルであり、
 P^{14a} は、アミンの保護基（例えば、ベンジル、(S)-1-フェニルエチル等）である]

[0370] (工程C2-1)

化合物 [C2-3] 又はその塩は、化合物 [C2-1] 又はその塩と化合物 [C2-2] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造するこ

とができる。

塩基としては、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、DBU等が挙げられる。好ましい塩基は、ナトリウムエトキシドである。

溶媒としては、例えば、エタノール、THF、DMF等が挙げられる。好ましい溶媒は、エタノールである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [C2-1] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [C2-2] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0371] (工程C2-2)

化合物 [C2-4] 又はその塩は、化合物 [C2-3] 又はその塩を、溶媒中、金属触媒の存在下、接触水素化させることにより製造することができる。

金属触媒としては、Pd-C、Pt-C、水酸化パラジウム等が挙げられる。好ましい金属触媒は、Pd-C又は水酸化パラジウムである。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、THF等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

[0372] (工程C2-3)

化合物 [C2-6] 又はその塩は、化合物 [C2-4] 又はその塩と化合物 [C2-5] 又はその塩を、溶媒中、還元的アミノ化反応させることにより製造することができる。還元的アミノ化反応としては、例えば酸及び還元剤を用いた反応が挙げられる。

還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましい還元剤は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。

酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等が挙げられる。好ましい酸は、酢酸である。

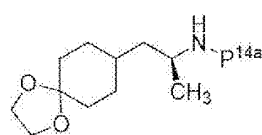
溶媒としては、例えば、THF、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

化合物 [C2-5] 又はその塩は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [C2-6] 又はその塩における、R^{3a}がメチルであって、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}及びR^{8a}が水素である、以下に示す化合物 [C2-10]

[0373] [化75]



[C2-10]

[0374] [式中、

P^{14a}は、前記における定義と同義である]

又はその塩は、例えば、化合物 [C2-5] 又はその塩として、(S)-1-フェネチルアミンを用いて工程C2-3を実施し、得られたジアステレオマー混合物又はその塩を、溶媒中、攪拌し、析出した固体をろ取することで製造することができる。

溶媒としては、例えば、トルエン、THF、酢酸エチル等が挙げられる。好ましい溶媒は、酢酸エチルである。

[0375] (工程C2-4)

化合物 [C2-7] 又はその塩は、化合物 [C2-6] 又はその塩の保護基P^{14a}を脱保護反応により除去することにより製造することができる。脱保護反応は、P^{14a}の種類に適した条件で実施すればよい。

例えば、P^{14a}が(S)-1-フェニルエチルの場合、化合物 [C2-7] 又はその塩は、化合物 [C2-6] 又はその塩を、工程C2-2に従って反応させることにより製造することができる。

[0376] (工程C2-5)

化合物 [C2-8] 又はその塩は、化合物 [C2-7] 又はその塩に保護基 P^{11a} を導入することにより製造することができる。保護基の導入は、 P^{11a} の種類に適した条件で実施すればよい。

例えば、 P^{11a} がtert-ブトキシカルボニルの場合、化合物 [C2-8] 又はその塩は、化合物 [C2-7] 又はその塩を、溶媒中、対応するカルバメート化剤と反応させることにより製造することができる。条件に応じて塩基を加えてもよい。

対応するカルバメート化剤としては、 Boc_2O 等が挙げられる。好ましい対応するカルバメート化剤は、 Boc_2O である。

塩基としては、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、例えば、THF、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。好ましい溶媒は、THFと水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば0℃から60℃であり、好ましくは20℃から40℃である。

[0377] (工程C2-6)

化合物 [C2-9] 又はその塩は、化合物 [C2-8] 又はその塩を、溶媒中、触媒の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩等が挙げられる。好ましい触媒は、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩である。

溶媒としては、例えば、THF、アセトン、水、それらの混合溶媒等が挙げられる。好ましい溶媒は、アセトンと水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば20℃から100℃であり、好ましくは40℃から80℃である。

実施例

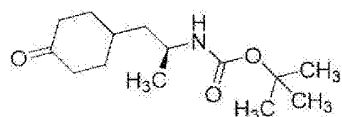
[0378] 次に、本発明の化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩の製造方法を製造例を挙げて具体的に説明する。しかしながら、本発明の化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩の製造方法は、それらに限定されるものではない。

各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離及び／又は精製することができるが、場合によっては、単離及び／又は精製せず次の工程に進むことができる。

本明細書において、室温とは温度を制御していない状態の温度を指し、一つの態様として1℃から40℃が挙げられる。

[0379] [製造例1] : tert-ブチル (S) - (1 - (4 - オキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメートの合成

[0380] [化76]



[0381] (1) エチル 4 - (トランス-4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) - 3 - オキソブタノエート

[0382] [化77]



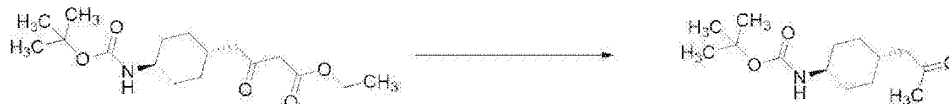
[0383] アルゴン雰囲気下、2 - (トランス-4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) 酢酸 (1.4 kg) の THF (6.2 kg) 溶液に、カルボニルジイミダゾール (1 kg) の DMF (4.7 kg) 溶液を室温で滴下し攪拌した。DMF (0.7 kg) による洗浄液を合わせ、3時間攪拌した。これにマロン酸モノエチルカリウム (1.3 kg) を添加し、塩化マグネシウム (0.6 kg) を分割添加した。終日攪拌し、内温5℃で水 (4.2 kg)、6M 塩酸 (3.1 kg) を加え、室温で1時間攪拌した。トルエン (6.1 kg) を加え抽出し、水層にトルエン (2.4 kg) を加え再抽出した。合わせた有機層を20%食塩水 (7 kg) で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、メタノール (2.2 kg) を加え共沸した。得られた残渣にメタノール (3.3 kg) を加えメタノール溶液を得た。上記のメタノール溶液と、2 - (トランス-4 - ((tert-ブトキシカルボニル)

アミノ) シクロヘキシル) 酢酸 (8 k g) から同様の操作で得られたメタノール溶液を合わせ、表題化合物のメタノール溶液 (34 k g) を得た。また、そのうち一部を濃縮することにより NMR サンプルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.44-4.31 (1H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.46-3.27 (1H, m), 3.40 (2H, s), 2.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.04-1.93 (2H, m), 1.88-1.69 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.19-0.97 (4H, m).

[0384] (2) tert-ブチル (トランス-4-(2-オキソプロピル) シクロヘキシル) カルバメート

[0385] [化78]



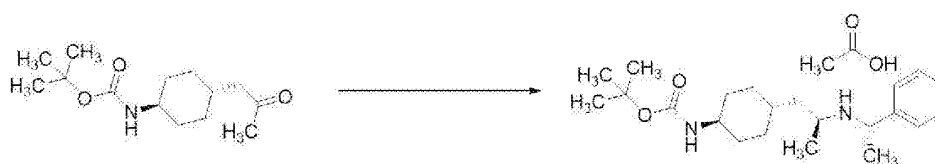
[0386] (1) で得られたエチル 4-(トランス-4-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) -3-オキソブタノエートのメタノール溶液 (34 k g) を 35℃ に加温し、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 k g) を加え攪拌した。40℃ で 2 時間攪拌し、クエン酸 (8.4 k g) の水 (19 k g) 溶液を 45℃ で滴下した。酢酸エチル (25 k g) を加え 20 分攪拌後、クエン酸 (8.4 k g) の水 (19 k g) 溶液を滴下した。3 時間攪拌後、室温に戻し酢酸エチル (25 k g) を加え、分液した。有機層を 10% 食塩水 (47 k g) で洗浄し、減圧濃縮した。酢酸エチル (17 k g) を加え減圧濃縮し、表題化合物 (8.1 k g) を収率 87% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.36 (1H, br s), 3.35 (1H, br s), 2.31 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.12 (3H, s), 2.02-1.95 (2H, m), 1.83-1.71 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.18-0.95 (4H, m).

[0387] (3) tert-ブチル (トランス-4-((S) -2-((S) -1-フェニルエチル) アミノ) プロピル) シクロヘキシル) カルバメート 酢酸塩

[0388]

[化79]



[0389] (2) で得られたtert-ブチル (トランス-4-(2-オキソプロピル)シクロヘキシル)カルバメート (8.1 kg) のメタノール (67 kg) 溶液を調製し、Ar雰囲気下、(S)-1-フェネチルアミン (4.4 kg)、酢酸 (1.2 kg)、2% Pt-C (0.42 kg) の水 (1.7 kg) 懸濁液を室温で添加し攪拌した。これを水素雰囲気下 (4 気圧)、40℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、KCフロック (登録商標) をろ過助剤として用い2% Pt-Cをろ去し、メタノール (15 kg) を用い2回洗浄した。得られた溶液を減圧濃縮し、イソプロピルアルコール (20 kg) を加え減圧濃縮した。同様の操作を再度行い、得られた固体にイソプロピルアルコール (43 kg) を加え懸濁液を調製した。この懸濁液を70℃に加熱し、酢酸 (1 kg) を滴下した。2時間攪拌後、室温まで徐冷し17時間攪拌した。内温5℃でさらに2時間攪拌後、得られた固体をろ過し、氷冷したイソプロピルアルコール (20 kg) で洗浄した。30℃で19時間乾燥し、表題化合物 (9 kg) を収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.35-7.25 (4H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.80 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.17-3.01 (1H, m), 2.48-2.38 (1H, m), 1.90 (3H, s), 1.77-1.59 (3H, m), 1.54-1.28 (11H, m), 1.23-0.66 (12H, m).

[0390] (4) tert-ブチル (S)-(トランス-4-(2-アミノプロピル)シクロヘキシル)カルバメート 酢酸塩

[0391] [化80]



[0392] (3) で得られたtert-ブチル (トランス-4-((S)-2-((S)-1-フェニルエチル)アミノ)プロピル)シクロヘキシル)カルバメート 酢酸塩 (8.9 kg) のメタノール (85 kg) 溶液にAr雰囲気下、5% Pd-C (PEタイプ) (0.89 kg) の水 (1.8 kg) 懸濁液を室温で添加し攪拌した。これを水素雰囲気下 (4 気圧)、35℃で2時間攪拌した。室温まで徐冷後、KCフロック (登録商標) をろ過助剤として用い5% Pd-Cをろ去し、メタノール (21 kg) を用い洗浄した。減圧濃縮し、アセトニトリル (21 kg) を加え共沸した。得られた固体にメタノール (42 kg) を加え、表題化合物のメタノール溶液を得た。また、そのうち一部を濃縮することによりNMRサンプルを得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 6.71-6.64 (1H, m), 6.14 (3H, br s), 3.21-3.02 (1H, m), 2.99-2.86 (1H, m), 1.84-1.58 (7H, m), 1.37 (9H, s), 1.32-1.04 (5H, m), 1.03-0.96 (3H, m), 0.94-0.75 (2H, m).

[0393] (5) ベンジル (S)- (1- (トランス-4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0394] [化81]



[0395] (4) と同様の方法で得られたtert-ブチル (S)- (トランス-4- (2-アミノプロピル) シクロヘキシル) カルバメート 酢酸塩 (218 g) のDMF (1080 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (100 ml) を加え攪拌した。水冷下、N-カルボベンゾキシオキシスクシンイミド (179 g) を加え、室温で6時間攪拌した。水冷下、水 (2160 ml) を加え、1時間攪拌した。得られた固体をろ過し、水 (1200 ml) で洗浄、室温で48時間乾燥し、表題化合物の種晶 (257 g) を収率97%で得た。

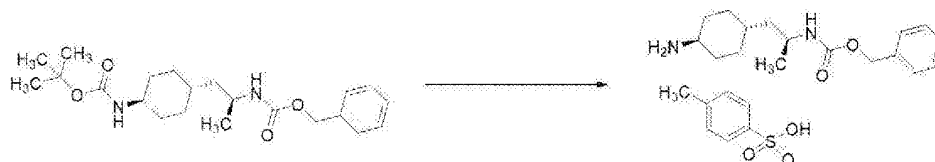
(4) で得られたtert-ブチル (S)- (トランス-4- (2-アミノ

プロピル) シクロヘキシル) カルバメート 酢酸塩のメタノール溶液に、10℃でトリエチルアミン (5.1 kg)、N-カルボベンゾキシオキシスクシンイミド (5.8 kg) のアセトニトリル (14 kg) 溶液を加え攪拌した。アセトニトリル (3.5 kg) による洗浄液を合わせ、3時間攪拌した。水 (8.9 kg) を加え、上記と同様の方法で得られた種晶を接種し2時間攪拌した。得られた固体をろ過し、50%メタノール水溶液 (24 kg) で洗浄し、69時間乾燥することで表題化合物 (8 kg) を収率97%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.41-7.27 (5H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.03 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.98 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.66-3.52 (1H, m), 3.19-3.03 (1H, m), 1.80-1.51 (4H, m), 1.43-1.26 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.23-0.75 (6H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz).

[0396] (6) ベンジル (S) - (1 - (トランス-4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート p-トルエンスルホン酸塩

[0397] [化82]



[0398] (5) と同様の方法で得られたベンジル (S) - (1 - (トランス-4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート (257 g) の酢酸エチル (2570 ml) 懸濁液を80℃に加熱し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (188 g) を加え、3時間攪拌した。室温まで放冷後、終日静置した。得られた固体をろ過し、酢酸エチル (236 ml) で洗浄した。50℃で8時間減圧乾燥後、室温で終日減圧乾燥し、表題化合物の種晶 (281 g) を収率92%で得た。

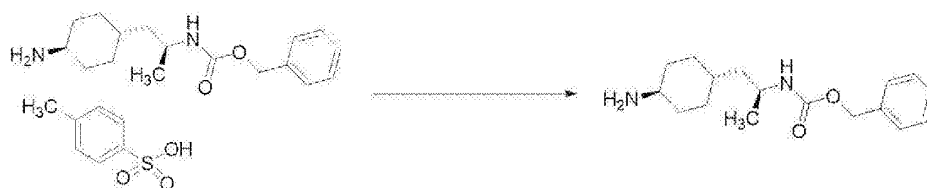
(5) で得られたベンジル (S) - (1 - (トランス-4 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) プロパン-2-イル) カル

バメート（８ｋｇ）の酢酸エチル（５８ｋｇ）懸濁液を調製し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５．１ｋｇ）を室温に加え攪拌した。酢酸エチル（１．４ｋｇ）による洗浄液を合わせ、１時間攪拌した。上記と同様の方法で得られた種晶を接種し１時間攪拌後、５５℃まで加温し４時間攪拌した。室温まで徐冷後、１４時間攪拌した。得られた固体をろ過し、酢酸エチル（２２ｋｇ）で洗浄した。５０℃で２３時間乾燥し、表題化合物（９ｋｇ）を収率９６％で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.67 (3H, br s), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.41–7.28 (5H, m), 7.14–7.06 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.98 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.66–3.53 (1H, m), 2.98–2.83 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.95–1.60 (4H, m), 1.39–0.81 (7H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz).

[0399] (7) ベンジル (S) – (1 – トランス – (4 – アミノシクロヘキシル) プロパン – 2 – イル) カルバメート

[0400] [化83]



[0401] (6) で得られたベンジル (S) – (1 – (トランス – 4 – アミノシクロヘキシル) プロパン – 2 – イル) カルバメート p – トルエンスルホン酸塩（３０ｇ）の２－メチル－テトラヒドロフラン（１２０ｍｌ）溶液に室温で４Ｍ 水酸化ナトリウム水溶液（１７ｍｌ）を加え１．５時間攪拌した。水（１２０ｍｌ）を加え抽出し、有機層を水（１２０ｍｌ）で２回、飽和食塩水（１２０ｍｌ）で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。メタノール（９０ｍｌ）を加え減圧濃縮し、表題化合物（１８ｇ）を収率９６％で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.41–7.25 (5H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.03 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.97 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.68–3.50 (1H, m),

2.46-2.33 (1H, m), 1.81-0.71 (13H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0402] (8) ベンジル (S) - (1 - (4 - オキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0403] [化84]



[0404] (7) で得られたベンジル (S) - (1 - トランス - (4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート (18 g) のメタノール (90 ml) 溶液に室温で3, 5-ジ-tert-ブチル-1, 2-ベンゾキノン (14 g) を加え1. 5時間攪拌した。水 (18 ml)、アセトン (72 ml)、DOWEX (45 g) を加え1. 5時間攪拌した。DOWEX (9 g) を追加し、30分間攪拌した。酢酸エチルを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。酢酸エチル (72 ml)、水 (36 ml) を加え抽出し、有機層に硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。酢酸エチル (36 ml)、シリカゲル (18 g) を加え30分間攪拌した。酢酸エチルを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテル (18 ml) を加え内温48℃まで加温した。ヘプタン (72 ml) を滴下し、1. 5時間攪拌した。得られた固体をろ過し、ヘプタンで洗浄した。60℃で3時間、室温で終日減圧乾燥することで表題化合物 (15 g) を収率83%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.41-7.25 (5H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.03 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.99 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.70-3.55 (1H, m), 2.40-2.10 (4H, m), 2.08-1.66 (3H, m), 1.49-1.18 (4H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0405] (9) tert-ブチル (S) - (1 - (4 - オキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0406]

[化85]

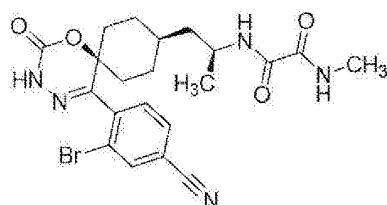


[0407] (8) で得られたベンジル (S) - (1 - (4 - オキシシクロヘキシル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (15 g) のメタノール (145 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、室温で 10% Pd - C (1.5 g)、 Boc_2O (12 g) を加えた。水素雰囲気下 (1 気圧)、4 時間攪拌した。窒素置換後、セライトろ過により 10% Pd - C をろ去し、メタノールで洗浄した。減圧濃縮し、得られた残渣にアセトン (27 ml) を加え室温で攪拌した。水 (82 ml) を加え、終日攪拌した。得られた固体をろ過し、水で洗浄した。60°C で 3 時間、室温で終日減圧乾燥し、表題化合物 (12 g) を収率 88% で得た。ベンジル (S) - (1 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - イル) カルバメート p - トルエンスルホン酸塩 (211 g) を用いて、上記 (7) - (9) と同様の操作を行い、表題化合物 (60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.63-3.46 (1H, m), 2.42-2.10 (4H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.94-1.83 (1H, m), 1.80-1.66 (1H, m), 1.46-1.16 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.02 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

[0408] [製造例 2] : N^1 - ((S) - 1 - (シス - 5 - (2 - ブロモ - 4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 4 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 4 - エン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) - N^2 - メチルシュウ酸アミド (実施例 57) の合成

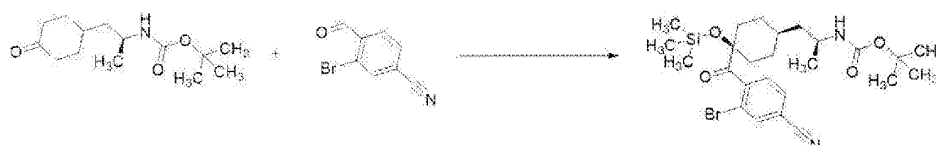
[0409] [化86]



[0410] (1) tert - ブチル ((S) - 1 - (シス - 4 - (2 - ブロモ - 4 - シア

ノベンゾイル) - 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) シクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0411] [化87]



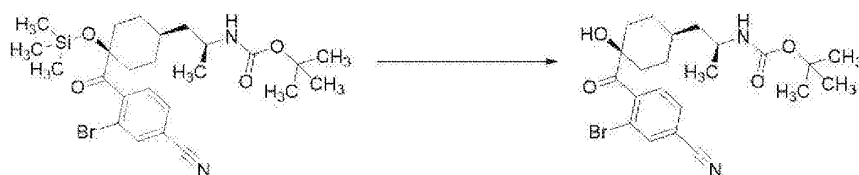
[0412] 3-ブromo-4-ホルミルベンズニトリル (2.1 g) の THF (4 ml) 溶液に室温でリチウムクロライド (0.043 g)、トリメチルシリルシアニド (1.5 ml) を加え室温で1時間攪拌した。THF (26 ml) を加え-78℃に冷却し、1M NaHMDS-THF 溶液 (10.2 ml) を加え3分間攪拌した。[製造例1] の (9) と同様の方法で得られた tert-ブチル (S) - (1 - (4-オキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート (2 g) の THF (10 ml) 溶液を加え、30分間攪拌後、1時間かけ-10℃まで昇温し、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製することで、表題化合物 (1.2 g) を収率28%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.15 (1H, m), 3.84-3.56 (1H, m), 2.01-1.92 (2H, m), 1.86-1.70 (3H, m), 1.64-1.52 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.40-1.18 (5H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.04 (9H, s).

[0413] (2) tert-ブチル ((S) - 1 - (シス-4 - (2-ブromo-4-シアノベンゾイル) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0414]

[化88]

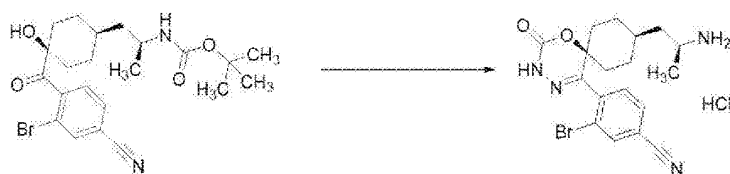


[0415] (1) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(2-ブromo-4-シアノベンゾイル)-4-(トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメートと上記と同様の方法で得られた同化合物(合計1.4g)のTHF(2.7ml)溶液に酢酸(0.42ml)、1M TBAF-THF溶液(3.7ml)を室温に加え15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製することで、表題化合物(1.1g)を収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.30-4.17 (1H, m), 3.84-3.67 (1H, m), 2.66 (1H, s), 1.93-1.74 (5H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.50-1.22 (5H, m), 1.43 (9H, s), 1.10 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

[0416] (3) 4-(シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-5-イル)-3-ブロモベンゾニトリル 塩酸塩

[0417] [化89]



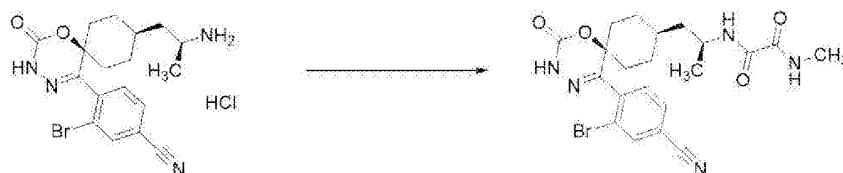
[0418] (2) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(2-ブromo-

モ-4-シアノベンゾイル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート(1.1g)のTHF(11ml)溶液に室温でDBU(0.052ml)、CDI(0.55g)を加え1時間攪拌した。ヒドラジーン水和物を加え30分間攪拌後、10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン、酢酸エチル/メタノール)で精製した。得られた固体に室温でTHF(6.5ml)、6M塩酸(3.2ml)を加え終日攪拌後、50℃で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、THF(2ml)で2回共沸することで表題化合物(0.61g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90-7.72 (3H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.27-3.13 (1H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 1.62-1.17 (9H, m), 1.13 (3H, d, J = 5.4 Hz).

[0419] (4) N¹-((S)-1-(シス-5-(2-ブロモ-4-シアノフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド

[0420] [化90]



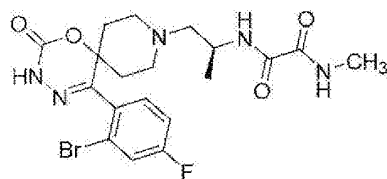
[0421] (3) で得られた4-(シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-エン-5-イル)-3-ブロモベンズニトリル塩酸塩(0.57g)のDMF(8.4ml)溶液に室温で2-メチルアミノ-2-オキソ酢酸(0.24g)、HOAt(0.33g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0ml)を加えた。ここにWSC(0.47g)を加え、室温で終日攪拌した。水、飽和重曹水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを

加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。トルエン（10 ml）で2回共沸し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン）、次いで逆相シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：アセトニトリル／水）で精製した。得られた固体を酢酸エチル（8.4 ml）／イソプロピルエーテル（8.4 ml）中50℃で再結晶し、室温で終日攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、得られた固体を氷冷した酢酸エチル：イソプロピルエーテル＝1：1の混合溶媒（1 ml）を用いて3回洗浄し、50℃で4時間減圧乾燥することで表題化合物（0.30 g）を収率57%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.44–7.39 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18–7.14 (1H, m), 4.08–4.00 (1H, m), 2.89 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.34–2.28 (2H, m), 1.79–1.72 (1H, m), 1.60–1.51 (2H, m), 1.50–1.31 (5H, m), 1.30–1.21 (1H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0422] [製造例3] : (S)-N¹-(1-(5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド（実施例179）の合成

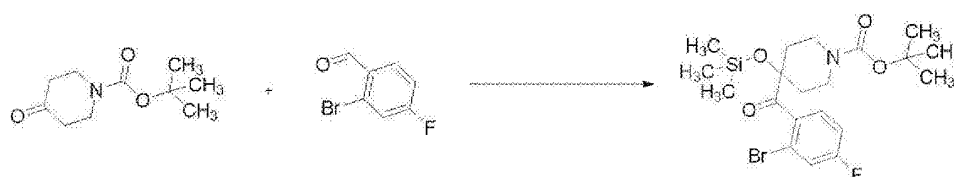
[0423] [化91]



[0424] (1) tert-ブチル 4-(2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル)-4-((トリメチルシリル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

[0425]

[化92]



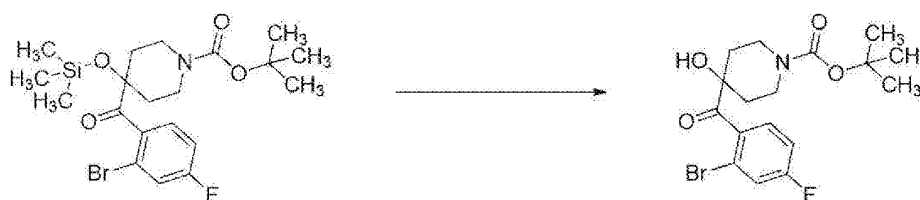
[0426] 2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (1.2 ml) と DMAP (0.015 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド (1.5 ml) を加え、3時間攪拌した。反応液を濃縮後、THF (18 ml) を加え、 -78°C に冷却した。1.1 M LiHMDS-*n*-ヘキサン溶液 (10 ml) を加え、30分間攪拌した。tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (2 g) の THF (9 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。2 M 塩酸 (12 ml) を加え、室温で終日攪拌した。反応液を氷冷し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (12.5 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。水、酢酸エチルを加え、抽出した。水層に酢酸エチルを加え再抽出し、合わせた有機層に硫酸マグネシウムを加え乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 15/85 ~ 35/65) で精製することで、表題化合物 (1.8 g) を収率34%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.74 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz), 7.38 (1H, td, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 3.66 (2H, dt, $J = 13.9, 4.0$ Hz), 3.24-3.14 (2H, m), 1.92-1.83 (2H, m), 1.82-1.75 (2H, m), 1.38 (9H, s), 0.06 (9H, s).

[0427] (2) tert-ブチル 4-(2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

[0428]

[化93]

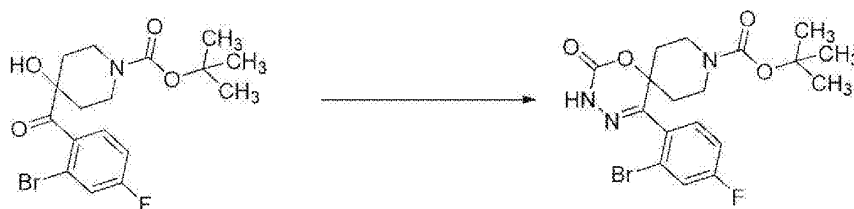


- [0429] (1) で得られたtert-ブチル 4- (2-ブromo-4-フルオロベンゾイル) -4- ((トリメチルシリル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g) のTHF (8.8 ml) 溶液に室温で1M TBAF-THF溶液 (1.9 ml) を加え、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=20/80~40/60) で精製することで、表題化合物 (0.74 g) を収率92%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 2.4 Hz), 5.70 (1H, s), 3.84-3.73 (2H, m), 3.15-2.92 (2H, m), 1.81-1.66 (4H, m), 1.40 (9H, s).

- [0430] (3) tert-ブチル 5- (2-ブromo-4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1-オキサ-3, 4, 9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカ-4-エン-9-カルボキシレート

[0431] [化94]



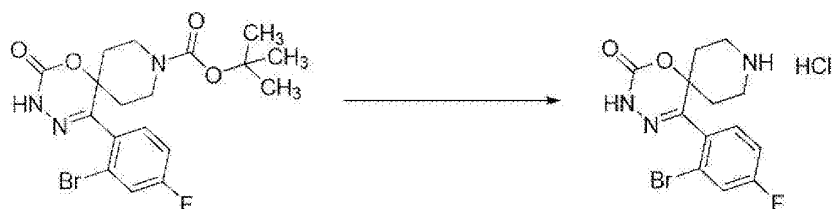
- [0432] (2) で得られたtert-ブチル 4- (2-ブromo-4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (0.74 g) のTHF (6.9 ml) 溶液に室温でDBU (0.026 ml)、CDI (0.42 g) を加え1時間攪拌した。ヒドラジン-水和物 (0.25 ml)

を加え1時間攪拌後、1 M 塩酸、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え再抽出し、合わせた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣に室温でTHF (7.3 ml)、6 M 塩酸 (3.7 ml) を加え20時間攪拌した。4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 ml) を加え中和後、 Boc_2O (0.44 ml) を加え1時間攪拌した。酢酸エチルを加え抽出後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝30／70～50／50）で精製することで、表題化合物 (0.60 g) を収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.35 (1H, s), 7.76 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz), 7.36 (1H, td, $J = 8.5, 2.6$ Hz), 3.90-3.78 (2H, m), 3.10-2.91 (2H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 1.59-1.46 (2H, m), 1.35 (9H, s).

[0433] (4) 5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-オキサー3,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン 塩酸塩

[0434] [化95]



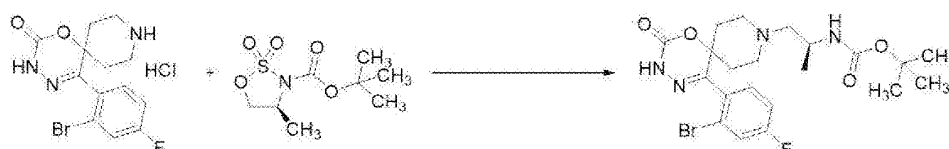
[0435] (3) で得られたtert-ブチル 5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-オキサー3,4,9-トリアザスピロ[5,5]ウンデカ-4-エン-9-カルボキシレート (0.60 g) に4 M 塩化水素-CPE溶液 (5.6 ml) を室温で加え、3時間攪拌した。得られた反応液を減圧濃縮し、表題化合物 (0.53 g) を収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.48 (1H, s), 8.87-8.70 (1H, m), 8.56-8.40 (1H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz), 7.44 (1H, td, $J = 8.5, 2.6$ Hz), 3.28-3.20 (2H, m), 3.11-2.99 (2H, m),

2.36-2.26 (2H, m), 1.99-1.85 (2H, m).

[0436] (5) tert-ブチル (S) - (1 - (5 - (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1-オキサ-3, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-エン-9-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0437] [化96]



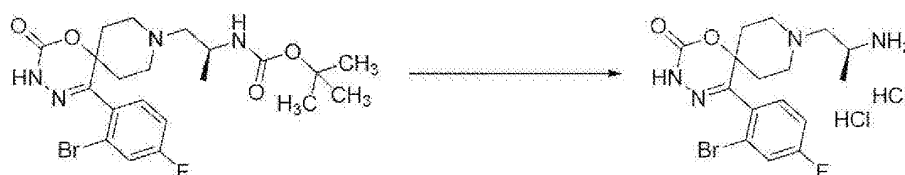
[0438] (4) で得られた 5 - (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 1-オキサ-3, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-エン-2-オン塩酸塩 (0. 53 g) のメタノール (5. 3 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0. 89 ml)、tert-ブチル (S) - 4-メチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシド (0. 36 g) を加え 5 時間攪拌した。メタノールを留去し、THF (5. 3 ml)、水 (5. 3 ml)、硫酸水素カリウム (0. 52 g) を加え室温で 2 日間攪拌した。飽和重曹水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 67 / 33) で精製することで、表題化合物 (0. 57 g) を収率 84 % で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.24 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 6.45-6.38 (1H, m), 3.64-3.51 (1H, m), 2.81-2.71 (1H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 2.35-2.24 (1H, m), 2.24-2.01 (5H, m), 1.68-1.44 (2H, m), 1.28 (9H, s), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0439] (6) (S) - 9 - (2-アミノプロピル) - 5 - (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 1-オキサ-3, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-エン-2-オン 2 塩酸塩

[0440]

[化97]

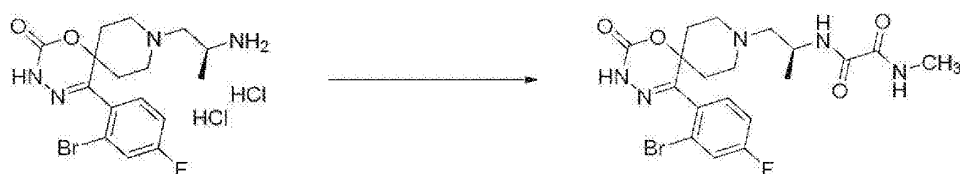


[0441] (5) で得られたtert-ブチル (S) - (1 - (5 - (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1-オキサ-3, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-エン-9-イル) プロパン-2-イル) カルバメート (0. 12 g) に4 M 塩化水素-C P M E 溶液 (1. 1 m l) を室温で加え、3時間攪拌した。得られた反応液を減圧濃縮し、表題化合物 (0. 13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.59-11.30 (1H, m), 10.86-10.59 (1H, m), 8.46-8.13 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz), 7.41 (1H, td, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 3.90-3.53 (5H, m), 3.49-3.30 (1H, m), 2.44-2.10 (4H, m), 1.68-1.42 (2H, m), 1.31-1.13 (3H, m).

[0442] (7) (S) - N^1 - (1 - (5 - (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1-オキサ-3, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-エン-9-イル) プロパン-2-イル) - N^2 - メチルシュウ酸アミド

[0443] [化98]



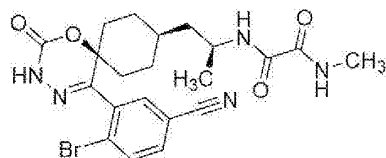
[0444] (6) で得られた (S) - 9 - (2-アミノプロピル) - 5 - (2-ブロモ-4-フルオロフェニル) - 1-オキサ-3, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-エン-2-オン 2塩酸塩 (0. 04 g) のアセトニトリル (0. 34 m l) 溶液に室温で2-メチルアミノ-2-オキソ酢酸 (0. 014 g)、HOAt (0. 018 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 059 m l) を加えた。ここにWSC (0. 026 g) を

加え、室温で3時間攪拌した。飽和重曹水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で精製することで表題化合物（0.029 g）を収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.25 (1H, s), 8.63 (1H, q, $J = 4.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 5.8$ Hz), 7.36 (1H, td, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 3.96–3.89 (1H, m), 2.72–2.60 (2H, m), 2.64 (3H, d, $J = 4.7$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 12.5, 8.3$ Hz), 2.33–2.19 (3H, m), 2.10–2.02 (2H, m), 1.64–1.48 (2H, m), 1.04 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

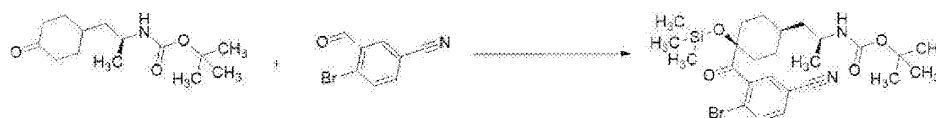
[0445] [製造例4] : N^1 -((S) -1-(シス-5-(2-ブromo-5-シアノフェニル)-2-オキソ-1-オキサー-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)- N^2 -メチルシュウ酸アミド（実施例198）の合成

[0446] [化99]



[0447] (1) tert-ブチル ((S) -1-(シス-4-(2-ブromo-5-シアノベンゾイル)-4-(トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0448] [化100]



[0449] 4-ブromo-3-ホルミルベンズニトリル (54 g)、リチウムクロライド (1.1 g) のTHF (350 ml) 溶液に水冷下トリメチルシリルシアニド (34 ml) を加え1時間攪拌した。-78℃に冷却し、1.1 M L

i H M D S - n - ヘキサン溶液 (225 ml) を加え 2 時間攪拌した。-60℃に昇温し、[製造例1] の (9) で得られた tert-ブチル (S)-1-(4-オキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート (50 g) の THF (100 ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。酢酸 (15 ml) を加え -20℃まで昇温し、水 (250 ml) を加えた。室温で 10 分間攪拌後、水 (250 ml)、トルエン (500 ml) を加え抽出した。有機層を水 (500 ml) で 3 回、20% 食塩水 (500 ml) で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、室温下減圧濃縮することで少量トルエンを含む、表題化合物 (150 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.01-7.98 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89-7.85 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.62-3.48 (1H, m), 2.01-1.91 (2H, m), 1.77-1.50 (4H, m), 1.40-1.07 (5H, m), 1.36 (9H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.00 (9H, s).

[0450] (2) tert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(2-ブロモ-5-シアノベンゾイル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0451] [化101]



[0452] (1) で得られた tert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(2-ブロモ-5-シアノベンゾイル)-4-(トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート (150 g) に室温で THF (310 ml)、酢酸 (14 ml)、1 M TBAF-THF 溶液 (230 ml) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。水 (500 ml)、トルエン (500 ml) を加え抽出し、得られた有機層を 5% 重曹水 (500 ml)、水 (500 ml)、飽和食塩水 (500 ml) で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。メタノール (150 ml)

1)を加え再度減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール(270ml)、水(90ml)を加え二日間攪拌した。氷冷下、更に終日攪拌し、得られた固体をろ過した。氷冷したメタノール(68ml)および水(22ml)の混合溶媒で固体を洗浄した。60℃で3時間、室温で終日減圧乾燥し、表題化合物(52g)を収率58%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.92-7.88 (2H, m), 7.83-7.79 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.28 (1H, s), 3.64-3.48 (1H, m), 1.88-1.78 (2H, m), 1.71-1.09 (9H, m), 1.38 (9H, s), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0453] (3) 3-(シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-5-イル)-4-ブロモベンゾニトリル

[0454] [化102]



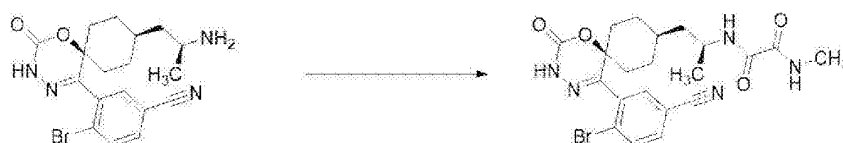
[0455] (2)で得られたtert-ブチル((S)-1-(シス-4-(2-ブロモ-5-シアノベンゾイル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート(48g)のTHF(240ml)溶液に、室温でDBU(2.4ml)、CDI(25g)を加え1時間攪拌した。ヒドラジン-水和物(10ml)を加え、30分間攪拌した。水(240ml)、酢酸エチル(240ml)を加え抽出した。得られた有機層を10%クエン酸水溶液(240ml)、水(240ml)、20%食塩水(240ml)で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(530ml)を加え室温で1時間攪拌した。固体をろ去し、減圧濃縮した。濃縮物に室温でTHF(240ml)、6M塩酸(120ml)を加え50℃で5時間攪拌した。室温まで徐冷し、水(242ml)、8M水酸化ナトリウム水溶液(91ml)を加え5分間攪拌した。THF(120ml)、トルエン(240ml)を加え抽出

した。水層にTHF（96 ml）、トルエン（120 ml）を加え再抽出した。合わせた有機層を20%食塩水（240 ml）で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。酢酸エチル（144 ml）を加え再度減圧濃縮した。得られた残渣に室温で酢酸エチル（54 ml）を加え、終日攪拌した。得られた固体をろ過し、氷冷した酢酸エチル（36 ml）で洗浄した。60℃で3時間、室温で終日減圧乾燥することで表題化合物（32 g）を収率89%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.29 (1H, br s), 8.04-7.96 (2H, m), 7.91-7.84 (1H, m), 2.87-2.75 (1H, m), 2.19-2.05 (2H, m), 1.80-1.03 (11H, m), 0.92 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0456] (4) N¹-((S)-1-(シス-5-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド

[0457] [化103]

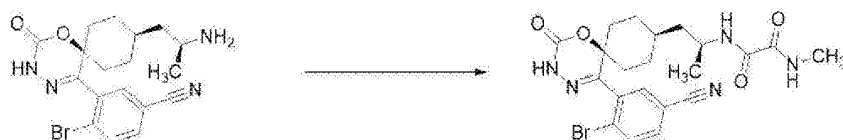


[0458] (3)と同様の方法で得られた3-(シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-5-イル)-4-ブロモベンゾニトリル(0.02 g)のDMF(0.5 ml)溶液に室温で2-メチルアミノ-2-オキソ酢酸(0.008 g)、HOAt(0.007 g)、WSC(0.014 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026 ml)を加え、終日攪拌した。水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え再抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムをろ去し、減圧濃縮した。薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することで、表題化合物(0.021 g)を収率87%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.29 (1H, s), 8.65–8.59 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 3.98–3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.16–2.04 (2H, m), 1.69–1.59 (1H, m), 1.59–1.13 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0459] (5) N¹-((S)-1-(シス-5-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミドの結晶

[0460] [化104]

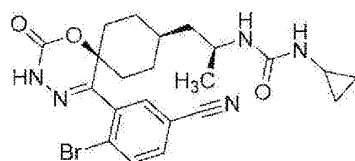


[0461] 窒素雰囲気下、(3)と同様の方法で得られた3-(シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-5-イル)-4-ブロモベンズニトリル(42 g)、2-メチルアミノ-2-オキソ酢酸(13 g)、WSC(24 g)のDMF(210 ml)溶液に室温でHOAt(7.1 g)を加え、1時間攪拌した。5%重曹水(420 ml)、酢酸エチル(420 ml)を加え抽出した。水層に酢酸エチル(210 ml)を加え再抽出し、合わせた有機層を5%重曹水(210 ml)、水(210 ml×2)、飽和食塩水(210 ml)で洗浄した。硫酸ナトリウム、活性炭(1.3 g)を加え、1.5時間攪拌後、固体をろ去した。得られた溶液を減圧濃縮し、得られたアモルファス状の固体にDMF(115 ml)を加えた。得られた溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルを留去後、取得した溶液を除塵ろ過した。DMF(139 ml)で洗浄し、得られたDMF溶液に室温で水(150 ml)を加えた。固体の析出を確認後、水(612 ml)を滴下し、得られた懸濁液を室温で5日間攪拌した。懸濁液を50℃に加熱し一晩攪拌後、室温まで冷却した。懸

濁液をろ過し、水を用いて洗浄した。得られた湿晶を一晩風乾し、60℃で3時間減圧乾燥することで表題化合物(45g)を得た。

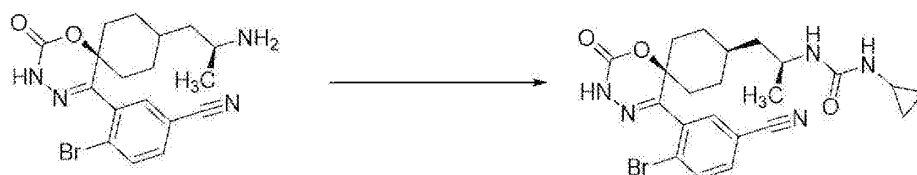
[0462] [製造例5] : 1-((S)-1-(シス-5-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-3-シクロプロピルウレア(実施例222)の合成

[0463] [化105]



[0464] (1) 1-((S)-1-(シス-5-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-3-シクロプロピルウレア

[0465] [化106]



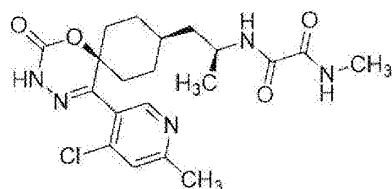
[0466] [製造例4]の(3)と同様の方法で得られた3-(シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-5-イル)-4-ブロモベンズニトリル(0.020g)のTHF(0.4ml)溶液に室温でシクロプロピルイソシアネート(0.005ml)を加え、3時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え再抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することで表題化合物(0.019g)を収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.30 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.99 (1

H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.72–3.61 (1H, m), 2.40–2.31 (1H, m), 2.19–2.07 (2H, m), 1.70–1.57 (1H, m), 1.56–1.06 (8H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.56–0.46 (2H, m), 0.31–0.22 (2H, m).

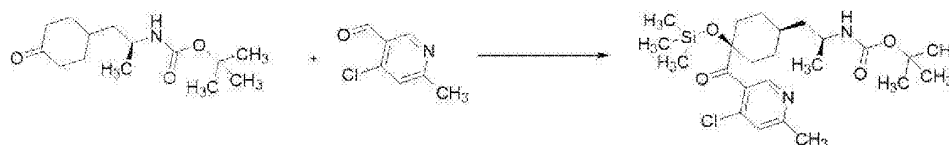
[0467] [製造例6] : N¹-((S)-1-(シス-5-(4-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド(実施例230)の合成

[0468] [化107]



[0469] (1) tert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(4-クロロ-6-メチルニコチノイル)-4-(トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0470] [化108]



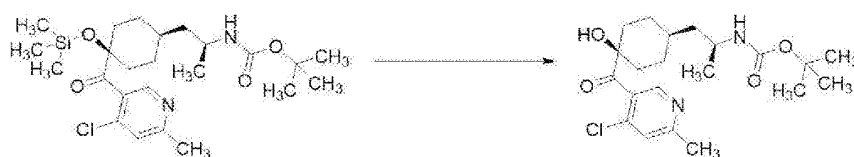
[0471] 4-クロロ-6-メチルニコチンアルデヒド(0.55g)とリチウムクロライド(0.015g)の混合物にトリメチルシリルシアニド(0.55ml)を加え室温で10分間攪拌した。THF(7ml)を加え-78℃に冷却し、1M NaHMDS-THF溶液(1.9ml)を加え5分間攪拌した。[製造例1]の(9)と同様の方法で得られたtert-ブチル((S)-1-(4-オキソシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート(0.7g)を加え、30分間攪拌後、1時間かけ0℃まで昇温し、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた

有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製することで、表題化合物（1.1 g）を収率83%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.58 (1H, s), 7.25 (1H, s), 4.32-4.15 (1H, m), 3.84-3.65 (1H, m), 2.57 (3H, s), 1.99-1.88 (2H, m), 1.83-1.68 (3H, m), 1.66-1.55 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.41-1.21 (5H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.06 (9H, s).

[0472] (2) tert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(4-クロロ-6-メチルニコチノイル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0473] [化109]



[0474] (1) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(4-クロロ-6-メチルニコチノイル)-4-(トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート (1.1 g) のTHF (2.2 ml) 溶液に酢酸 (0.39 ml)、1M TBAF-THF溶液 (3.4 ml) を室温で加え15分間攪拌し、終日静置した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製することで、表題化合物 (0.80 g) を収率86%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.39 (1H, s), 7.26 (1H, s), 4.29-4.16 (1H, m), 3.83-3.65 (1H, m), 2.93 (1H, s), 2.58 (3H, s), 1.87-1.73 (5H, m), 1.67-1.59 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.41-1.22 (5H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz)

).

[0475] (3) シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-5-(4-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ [5.5] ウンデカ-4-エン-2-オン 2塩酸塩

[0476] [化110]



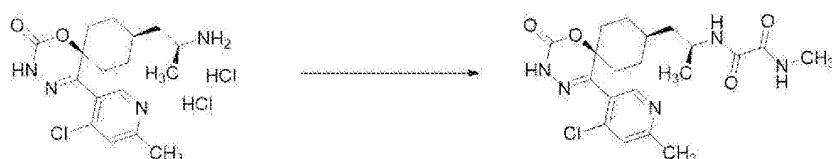
[0477] (2) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(シス-4-(4-クロロ-6-メチルニコチノイル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート (0.8 g) のTHF (8 ml) 溶液に室温でDBU (0.044 ml)、CDI (0.47 g) を加え1時間攪拌した。ヒドラジン-水和物 (0.19 ml) を加え1時間攪拌後、10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製した。得られた固体に室温でTHF (9.0 ml)、6M 塩酸 (4.5 ml) を加え終日攪拌後、50℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、THF (10 ml) で2回共沸することで表題化合物 (0.98 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.40 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.08-7.97 (3H, m), 7.81 (1H, s), 3.25-3.14 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.18-2.08 (2H, m), 1.62-1.19 (9H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0478] (4) N¹-((S)-1-(シス-5-(4-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ [5.5] ウンデカ-4-エン-9-イル) プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド

[0479]

[化111]



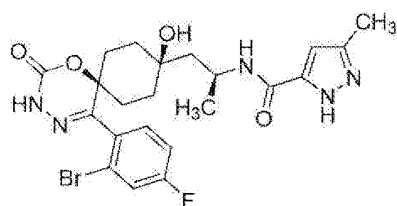
[0480] (3) で得られたシス-9-((S)-2-アミノプロピル)-5-(4-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン 2塩酸塩(0.1 g)のDMF(1.5 ml)溶液に室温で2-メチルアミノ-2-オキソ酢酸(0.045 g)、HOAt(0.062 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.23 ml)を加えた。ここにWSC(0.087 g)を加え、室温で15分間攪拌し、終日静置した。水、飽和重曹水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。トルエン(5 ml)で共沸し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製することで表題化合物(0.067 g)を収率71%で得た。

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ: 11.28(1H, s), 8.62(1H, q, J = 4.8 Hz), 8.48(1H, s), 8.41(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58(1H, s), 3.98-3.83(1H, m), 2.64(3H, d, J = 4.8 Hz), 2.51(3H, s), 2.15-2.02(2H, m), 1.71-1.59(1H, m), 1.57-1.15(8H, m), 1.05(3H, d, J = 6.5 Hz).

[0481] [製造例7]: N-((S)-1-(シス-5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド(実施例320)の合成

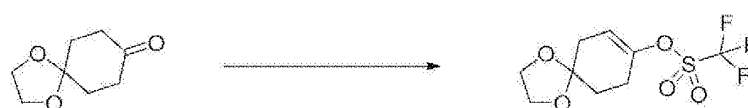
[0482]

[化112]



[0483] (1) 1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホネート

[0484] [化113]



[0485] 1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-オン (5 g) の THF (50 ml) 溶液を -78°C に冷却し、1.1 M LiHMDS-*n*-ヘキサン溶液 (31 ml) を加え 10 分間攪拌した。0 $^{\circ}\text{C}$ に昇温し 20 分間攪拌した後、 -78°C に冷却し、コミンズ試薬 (14 g) を加えた。30 分間攪拌後、0 $^{\circ}\text{C}$ に昇温し更に 1.5 時間攪拌した。飽和重曹水、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン) で精製することで、表題化合物 (7.5 g) を収率 81% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 5.69-5.65 (1H, m), 4.00 (4H, t, $J = 2.4$ Hz), 2.54 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.41 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 1.91 (2H, t, $J = 6.7$ Hz).

[0486] (2) (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル メタンスルホネート

[0487] [化114]



[0488] tert-ブチル (S) - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) カルバメート (10 g) のTHF (100 ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (16 ml) を加えた。0℃に冷却し、メタンスルホン酸無水物 (11 g) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製することで、表題化合物 (13.7 g) を収率95%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.68-4.49 (1H, m), 4.28-4.19 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J = 9.7, 4.3 Hz), 4.04-3.88 (1H, m), 3.04 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.24 (3H, d, J = 7.0 Hz).

[0489] (3) tert-ブチル (S) - (1 - (1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0490] [化115]



[0491] (1) で得られた 1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホネート (5 g) のDMA (100 ml) 溶液に室温で (2) で得られた (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル メタンスルホネート (7.9 g)、ヨウ化ニッケル (II) (0.093 ml)、2, 2': 6', 2''-テルピリジン (0.61 g)、マンガン (2.9 g)、ヨウ化ナトリウム (1.3 g) を加え、80℃で1.5時間攪拌した。室温にて水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製することで、表題化合物 (1.9 g) を収率37%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.34 (1H, s), 4.40-4.21 (1H, m), 3.97 (4H, s), 3.8

8-3.71 (1H, m), 2.30-1.98 (6H, m), 1.75 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.10 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

[0492] (4) tert-ブチル (S) - (1 - (4 - オキソシクロヘキサー 1 - エン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート

[0493] [化116]

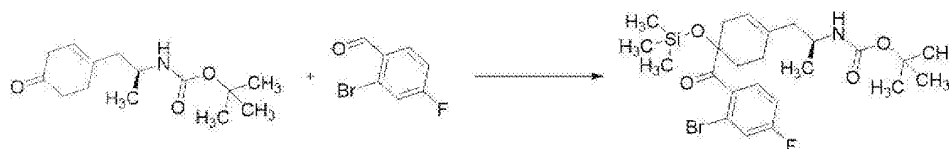


[0494] (3) で得られた tert-ブチル (S) - (1 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカー 7 - エン - 8 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (0.5 g) の水 (2 ml) 溶液に室温で酢酸 (8 ml) を加え 15 分間攪拌し、終日静置した。反応液を減圧濃縮し、トルエン (2 ml) で 3 回共沸し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン) で精製することで、表題化合物 (0.37 g) を収率 87% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.49 (1H, s), 4.37-4.22 (1H, m), 3.91-3.76 (1H, m), 2.85 (2H, s), 2.60-2.30 (4H, m), 2.22-2.09 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

[0495] (5) tert-ブチル ((2S) - 1 - (4 - (2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル) - 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) シクロヘキサー 1 - エン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート

[0496] [化117]



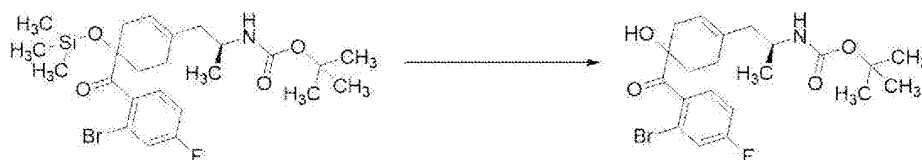
[0497] 2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (0.16 g) とリチウムクロライド (0.003 g) に室温でトリメチルシアニド (0.12 ml) を加え、10分間攪拌した。THF (1.5 ml) を加え、 -78°C に冷却し、1M NaHMDS-THF 溶液 (0.77 ml) を加え 5 分間攪拌した。

。(4) で得られたtert-ブチル (S) - (1 - (4 - オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) プロパン-2-イル) カルバメート (0.15 g) を反応液に加え、30分間攪拌した。1時間かけて0℃まで昇温し、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製することで、表題化合物 (0.22 g) を収率66%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (0.3H, dd, J = 8.6, 6.5 Hz), 7.56 (0.7H, dd, J = 8.1, 6.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.4 Hz), 5.36 (1H, s), 4.37-4.21 (1H, m), 3.88-3.74 (1H, m), 2.81-2.67 (1H, m), 2.34-1.92 (7H, m), 1.45 (3H, s), 1.43 (6H, s), 1.14 (2.1H, d, J = 6.5 Hz), 1.12 (0.9H, d, J = 6.5 Hz), 0.01 (6.3H, s), 0.00 (2.7H, s).

[0498] (6) tert-ブチル ((2S) - 1 - (4 - (2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル) - 4-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0499] [化118]



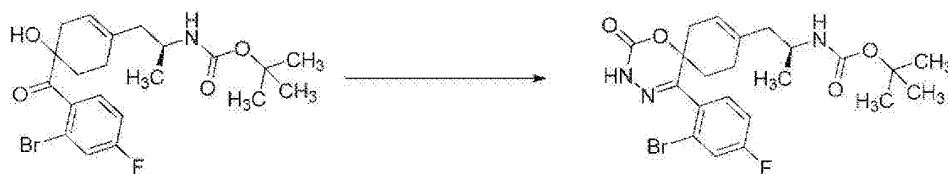
[0500] (5) で得られたtert-ブチル ((2S) - 1 - (4 - (2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル) - 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) シクロヘキサ-1-エン-1-イル) プロパン-2-イル) カルバメート (0.22 g) のTHF (0.41 ml) 溶液に室温で酢酸 (0.067 ml)、1M TBFA-THF溶液 (0.59 ml) を加え15分間攪拌し、室温で終日静置した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し

、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製することで、表題化合物（0.17 g）を収率66%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.50-7.41 (0.3H, m), 7.40-7.29 (1.7H, m), 7.12-6.96 (1H, m), 5.43-5.35 (1H, m), 4.37-4.18 (1H, m), 4.01 (0.3H, s), 3.90-3.73 (1H, m), 3.10 (0.7H, s), 2.82-2.50 (1H, m), 2.30-1.88 (7H, m), 1.39-1.38 (2.7H, s), 1.37-1.35 (6.3H, s), 1.14 (0.9H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.12 (2.1H, d, *J* = 6.5 Hz).

[0501] (7) tert-ブチル ((2*S*)-1-(5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4,8-ジエン-9-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0502] [化119]



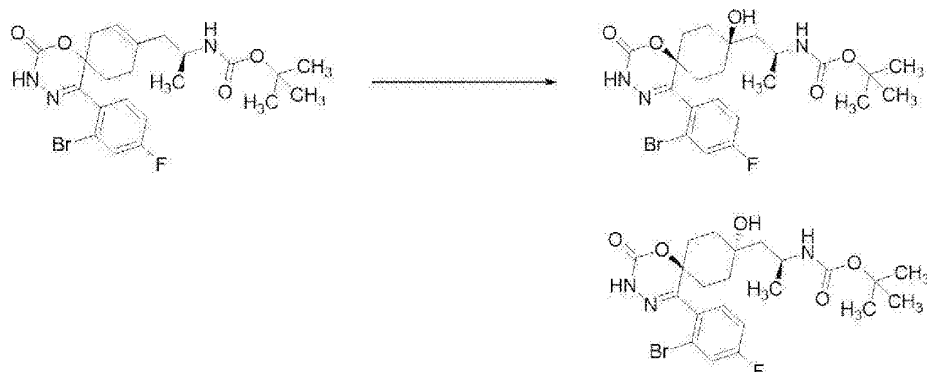
[0503] (6) で得られた tert-ブチル ((2*S*)-1-(4-(2-ブロモ-4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (0.17 g) の THF (1.7 ml) 溶液に室温で DBU (0.009 ml)、CDI (0.093 g) を加え30分間攪拌した。ヒドラジン-水和物 (0.037 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製した。得られた固体に室温で THF (1.5 ml)、6M 塩酸 (0.73 ml) を加え15分間攪拌し、終日静置した。50℃で1.5時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。THF (2 ml) で2回共沸し、得られた固体に室温で飽和重曹水 (0.65 ml)、THF (1.3

ml)、水(0.65ml)、 Boc_2O (0.19ml)を加え終日攪拌した。水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/*n*-ヘキサン)で精製することで、表題化合物(0.12g)を収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (1H, s), 7.44–7.39 (1H, m), 7.24–7.16 (1H, m), 7.13–7.02 (1H, m), 5.31–5.18 (1H, m), 4.40–4.14 (1H, m), 3.86–3.67 (1H, m), 2.71–2.60 (1H, m), 2.44–2.08 (4H, m), 2.07–1.91 (2H, m), 1.78–1.66 (1H, m), 1.43 (2.7H, s), 1.32 (6.3H, s), 1.12 (0.9H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.07 (2.1H, d, $J = 7.0$ Hz).

[0504] (8) tert-ブチル ((S)-1-(シス-5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(シス異性体), 及びtert-ブチル ((S)-1-(トランス-5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(トランス異性体)

[0505] [化120]



[0506] (7) で得られたtert-ブチル ((2S)-1-(5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ

[5.5] ウンデカ-4,8-ジエン-9-イル) プロパン-2-イル) カルバメート (0.12 g) の THF (1.8 ml) 溶液に室温でコバルト (II) アセチルアセトン (0.063 g)、フェニルシラン (0.30 ml) を加え、酸素雰囲気下終日攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、酢酸エチルを加え抽出した。水層に酢酸エチルを加え2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製することで、表題化合物のシス異性体 (0.047 g) を収率27%で、表題化合物のトランス異性体 (0.060 g) を収率30%で得た。

(シス異性体)

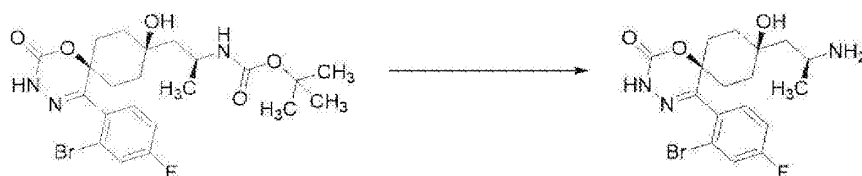
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.22-8.08 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 7.11 (1H, td, J = 8.1, 2.5 Hz), 4.63 (1H, d, J = 6.5 Hz), 3.81-3.67 (1H, m), 2.32-2.22 (2H, m), 2.19 (1H, s), 2.00-1.84 (3H, m), 1.84-1.48 (5H, m), 1.42 (9H, s), 1.15 (3H, d, J = 6.5 Hz).

(トランス異性体)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.28-7.22 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.59-4.44 (1H, m), 3.99-3.81 (1H, m), 3.81-3.66 (1H, m), 2.19 (1H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 2.03-1.89 (2H, m), 1.85-1.73 (2H, m), 1.73-1.50 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz).

[0507] (9) シス-9-((S)-2-アミノプロピル)-5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン

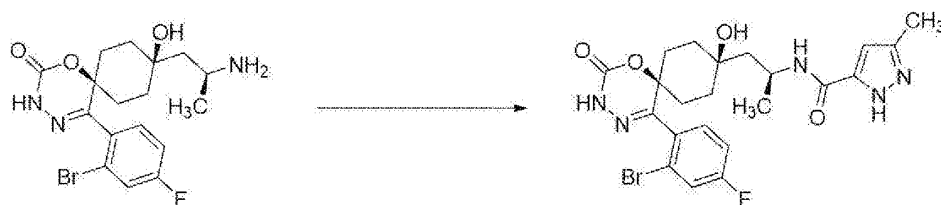
[0508] [化121]



[0509] (8) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(シス-5-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)カルバメート (0.039 g) のクロロホルム (0.39 ml) 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (0.39 ml) を加え30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (InertSep (登録商標) SCX, 展開溶媒: メタノール/2M アンモニア-メタノール溶液) で精製することで、表題化合物 (0.030 g) を収率85%で得た。
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.30-11.21 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.9, 5.7 Hz), 7.40-7.32 (1H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.10-1.97 (2H, m), 1.81-1.27 (9H, m), 1.09-0.99 (2H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0510] (10) N-((S)-1-(シス-5-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド

[0511] [化122]



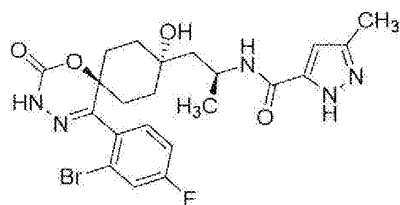
[0512] (9) で得られたシス-9-((S)-2-アミノプロピル)-5-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-2-オン (0.013 g) のDMF (0.2 ml) 溶液に室温で3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.005 g)、HOAt (0.006 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.017 ml) を加えた。ここにWSC (0.008 g) を加え、室温で15分間攪拌し、終日静置した。水、飽和重曹水、

酢酸エチルを加え抽出した。水層を酢酸エチルで2回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。トルエン（2 ml）で2回共沸し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン）、次いで逆相シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：アセトニトリル／水）で精製することで表題化合物（0.004 g）を収率26%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.81 (1H, s), 11.24 (1H, s), 7.90–7.79 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59–7.48 (1H, m), 7.39–7.26 (1H, m), 6.29 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.07–3.93 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.11–1.94 (2H, m), 1.78–1.28 (8H, m), 1.12 (3H, d, J = 5.9 Hz).

[0513] [製造例8] : N-((S)-1-(トランス-5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5,5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド（実施例322）の合成

[0514] [化123]



[0515] (1) トランス-9-((S)-2-アミノプロピル)-5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5,5]ウンデカ-4-エン-2-オン

[0516] [化124]



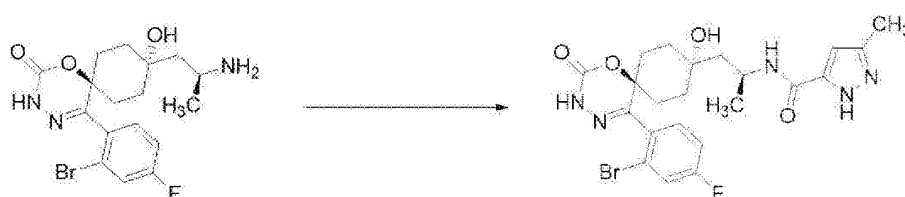
[0517] [製造例7] の(8) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(トランス

スー５－（２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－９－ヒドロキシ－２－オキソ－１－オキサ－３，４－ジアザスピロ〔５，５〕ウンデカ－４－エン－９－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．０５６ｇ）のクロロホルム（０．４４ｍｌ）溶液に室温でトリフルオロ酢酸（０．４４ｍｌ）を加え３０分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（InertSep（登録商標）ＳＣＸ，展開溶媒：メタノール／２Ｍアンモニア－メタノール溶液）で精製することで、表題化合物（０．０３６ｇ）を収率１００％で得た。

LC-MS(M+1): 414

[0518] (2) N－((S)－１－(トランス－５－(２－ブロモ－４－フルオロフェニル)－９－ヒドロキシ－２－オキソ－１－オキサ－３，４－ジアザスピロ〔５，５〕ウンデカ－４－エン－９－イル）プロパン－２－イル)－３－メチル－１H－ピラゾール－５－カルボキシアミド

[0519] [化125]



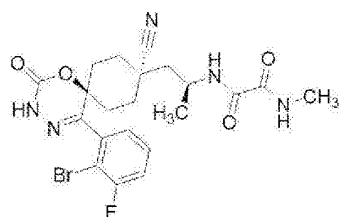
[0520] (1) で得られたトランス－９－((S)－２－アミノプロピル)－５－(２－ブロモ－４－フルオロフェニル)－９－ヒドロキシ－１－オキサ－３，４－ジアザスピロ〔５，５〕ウンデカ－４－エン－２－オン（０．０１６ｇ）のDMF（０．２４ｍｌ）溶液に室温で３－メチル－１H－ピラゾール－５－カルボン酸（０．００６ｇ）、HOAt（０．００７ｇ）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２０ｍｌ）を加えた。ここにWSC（０．０１０ｇ）を加え、室温で１５分間攪拌し、終日静置した。水、飽和重曹水、酢酸エチルを加え抽出した。水層を酢酸エチルで２回再抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。トルエン（２ｍｌ）で２回共沸し、得られた残

渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン）、次いで逆相シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：アセトニトリル／水）で精製することで表題化合物（0.007 g）を収率34%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.18 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 8.6, 8.1, 2.7 Hz), 6.31 (1H, s), 4.25-4.08 (1H, m), 4.21 (1H, s), 2.24 (3H, s), 1.97-1.82 (2H, m), 1.82-1.66 (3H, m), 1.66-1.34 (5H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).

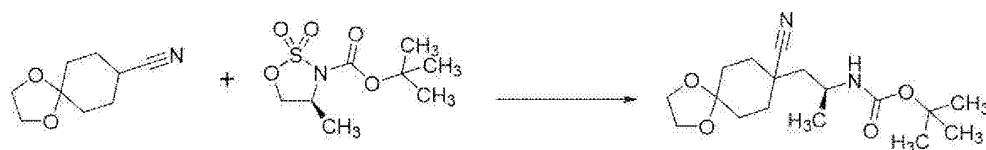
[0521] [製造例9] : N¹-((S)-1-(トランス-5-(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)-9-シアノ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド（実施例2-153）の合成

[0522] [化126]



[0523] (1) tert-ブチル (S)-1-(8-シアノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0524] [化127]



[0525] 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル（7.5 g）のTHF（75 ml）溶液を-78℃に冷却し、1.11 M LDA-THF／*n*-ヘキサン溶液（48.5 ml）を加え、1時間攪拌した。tert-ブチル (S)-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2,2-ジオキサイド（12.8 g）を加え、0℃に昇温

し1時間攪拌した。1 M 塩酸 (135 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。酢酸エチル、水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 25/75 ~ 55/45) で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物 (14.3 g) を収率98%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 6.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.87 (4H, s), 3.78-3.63 (1H, m), 2.06-1.44 (10H, m), 1.37 (9H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0526] (2) tert-ブチル (S) - (1 - (1-シアノ-4-オキソシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0527] [化128]

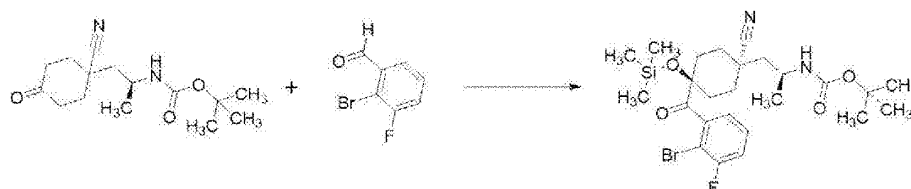


[0528] (1) で得られた tert-ブチル (S) - (1 - (8-シアノ-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イル) プロパン-2-イル) カルバメート (10.9 g) の THF (54.5 ml) 溶液に室温で6 M 塩酸 (28 ml) を加え、60℃で6時間攪拌した。室温で3日間静置後、10 M 水酸化ナトリウム水溶液 (16.8 ml) と BOC₂O (23.4 ml) を加え、2時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 30/70 ~ 65/35) で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物 (5.59 g) を収率59%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 6.84 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.83-3.67 (1H, m), 2.55-2.39 (2H, m), 2.36-2.10 (4H, m), 1.92-1.75 (3H, m), 1.65 (1H, dd, J = 14.3, 3.5 Hz), 1.38 (9H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0529] (3) tert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-ブロモ-3-フルオロベンゾイル)-1-シアノ-4-((トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0530] [化129]



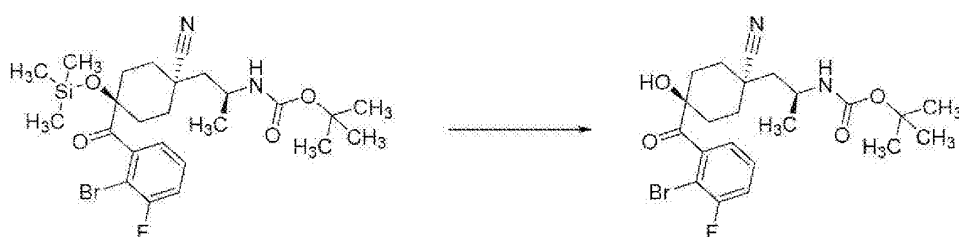
[0531] アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-3-フルオロベンズアルデヒド (0.38 g)、リチウムクロライド (0.008 g) の THF (0.8 ml) 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド (0.27 ml) を加え 30 分間攪拌した。THF (5.2 ml) を加えて 78℃ に冷却し 5 分間攪拌後、1.13 M LiHMDS-*n*-ヘキサン溶液 (1.6 ml) を加え 10 分間攪拌した。(2) で得られた tert-ブチル ((S)-1-(1-シアノ-4-オキソシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート (0.40 g) を加え、30 分間攪拌した。その後、1 時間かけて 0℃ まで昇温し、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 3/97 ~ 30/70) で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物 (0.62 g) を収率 78% で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.59-7.41 (2H, m), 7.39-7.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.82-3.67 (1H, m), 2.07-1.49 (10H, m), 1.37 (9H, s), 1.08 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.04 (9H, s).

[0532] (4) tert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-ブロモ-3-フルオロベンゾイル)-1-シアノ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0533]

[化130]

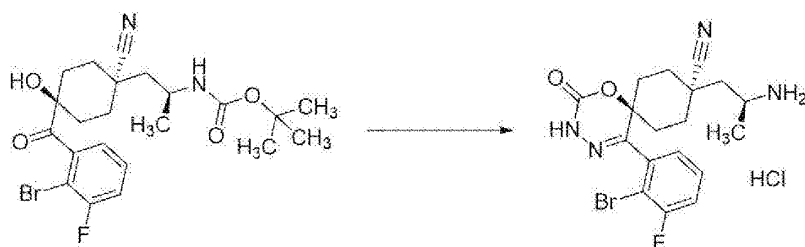


- [0534] (3) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-ブロモ-3-フルオロベンゾイル)-1-シアノ-4-(トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート (0.62 g) のTHF (3.1 ml) 溶液に室温で酢酸 (0.19 ml)、1 M TBAF-THF 溶液 (1.7 ml) を加え、2時間攪拌した。飽和重曹水、酢酸エチルを加え抽出後、有機層を硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=30/70~60/40) で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物 (0.25 g) を収率46%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.55-7.39 (2H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.53 (1H, s), 3.83-3.69 (1H, m), 2.02-1.49 (10H, m), 1.37 (9H, s), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).

- [0535] (5) トランス-9-((S)-2-アミノプロピル)-5-(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-エン-9-カルボニトリル 塩酸塩

[0536] [化131]



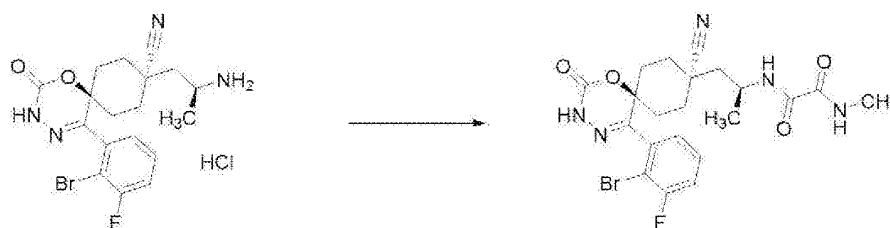
- [0537] (4) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-

ブロモ-3-フルオロベンゾイル)-1-シアノ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート(0.25g)のTHF(2.5ml)溶液に室温でCDI(0.13g)、DBU(0.012ml)を加え30分間攪拌した。ヒドラジン-水和物(0.069ml)を加え30分間攪拌後、10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加え乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=50/50~90/10)で精製し、減圧濃縮した。得られた固体にTHF(2.3ml)、6M塩酸(1.1ml)を加え50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、THFで共沸することで表題化合物(0.17g)を収率72%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.45 (1H, s), 7.93 (3H, br s), 7.62-7.50 (2H, m), 7.42-7.36 (1H, m), 3.44-3.34 (1H, m), 2.31-2.19 (2H, m), 2.03-1.81 (4H, m), 1.78-1.58 (4H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0538] (6) N¹-((S)-1-(トランス-5-(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)-9-シアノ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド

[0539] [化132]



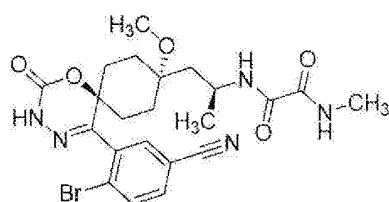
[0540] (5) で得られたトランス-9-((S)-2-アミノプロピル)-5-(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-カルボニトリル 塩酸塩(0.025g)のDMF(0.4ml)溶液に室温で2-メチルアミノ-2-オキソ酢酸(0.007g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(

0.048 ml)、HATU (0.025 g) を加え、1 時間攪拌した。反応液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトニトリル/水 = 5/95 ~ 70/30) で精製し、さらに薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製し、減圧濃縮することで表題化合物 (0.018 g) を収率 65% で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.39 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.63-8.57 (1H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 4.17-4.04 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.27-1.95 (4H, m), 1.81-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0541] [製造例 10]: N¹-((S)-1-(トランス-5-(2-ブromo-5-シアノフェニル)-9-メトキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド (実施例 2-123) の合成

[0542] [化133]



[0543] (1) 1-(8-メトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)プロパン-2-オン

[0544] [化134]



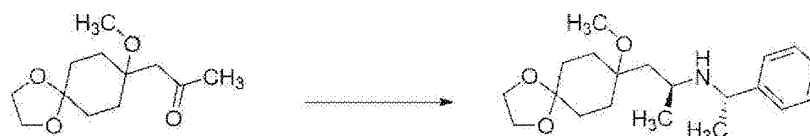
[0545] 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (5.0 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、室温で (2-オキソプロピル) ホスホン酸ジメチル (5.9 g)、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (23.5 ml) を加え、終日攪拌した。水 (20 ml) を加え、減圧濃縮することでメタノールを留去した。酢酸エチルを加え希釈後、飽和食塩水を加え洗浄

した。得られた有機層に硫酸ナトリウムを加え乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝20／80～50／50）で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物（2.1 g）を収率28％で取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.83 (4H, s), 3.15 (3H, s), 2.57 (2H, s), 2.11 (3H, s), 1.78-1.68 (2H, m), 1.66-1.41 (6H, m).

[0546] (2) (S)-1-(8-メトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-N-((S)-1-フェニルエチル)プロパン-2-アミン

[0547] [化135]



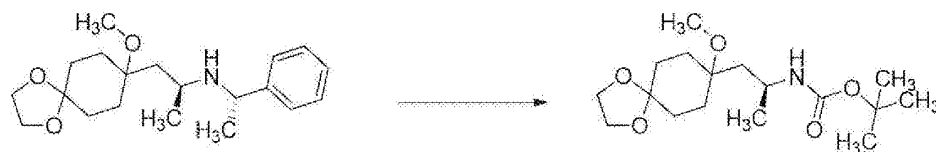
[0548] (1) で得られた 1-(8-メトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)プロパン-2-オン (2.1 g) の THF (31 ml) 溶液に室温で (S)-1-フェネチルアミン (1.3 ml)、酢酸 (0.52 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.6 g) を加え、3 時間攪拌した。氷冷下、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (11.3 ml)、水を加えた後、酢酸エチルを加え希釈した。得られた有機層に飽和食塩水を加え洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加え乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝0／25／75～0／100／0～5／95／0）で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物（1.4 g）を収率46％で取得した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.36-7.23 (4H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 3.82 (4H, s), 3.78 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.04 (3H, s), 2.66-2.56 (1H, m), 1.89-1.29 (11H, m), 1.24-1.10 (3H, m), 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz).

[0549] (3) tert-ブチル (S)-1-(8-メトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-N-((S)-1-フェニルエチル)プロパン-2-アミン

ピロ [4. 5] デカン-8-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0550] [化136]

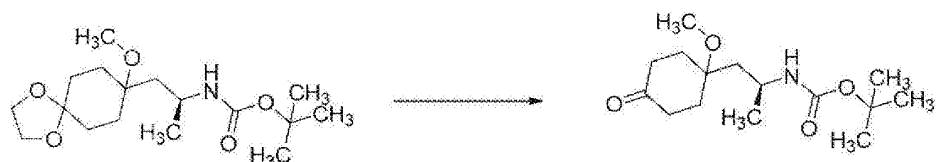


[0551] (2) で得られた (S) - 1 - (8-メトキシ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-イル) - N - ((S) - 1-フェニルエチル) プロパン-2-アミン (1. 4 g) の THF (14 ml) 溶液に室温で酢酸 (0. 48 ml)、20%水酸化パラジウム-活性炭素を加え、水素雰囲気下 (1 気圧) 終日攪拌した。反応液をセライトろ過し、THF (14 ml) で洗浄した。得られた THF 溶液に、室温で水 (4. 8 ml)、重炭酸ナトリウム (1. 1 g)、Boc₂O (1. 1 ml) を加え2時間攪拌した。酢酸エチルを加え希釈後、飽和食塩水を加え洗浄した。得られた有機層に硫酸ナトリウムを加え乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 15 / 85 ~ 50 / 50) で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物 (1. 0 g) を収率76%で取得した。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 6.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.83 (4H, s), 3.65-3.48 (1H, m), 3.02 (3H, s), 1.79-1.27 (10H, m), 1.36 (9H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0552] (4) tert-ブチル (S) - (1 - (1-メトキシ-4-オキソシクロヘキシル) プロパン-2-イル) カルバメート

[0553] [化137]



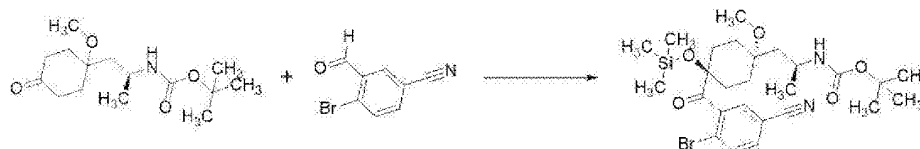
[0554] (3) で得られた tert-ブチル (S) - (1 - (8-メトキシ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-イル) プロパン-2-イル) カル

バメート (1.0 g) のアセトン (10 ml)、水 (4.2 ml) の混合溶媒の溶液に、室温で p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.16 g) を加え、60℃で6時間攪拌した。室温にて飽和重曹水 (5 ml) を加え、アセトンを留去した。酢酸エチルを加え抽出後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加え乾燥後、硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=20/80~55/45) で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物 (0.77 g) を収率85%で取得した。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.70-3.54 (1H, m), 3.14 (3H, s), 2.48-2.31 (2H, m), 2.11-1.92 (4H, m), 1.78-1.54 (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0555] (5) tert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-ブromo-5-シアノベンゾイル)-1-メトキシ-4-((トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0556] [化138]



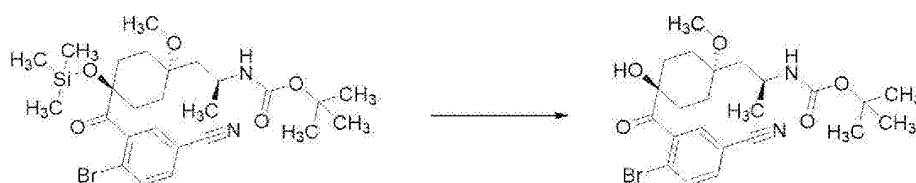
[0557] アルゴン雰囲気下、4-ブromo-3-ホルミルベンズニトリル (0.24 g)、リチウムクロライド (0.005 g) のTHF (0.5 ml) 溶液に、トリメチルシリルシアニド (0.16 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。THF (3.3 ml) を加え-78℃に冷却し5分間攪拌後、1.13 M LiHMDS-n-ヘキサン溶液 (1.0 ml) を加え10分間攪拌した。(4)で得られたtert-ブチル ((S)-1-(1-メトキシ-4-オキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート (0.25 g) を加え30分間攪拌し、その後、1時間かけて0℃まで昇温し、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカ

ゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝5／95～33／67）で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物（0.23g）を収率45%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.05-7.82 (3H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.67-3.51 (1H, m), 3.00 (3H, s), 2.01-1.31 (10H, m), 1.36 (9H, s), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.00-0.03 (9H, m).

[0558] (6) tert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-ブromo-5-シアノベンゾイル)-4-ヒドロキシ-1-メトキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート

[0559] [化139]



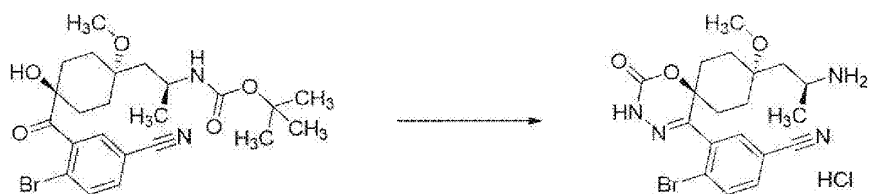
[0560] (5) で得られた tert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-ブromo-5-シアノベンゾイル)-1-メトキシ-4-((トリメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート (0.22g) の THF (2.2 ml) 溶液に、室温で酢酸 (0.067 ml)、1 M TBAF-THF 溶液 (0.58 ml) を加え 2 時間攪拌した。飽和重曹水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝30／70～60／40）で精製し、減圧濃縮することで、表題化合物（0.15g）を収率78%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.93-7.88 (2H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.31 (1H, s), 3.69-3.56 (1H, m), 3.04 (3H, s), 1.97-1.31 (10H, m), 1.36 (9H, s), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0561] (7) 3-(トランス-9-((S)-2-アミノプロピル)-9-メトキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-

4-エン-5-イル)-4-ブロモベンゾニトリル 塩酸塩

[0562] [化140]



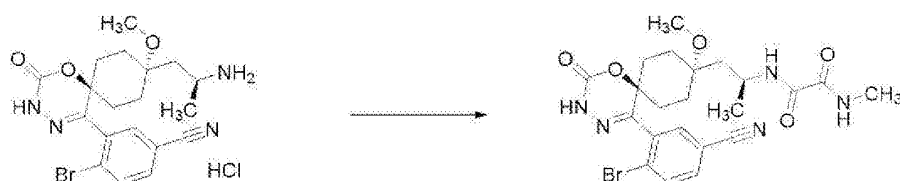
[0563] (6) で得られたtert-ブチル ((S)-1-(トランス-4-(2-ブロモ-5-シアノベンゾイル)-4-ヒドロキシ-1-メトキシシクロヘキシル)プロパン-2-イル)カルバメート (0.15 g) のTHF (1.5 ml) 溶液に、CDI (0.073 g)、DBU (0.007 ml) を加え室温で30分間攪拌した。ヒドラジン-水和物 (0.045 ml) を加え30分間攪拌した。10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え抽出後、有機層に硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=50/50~90/10) で精製した。減圧濃縮し、得られた固体にTHF (1.6 ml)、6M 塩酸 (0.8 ml) を加え50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を濃縮し、THFで共沸することにより表題化合物 (0.14 g) を収率96%で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.38 (1H, s), 8.12-8.08 (1H, m), 8.05-8.00 (1H, m), 7.93-7.86 (1H, m), 7.71 (3H, br s), 3.68-3.49 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.07-1.93 (2H, m), 1.84-1.45 (8H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0564] (8) N¹-((S)-1-(トランス-5-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)-9-メトキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-9-イル)プロパン-2-イル)-N²-メチルシュウ酸アミド

[0565]

[化141]



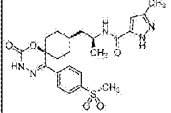
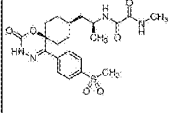
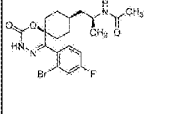
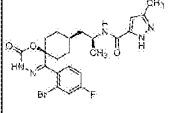
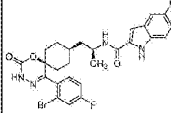
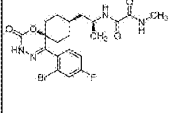
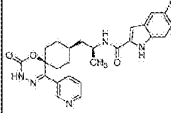
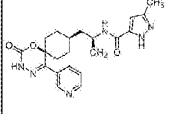
[0566] (7) で得られた 3-(トランス-9-((S)-2-アミノプロピル)-9-メトキシ-2-オキソ-1-オキサ-3,4-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-4-エン-5-イル)-4-ブロモベンズニトリル 塩酸塩 (0.050 g) の DMF (0.75 ml) 溶液に、室温で 2-メチルアミノ-2-オキソ酢酸 (0.016 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.074 ml)、HATU (0.060 g) を加え、1 時間攪拌した。反応液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトニトリル/水 = 5/95 ~ 65/35) で精製し、さらに薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 67/33) で精製し、減圧濃縮することで表題化合物 (0.049 g) を収率 89% で得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.65-8.54 (2H, m), 8.09-8.05 (1H, m), 8.03-7.98 (1H, m), 7.91-7.86 (1H, m), 4.01-3.92 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.67-2.63 (3H, m), 1.99-1.42 (10H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).

[0567] 上記製造方法又は製造例と同様の方法により、また必要に応じて公知の方法を用いることにより、その他の実施例の化合物を得た。実施例 1 から 339 の化合物、及び 2-001 から 2-172 の構造式及び物性データを表 1-1 から表 1-61 に示す。

[0568]

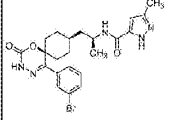
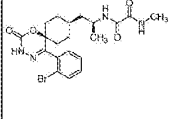
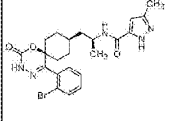
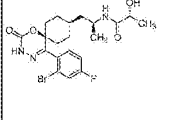
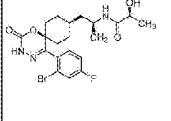
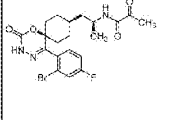
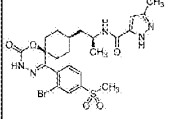
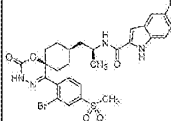
[表1-2]

9			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.83 (1H, s), 11.28 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.32 (1H, s), 4.12-4.05 (1H, m), 3.25 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.75-1.68 (2H, m), 1.65-1.54 (3H, m), 1.43-1.23 (4H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.7 Hz).	488	486
10			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.29 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.46 (1H, q, J = 5.1 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 3.98-3.90 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.66 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.06-1.98 (2H, m), 1.77-1.50 (5H, m), 1.38-1.23 (4H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	465	463
11			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.58-7.50 (2H, m), 7.35 (1H, td, J = 8.4, 2.4 Hz), 3.86-3.76 (1H, m), 2.16-2.08 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.65-1.58 (1H, m), 1.51-1.14 (8H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz).	440	438
12			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.96 (0.18H, s), 12.81 (0.82H, s), 11.20 (1H, s), 7.97 (0.18H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.60 (0.82H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.31 (1H, td, J = 8.1, 2.5 Hz), 6.59 (0.18H, s), 6.31 (0.82H, s), 4.10-4.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.17-2.07 (2H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.40-1.20 (6H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	506	504
13			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.60 (1H, s), 11.20 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.7, 6.1 Hz), 7.38 (1H, s), 7.40-7.32 (1H, m), 7.30 (1H, td, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.10 (1H, s), 7.02 (1H, td, J = 9.2, 2.7 Hz), 4.20-4.08 (1H, m), 2.18-2.08 (2H, m), 1.78-1.70 (1H, m), 1.57-1.49 (2H, m), 1.43-1.23 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	559	557
14			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 5.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.5, 5.0 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 3.96-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.17-2.05 (2H, m), 1.67-1.63 (1H, m), 1.55-1.15 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	483	481
15			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.62 (1H, s), 11.25 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, dt, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.44-7.36 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, td, J = 9.1, 2.4 Hz), 4.22-4.12 (1H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.77-1.45 (5H, m), 1.41-1.28 (3H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	464	462
16			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.82 (1H, s), 11.24 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.63 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.58 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.1, 4.7 Hz), 6.32 (1H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.06-1.99 (2H, m), 1.74-1.51 (5H, m), 1.46-1.23 (4H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.0 Hz).	411	409

[0570]

[0571]

[表1-4]

25		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.81 (1H, s), 11.16 (1H, s), 7.66-7.58 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.32 (1H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.78-1.48 (5H, m), 1.44-1.20 (4H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.0 Hz).	488	485
26		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.16 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48-7.37 (3H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.18-2.08 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.54-1.13 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	465	463
27		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.94 (0.18H, s), 12.80 (0.82H, s), 11.16 (1H, s), 7.94 (0.18H, d, J = 9.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (0.82H, d, J = 9.0 Hz), 7.44-7.38 (3H, m), 6.56 (0.18H, s), 6.30 (0.82H, s), 4.10-4.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.17-2.08 (2H, m), 1.75-1.63 (1H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.39-1.20 (6H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.0 Hz).	488	485
28		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.20 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 3.92-3.84 (2H, m), 2.16-2.09 (2H, m), 1.65-1.58 (1H, m), 1.52-1.18 (8H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	470	468
29		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.19 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.91-3.82 (2H, m), 2.17-2.09 (2H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.51-1.19 (8H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz).	470	468
30		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.19 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 3.91-3.82 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.15-2.08 (2H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.50-1.18 (8H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	468	466
31		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.31 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61-7.56 (1H, m), 6.31-6.29 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.20-2.10 (2H, m), 1.73-1.67 (1H, m), 1.55-1.46 (2H, m), 1.45-1.21 (6H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	566	564
32		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.58 (1H, s), 11.32 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.34 (2H, m), 7.10-7.08 (1H, m), 7.04-6.98 (1H, m), 4.18-4.09 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.20-2.12 (2H, m), 1.77-1.71 (1H, m), 1.57-1.49 (2H, m), 1.47-1.22 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	619	617

[0572]

[表1-5]

33			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.31 (1H, s), 8.65-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.95-3.86 (1H, m), 3.34 (3H, s), 2.63 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.17-2.11 (2H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.56-1.44 (2H, m), 1.40-1.18 (6H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	543	541
34			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 6.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.5, 2.5 Hz), 6.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.55-3.45 (1H, m), 2.19-2.08 (2H, m), 1.68-1.60 (1H, m), 1.50-1.12 (8H, m), 1.32 (9H, s), 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz).	498	496
35			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 7.54 (1H, td, J = 8.4, 6.1 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.4, 2.5 Hz), 4.00-3.92 (1H, m), 2.18-2.09 (2H, m), 1.65-1.59 (1H, m), 1.51-1.19 (10H, m), 1.16-1.10 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	484	482
36			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 5.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.7, 2.5 Hz), 6.11 (1H, s), 3.93-3.85 (1H, m), 2.18-2.09 (2H, m), 1.66-1.59 (1H, m), 1.53-1.22 (8H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.96 (2H, q, J = 3.8 Hz), 0.77 (2H, q, J = 3.8 Hz).	482	480
37			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (1H, br s), 7.41 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 7.21-7.17 (1H, m), 7.12-7.07 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.22-6.18 (1H, m), 4.31-4.21 (1H, m), 2.35-2.28 (2H, m), 1.82-1.77 (1H, m), 1.63-1.52 (2H, m), 1.51-1.36 (5H, m), 1.34-1.25 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.5 Hz).	527	525
38		シクロプロパン環1,2位に起因する2種のジアステオマーの混合物 (相対配置: trans)	¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.12-8.08 (1H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 7.13-7.02 (3H, m), 5.29-5.23 (1H, m), 4.16-4.07 (1H, m), 2.47-2.40 (1H, m), 2.35-2.26 (2H, m), 1.80-1.75 (1H, m), 1.62-1.38 (7H, m), 1.37-1.17 (4H, m), 1.14-1.10 (3H, m).	542	540
39		シクロプロパン環1,2位に起因する2種のジアステオマーの混合物 (相対配置: cis)	¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.11 (1H, s), 7.50-7.41 (1H, m), 7.23-7.09 (5H, m), 7.08-7.03 (1H, m), 6.90-6.86 (1H, m), 4.97-4.89 (1H, m), 3.89-3.80 (1H, m), 2.44-2.35 (1H, m), 2.27-2.12 (2H, m), 1.91-1.83 (1H, m), 1.69-1.61 (2H, m), 1.50-1.00 (9H, m), 0.94-0.74 (3H, m).	542	540
40			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (1H, s), 7.74-7.71 (2H, m), 7.51-7.38 (4H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 5.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.38-4.28 (1H, m), 2.33-2.27 (2H, m), 1.90-1.85 (1H, m), 1.62-1.52 (3H, m), 1.51-1.38 (4H, m), 1.37-1.28 (1H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.5 Hz).	502	500

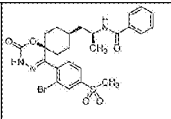
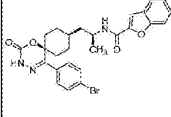
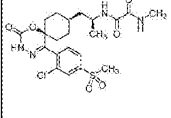
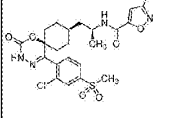
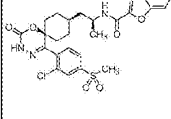
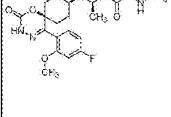
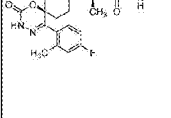
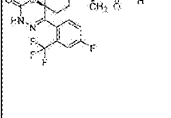
[0573]

[表1-6]

41			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.11 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 7.23-7.19 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 5.74-5.70 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 3.33 (2H, s), 2.35-2.29 (2H, m), 1.78-1.73 (1H, m), 1.59-1.52 (2H, m), 1.50-1.37 (4H, m), 1.29-1.21 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	465	463
42			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.10 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 7.22-7.18 (1H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 5.68-5.62 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 2.32-2.27 (2H, m), 2.09 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.84-1.79 (1H, m), 1.67-1.59 (2H, m), 1.57-1.40 (5H, m), 1.33-1.23 (3H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz).	468	466
43			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.12 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.23-7.20 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 5.31-5.28 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 3.46-3.31 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.69-2.65 (2H, m), 2.33-2.27 (2H, m), 1.77-1.72 (1H, m), 1.56-1.42 (5H, m), 1.36-1.24 (3H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	532	530
44			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.30 (1H, td, J = 6.6, 2.8 Hz), 3.97-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.09 (2H, d, J = 13.0 Hz), 1.70-1.12 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	439	437
45			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.19 (1H, s), 7.63-7.47 (3H, m), 7.28 (1H, td, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.30 (1H, s), 4.14-3.99 (1H, m), 2.29-2.04 (5H, m), 1.79-1.16 (9H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	462	460
46			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.47-7.42 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.26 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 4.18-4.08 (1H, m), 2.16-2.05 (2H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.63-1.21 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	498	496
47			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.70-8.61 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 6.6 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.0, 2.5 Hz), 3.18-3.00 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.17-2.05 (2H, m), 1.62-1.56 (2H, m), 1.45-1.33 (4H, m), 1.28-1.20 (3H, m).	469	467
48			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.21 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.86 (1H, s), 6.20-6.17 (1H, m), 4.31-4.22 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.37-2.32 (2H, m), 1.87-1.80 (1H, m), 1.64-1.27 (8H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.5 Hz).	587	585

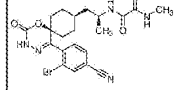
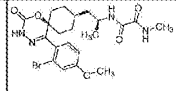
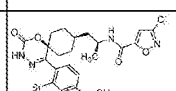
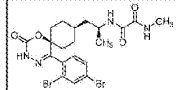
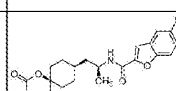
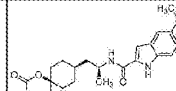
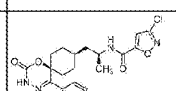
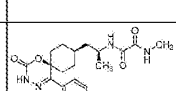
[0574]

[表1-7]

49			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.73-7.70 (2H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.45-7.40 (3H, m), 5.78-5.73 (1H, m), 4.38-4.31 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.36-2.30 (2H, m), 1.96-1.90 (1H, m), 1.64-1.49 (2H, m), 1.48-1.26 (6H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.7 Hz).	562	560
50			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.19-4.12 (1H, m), 2.04-1.96 (2H, m), 1.74-1.53 (5H, m), 1.47-1.24 (4H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	524	522
51			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.65-8.58 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 3.34 (3H, s), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.18-2.08 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.59-1.14 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	499	497
52			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, s), 4.12-4.00 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.14 (2H, d, J = 11.3 Hz), 1.66 (1H, d, J = 11.0 Hz), 1.56-1.19 (8H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz).	543	541
53			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.75 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.44 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.15 (1H, bs), 3.36 (3H, s), 2.14 (2H, t, J = 11.0 Hz), 1.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.60-1.30 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	558	556
54			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.00 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 5.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 9.8, 2.4 Hz), 6.81 (1H, td, J = 8.4, 2.4 Hz), 3.96-3.86 (1H, m), 3.79 (3H, s), 2.64 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.00-1.93 (2H, m), 1.68-1.60 (1H, m), 1.50-1.38 (4H, m), 1.28-1.13 (4H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz).	435	433
55			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.08 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 10.3, 2.7 Hz), 7.06 (1H, td, J = 8.6, 2.7 Hz), 3.95-3.86 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.23 (3H, s), 2.06-1.99 (2H, m), 1.68-1.15 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	419	417
56			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.65-7.58 (1H, m), 3.97-3.84 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.07-1.88 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.60-1.14 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	473	471

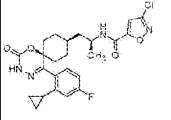
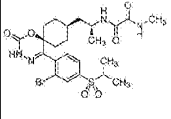
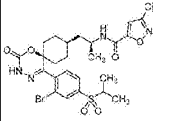
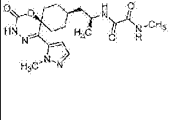
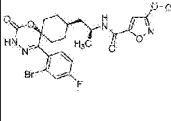
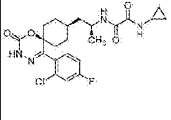
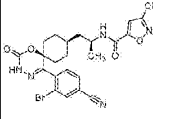
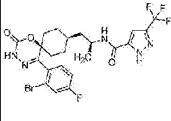
[0575]

[表1-8]

57			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.44-7.39 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18-7.14 (1H, m), 4.08-4.00 (1H, m), 2.89 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.34-2.28 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.60-1.51 (2H, m), 1.50-1.31 (5H, m), 1.30-1.21 (1H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	490	488
58			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.10 (1H, s), 8.65-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.14-2.05 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.56-1.11 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	495	493
59			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 4.11-4.01 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.15-2.06 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.55-1.20 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	539	537
60			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.21 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.95-3.86 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.2 Hz), 2.13-2.06 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.53-1.15 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	543	541
61			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.0, 4.3 Hz), 7.57 (2H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.49 (1H, s), 7.33-7.23 (2H, m), 4.18-4.07 (1H, m), 2.16-2.05 (2H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.62-1.21 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	516	514
62			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.07 (1H, s), 11.20 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.61-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.26 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 4.22-4.10 (1H, m), 3.17 (3H, s), 2.15-2.06 (2H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.59-1.21 (8H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.5 Hz).	575	573
63			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.32 (1H, s), 7.29 (1H, td, J = 8.5, 2.5 Hz), 4.12-4.01 (1H, m), 2.10 (2H, d, J = 13.0 Hz), 1.69-1.60 (1H, m), 1.57-1.20 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz).	483	481
64			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (1H, s), 7.44-7.38 (1H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 7.08-7.04 (1H, m), 6.90-6.85 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J = 10.6, 2.5 Hz), 4.08-3.98 (1H, m), 2.89 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.27-2.19 (2H, m), 1.89-1.82 (1H, m), 1.76-1.70 (1H, m), 1.54-1.35 (7H, m), 1.29-1.21 (1H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.06-1.02 (2H, m), 0.75-0.71 (2H, m).	445	443

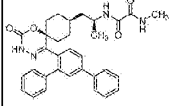
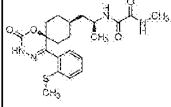
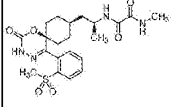
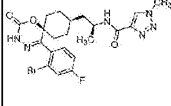
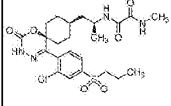
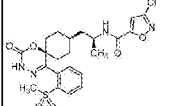
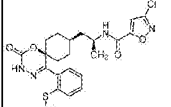
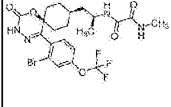
[0576]

[表1-9]

65			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.07 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 5.8 Hz), 6.89-6.84 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.20-6.16 (1H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 2.28-2.22 (2H, m), 1.89-1.77 (2H, m), 1.60-1.39 (7H, m), 1.35-1.26 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.06-1.02 (2H, m), 0.75-0.71 (2H, m).	489	487
66			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.21 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.43-7.39 (2H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 4.11-4.01 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 2.89 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.35-2.29 (2H, m), 1.79-1.74 (1H, m), 1.58-1.37 (7H, m), 1.35 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.29-1.21 (1H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	571	569
67			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, s), 6.21-6.17 (1H, m), 4.32-4.22 (1H, m), 3.27-3.20 (1H, m), 2.38-2.31 (2H, m), 1.86-1.77 (1H, m), 1.61-1.39 (7H, m), 1.34 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.29-1.21 (4H, m).	615	613
68			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.68-8.63 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.97-3.87 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.66 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.03-1.96 (2H, m), 1.77-1.46 (5H, m), 1.37-1.17 (4H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	391	389
69			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.19 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.5, 2.5 Hz), 6.75 (1H, s), 4.09-3.99 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.16-2.07 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.55-1.20 (8H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz).	523	521
70			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.4, 2.6 Hz), 3.93-3.85 (1H, m), 2.77-2.70 (1H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.54-1.16 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.64-0.58 (4H, m).	465	463
71			¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.17 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, s), 6.19-6.15 (1H, m), 4.30-4.22 (1H, m), 2.35-2.31 (2H, m), 1.85-1.79 (1H, m), 1.60-1.25 (8H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.5 Hz).	534	532
72			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 14.40-14.28 (1H, m), 11.20 (1H, s), 8.30-8.25 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.32 (1H, td, J = 8.4, 2.5 Hz), 7.26 (1H, s), 4.14-4.03 (1H, m), 2.16-2.07 (2H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.54-1.21 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	560	558

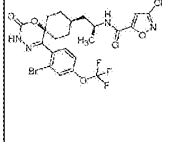
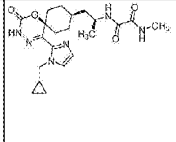
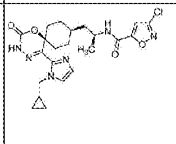
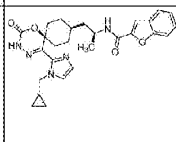
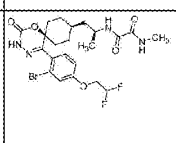
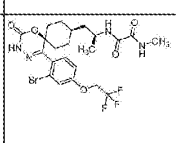
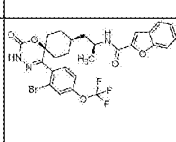
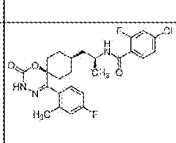
[0577]

[表1-10]

73			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.06 (1H, s), 8.68 (1H, q, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.37 (9H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 2.67 (3H, d, J = 5.0 Hz), 1.63-1.07 (11H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz).	539	537
74			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.09 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.7 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.46-7.36 (2H, m), 7.26-7.15 (2H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.43 (3H, s), 2.16-2.07 (2H, m), 1.66-1.60 (1H, m), 1.53-1.37 (3H, m), 1.34-1.13 (5H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	433	431
75			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.12 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82-7.75 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.96-3.86 (1H, m), 3.24 (3H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.20-2.09 (2H, m), 1.66-1.45 (4H, m), 1.34-1.17 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	465	463
76			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.12 (1H, s), 8.78 (1H, q, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.77 (2H, dt, J = 18.1, 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.33 (1H, s), 4.07 (1H, s), 3.24 (3H, s), 2.21-2.06 (2H, m), 1.68-1.42 (4H, m), 1.39-1.20 (5H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz).	509	507
77			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.66-8.59 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.96-3.84 (1H, m), 3.45-3.39 (2H, m), 2.63 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.16-2.06 (2H, m), 1.69-1.13 (11H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz).	527	525
78			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.12 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.82-7.72 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.33 (1H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 3.24 (3H, s), 2.21-2.06 (2H, m), 1.68-1.42 (4H, m), 1.39-1.20 (5H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz).	509	507
79			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.09 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.45-7.37 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.25-7.18 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.17-2.09 (2H, m), 1.66-1.61 (1H, m), 1.54-1.21 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	477	475
80			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.25 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.85-7.83 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51-7.46 (1H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.16-2.08 (2H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.56-1.16 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	549	547

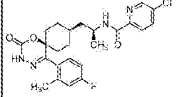
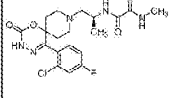
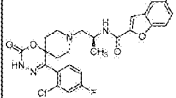
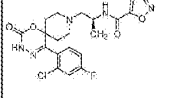
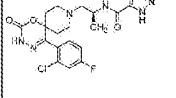
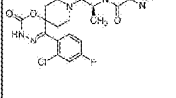
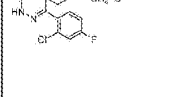
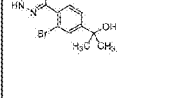
[0578]

[表1-11]

81		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.25 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85-7.83 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 4.11-4.01 (1H, m), 2.18-2.09 (2H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.57-1.21 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	593	591
82		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.23 (1H, s), 8.71-8.65 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.39 (1H, s), 7.03 (1H, s), 4.01-3.90 (1H, m), 3.98 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.37-2.29 (2H, m), 1.93-1.82 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.62-1.45 (2H, m), 1.37-1.15 (5H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.52-0.45 (2H, m), 0.37-0.30 (2H, m).	431	429
83		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.24 (1H, s), 8.86-8.82 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, s), 4.16-4.06 (1H, m), 3.98 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.37-2.22 (2H, m), 1.93-1.84 (2H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.44-1.17 (5H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.51-0.45 (2H, m), 0.37-0.31 (2H, m).	475	473
84		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.23 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.79-7.75 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.50-7.43 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.34 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, s), 4.24-4.13 (1H, m), 3.97 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.38-2.21 (2H, m), 1.93-1.85 (2H, m), 1.79-1.69 (1H, m), 1.67-1.51 (2H, m), 1.48-1.14 (5H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.51-0.44 (2H, m), 0.36-0.29 (2H, m).	490	488
85		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.12 (1H, s), 8.67-8.59 (1H, m), 8.44-8.39 (1H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 6.55-6.23 (1H, m), 4.47-4.36 (2H, m), 3.98-3.82 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.14-2.05 (2H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.59-1.10 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	545	543
86		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.65-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 4.87 (2H, q, J = 8.8 Hz), 3.96-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.15-2.05 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.58-1.09 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	563	561
87		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.24 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.47-7.42 (2H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 4.18-4.07 (1H, m), 2.18-2.09 (2H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.65-1.20 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz).	608	606
88		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.09 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56-7.48 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 10.2, 2.8 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.6, 2.8 Hz), 4.08-4.00 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.10-2.02 (2H, m), 1.70-1.63 (1H, m), 1.56-1.23 (8H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz).	490	488

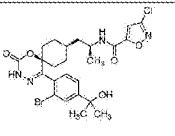
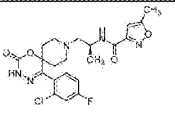
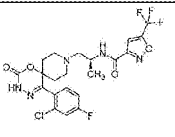
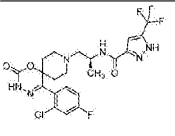
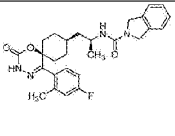
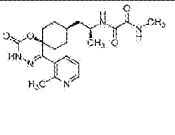
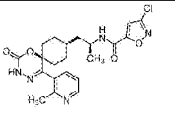
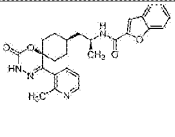
[0579]

[表1-12]

89		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.08 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 10.2, 2.5 Hz), 7.03 (1H, td, J = 8.4, 2.5 Hz), 4.16-4.67 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.08-1.98 (2H, m), 1.72-1.21 (9H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz).	473	471
90		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.66-8.59 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 3.98-3.86 (1H, m), 2.74-2.59 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 8.3 Hz), 2.35-2.18 (3H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.63-1.46 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	440	438
91		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.25 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9.1, 4.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 7.45 (1H, s), 7.31 (1H, td, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.26 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 4.20-4.09 (1H, m), 2.77-2.64 (2H, m), 2.49-2.43 (1H, m), 2.37-2.25 (3H, m), 2.06 (2H, d, J = 14.3 Hz), 1.61-1.48 (2H, m), 1.11 (3H, d, J = 5.8 Hz).	517	515
92		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.34-7.28 (1H, m), 7.28 (1H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 2.76-2.61 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 8.0 Hz), 2.37-2.23 (3H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz).	484	482
93		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.25 (1H, s), 7.66-7.50 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.5, 2.6 Hz), 6.28 (1H, s), 4.12-4.01 (1H, m), 2.75-2.61 (2H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.35-2.14 (6H, m), 2.10-2.01 (2H, m), 1.63-1.49 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	463	461
94		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 6.0 Hz), 7.31 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 4.16-4.01 (1H, m), 4.07 (3H, s), 2.75-2.65 (2H, m), 2.49-2.42 (1H, m), 2.35-2.23 (3H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz).	464	462
95		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 14.62 (1H, brs), 11.25 (1H, s), 8.46-8.09 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.31 (1H, td, J = 8.8, 2.5 Hz), 4.17-4.04 (1H, m), 2.77-2.61 (2H, m), 2.54-2.43 (1H, m), 2.37-2.21 (3H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz).	450	448
96		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.7 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.23 (1H, s), 3.97-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.19-2.05 (2H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.56-1.14 (8H, m), 1.43 (6H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	523	521

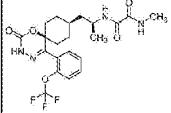
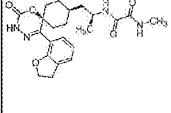
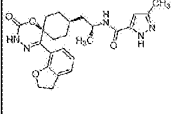
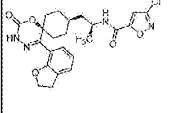
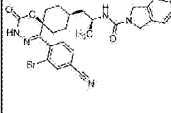
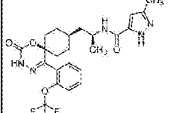
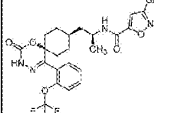
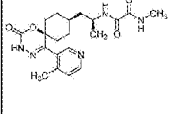
[0580]

[表1-13]

97			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.14 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, s), 5.22 (1H, s), 4.11-3.99 (1H, m), 2.19-2.07 (2H, m), 1.71-1.69 (1H, m), 1.57-1.20 (8H, m), 1.42 (6H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz).	567	565
98			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.25 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.32 (1H, td, J = 8.5, 2.5 Hz), 6.42 (1H, s), 4.14-4.03 (1H, m), 2.74-2.61 (2H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.36-2.23 (3H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.62-1.47 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.8 Hz).	464	462
99			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.51 (1H, s), 9.12-9.07 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.72-7.58 (2H, m), 7.45-7.36 (1H, m), 4.56-4.32 (1H, m), 2.55-2.24 (6H, m), 2.12-1.81 (2H, m), 1.67-1.43 (2H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.5 Hz).	520 (M+3)	516
100			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 14.35 (1H, s), 11.26 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.23 (1H, s), 4.16-4.06 (1H, m), 2.78-2.64 (2H, m), 2.41 (1H, dd, J = 12.4, 7.6 Hz), 2.35-2.25 (3H, m), 2.05 (2H, d, J = 13.5 Hz), 1.62-1.50 (2H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz).	517	515
101			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.08 (1H, s), 7.34-7.24 (5H, m), 7.16 (1H, dd, J = 10.3, 2.7 Hz), 7.04 (1H, td, J = 8.5, 2.5 Hz), 5.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.60-4.50 (4H, m), 3.84-3.75 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.09-2.00 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.55-1.17 (8H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	479	477
102			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.17 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.5, 5.2 Hz), 3.97-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.41 (3H, s), 2.14-2.01 (2H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.58-1.40 (3H, m), 1.40-1.15 (5H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	402	400
103			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.17 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 7.5, 4.5 Hz), 4.12-4.00 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.14-2.03 (2H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.56-1.21 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.0 Hz).	446	444
104			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.17 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 4.19-4.07 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.14-2.01 (2H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.63-1.21 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz).	461	459

[0581]

[表1-14]

105			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.22 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 7.55-7.43 (3H, m), 3.97-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.07-1.95 (2H, m), 1.71-1.58 (1H, m), 1.58-1.14 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	471	469
106			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.03 (1H, s), 8.70-8.65 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.57-4.49 (2H, m), 4.00-3.87 (1H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.4 Hz), 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz), 1.99-1.87 (2H, m), 1.79-1.42 (5H, m), 1.35-1.14 (4H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz).	429	427
107			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.87-12.77 (1H, m), 11.02 (1H, s), 7.65-7.57 (1H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 6.85 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.35-6.29 (1H, m), 4.53-4.39 (2H, m), 4.13-4.02 (1H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.7 Hz), 2.29-2.16 (3H, m), 1.98-1.87 (2H, m), 1.76-1.43 (5H, m), 1.33-1.17 (4H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz).	452	450
108			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.03 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.57-4.43 (2H, m), 4.13-4.01 (1H, m), 3.20 (2H, t, J = 8.7 Hz), 1.99-1.90 (2H, m), 1.77-1.44 (5H, m), 1.37-1.16 (4H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	473	471
109			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.25 (4H, m), 5.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.61-4.47 (4H, m), 3.86-3.75 (1H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 1.73-1.60 (1H, m), 1.58-1.13 (8H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	550	548
110			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.22 (1H, s), 7.63-7.56 (2H, m), 7.53-7.49 (1H, m), 7.49-7.42 (2H, m), 6.30 (1H, s), 4.12-3.99 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.08-1.96 (2H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 1.58-1.18 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz).	494	492
111			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.22 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65-7.56 (1H, m), 7.55-7.42 (3H, m), 7.32 (1H, s), 4.13-3.99 (1H, m), 2.10-1.97 (2H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.57-1.20 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz).	515	513
112			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.20 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.51-8.44 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.98-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.25 (3H, s), 2.13-2.00 (2H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.58-1.42 (3H, m), 1.42-1.17 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz).	402	400

[0582]

[表1-15]

113			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.21 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.45 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.32 (1H, s), 4.13-3.99 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.14-2.00 (2H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.57-1.20 (8H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz).	445	444
114			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.21 (1H, s), 8.49-8.37 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, s), 7.44 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.37-7.28 (2H, m), 4.21-4.05 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.15-2.02 (2H, m), 1.79-1.65 (1H, m), 1.65-1.20 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz).	461	459
115			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.21 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 9.0, 4.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.9 Hz), 7.45 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 9.1, 2.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 4.20-4.08 (1H, m), 3.32 (3H, s), 2.78-2.65 (2H, m), 2.49-2.41 (1H, m), 2.37-2.24 (3H, m), 2.09-1.99 (2H, m), 1.64-1.49 (2H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	545	543
116			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68-7.63 (1H, m), 7.60-7.55 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.33-7.26 (1H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 3.32 (3H, s), 2.80-2.65 (3H, m), 2.38-2.25 (3H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.66-1.51 (2H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	577	575
117			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.1, 4.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.48 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 4.18-4.06 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.14 (2H, t, J = 9.9 Hz), 1.75-1.67 (1H, m), 1.62-1.21 (8H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	576	574
118			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 6.2, 3.0 Hz), 7.31-7.25 (2H, m), 3.98-3.88 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.07-1.98 (2H, m), 1.74-1.46 (5H, m), 1.36-1.18 (4H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	467	465
119			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.05 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38-7.18 (4H, m), 3.98-3.82 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.22 (3H, s), 2.10-1.97 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.58-1.38 (3H, m), 1.38-1.15 (5H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	401	399
120		シクロヘキサン環1,4位に起因する2種の立体異性体の混合物 (4:1) (cis体がmajorと推定)	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.37 (0.2H, s), 11.34 (0.8H, s), 8.91 (0.2H, s), 8.88 (0.8H, s), 8.68-8.58 (2H, m), 8.47-8.43 (0.2H, m), 8.41 (0.8H, d, J = 9.0 Hz), 7.62 (0.2H, d, J = 4.5 Hz), 7.55 (0.8H, d, J = 5.2 Hz), 3.97-3.83 (0.8H, m), 3.82-3.70 (0.2H, m), 2.67-2.65 (0.6H, m), 2.64 (2.4H, d, J = 4.5 Hz), 2.18-2.06 (1.6H, m), 1.91-1.82 (0.4H, m), 1.79-1.13 (9H, m), 1.05 (2.4H, d, J = 6.7 Hz), 1.05-1.01 (0.6H, m).	466	464

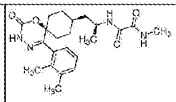
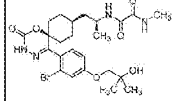
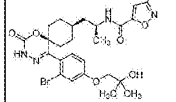
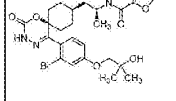
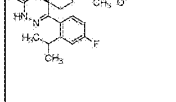
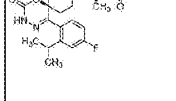
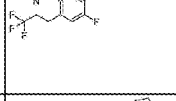
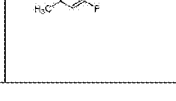
[0583]

[表1-16]

121		シクロヘキサン環1,4位に 起因する2種の立体異性 体の混合物 (4:1) (cis体 がmajorと推定)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.38 (0.2H, s), 11.35 (0.8H, s), 8.91 (0.2H, s), 8.88 (0.8H, s), 8.81-8.78 (0.2H, m), 8.77 (0.8H, d, J = 9.0 Hz), 8.66 (0.2H, d, J = 5.2 Hz), 8.62 (0.8H, d, J = 5.2 Hz), 7.62 (0.2H, d, J = 4.5 Hz), 7.55 (0.8H, d, J = 5.2 Hz), 7.32 (1H, s), 4.13-3.99 (0.8H, m), 3.99-3.85 (0.2H, m), 2.22-2.04 (1.6H, m), 1.93-1.84 (0.4H, m), 1.81-1.59 (2H, m), 1.58-1.19 (7H, m), 1.11 (2.4H, d, J = 6.0 Hz), 1.10- 1.07 (0.6H, m).	510	508
122		シクロヘキサン環1,4位に 起因する2種の立体異性 体の混合物 (4:1) (cis体 がmajorと推定)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.37 (0.2H, s), 11.34 (0.8H, s), 8.91 (0.2H, s), 8.85 (0.8H, s), 8.66 (0.2H, d, J = 4.5 Hz), 8.58 (0.8H, d, J = 5.2 Hz), 8.44-8.41 (0.2H, m), 8.41 (0.8H, d, J = 8.2 Hz), 7.78-7.75 (0.2H, m), 7.74 (0.8H, d, J = 6.7 Hz), 7.66-7.60 (1.2H, m), 7.54 (0.8H, d, J = 5.2 Hz), 7.51- 7.41 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 4.21-4.06 (0.8H, m), 4.06- 3.93 (0.2H, m), 2.19-2.07 (1.6H, m), 1.94-1.84 (0.4H, m), 1.82-1.66 (2H, m), 1.62-1.20 (7H, m), 1.13 (2.4H, d, J = 6.7 Hz), 1.13-1.09 (0.6H, m).	525	523
123			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 5.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.2 Hz), 5.66 (1H, s), 4.69 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.65 (1H, s, J = 6.0 Hz), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.98-3.85 (1H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 1.68-1.57 (1H, m), 1.53-1.14 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz).	498	496
124			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.59 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.31 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.97-3.84 (1H, m), 2.99-2.81 (1H, m), 2.18- 2.08 (2H, m), 2.05 (3H, s), 1.66-1.57 (1H, m), 1.54-1.16 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz).	511	509
125		シクロヘキサン環1,4位に 起因する2種の立体異性 体の混合物 (4:1) (cis体 がmajorと推定)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.28-11.19 (1H, m), 8.69-8.51 (2H, m), 8.51-8.37 (2H, m), 7.40-7.36 (0.2H, m), 7.36-7.31 (0.8H, m), 3.99-3.83 (0.8H, m), 3.83-3.70 (0.2H, m), 2.71- 2.60 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.12-2.00 (1.6H, m), 1.89-1.17 (9.4H, m), 1.08-1.02 (3H, m).	402	400
126			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.02 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.04 (1H, s), 3.98-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.28 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.09-1.98 (2H, m), 1.71-1.58 (1H, m), 1.58-1.39 (3H, m), 1.39-1.14 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	415	413
127			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.21 (1H, s), 7.61- 7.53 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 6.29 (1H, s), 4.12-3.99 (1H, m), 2.76-2.64 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.47-2.37 (1H, m), 2.34-2.18 (6H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.64-1.49 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	491	489
128			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.38 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.20 (1H, m), 6.29 (1H, s), 4.11-3.99 (1H, m), 3.34 (3H, s), 2.81-2.65 (2H, m), 2.48-2.40 (1H, m), 2.35-2.19 (6H, m), 2.13-2.05 (2H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	523	521

[0584]

[表1-17]

129			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.02 (1H, s), 8.65-8.57 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.97-3.83 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.26 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.08-1.97 (2H, m), 1.68-1.60 (1H, m), 1.57-1.10 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	415	413
130			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.10 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 4.64 (1H, s), 3.95-3.86 (1H, m), 3.77 (2H, s), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.13-2.05 (2H, m), 1.66-1.14 (9H, m), 1.19 (6H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	553	551
131			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.33 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 4.63 (1H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 3.76 (2H, s), 2.15-2.07 (2H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.53-1.22 (8H, m), 1.19 (6H, s), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	597	595
132			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.10 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.34-7.29 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 4.61 (1H, s), 4.19-4.09 (1H, m), 3.74 (2H, s), 2.15-2.05 (2H, m), 1.74-1.66 (1H, m), 1.57-1.25 (8H, m), 1.17 (6H, s), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	612	610
133			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.10 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30-7.25 (2H, m), 7.06 (1H, td, J = 8.5, 2.5 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 2.87-2.80 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.05-1.93 (2H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.52-1.18 (8H, m), 1.16 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	447	445
134			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, s), 7.29-7.25 (2H, m), 7.05 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 4.09-4.00 (1H, m), 2.87-2.80 (1H, m), 2.08-1.95 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.53-1.21 (8H, m), 1.16 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz).	491	489
135			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.18 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 10.1, 2.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 3.97-3.84 (1H, m), 2.79-2.70 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.2 Hz), 2.61-2.52 (2H, m), 2.08-1.94 (2H, m), 1.71-1.58 (1H, m), 1.58-1.17 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	501	499
136			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.08 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 10.2, 2.5 Hz), 7.07 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 5.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.77-3.68 (1H, m), 3.18-3.11 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.08-2.00 (2H, m), 1.79-1.71 (4H, m), 1.65-1.58 (1H, m), 1.53-1.11 (8H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz).	431	429

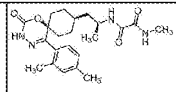
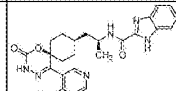
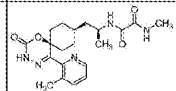
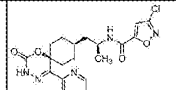
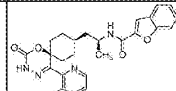
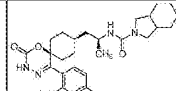
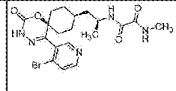
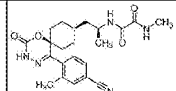
[0585]

[表1-18]

137			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.09 (1H, s), 7.36-7.17 (7H, m), 7.07 (1H, td, J = 8.6, 2.9 Hz), 5.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.67-3.61 (1H, m), 3.44-3.12 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.22-2.14 (1H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.96-1.84 (1H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.33 (8H, d, J = 158.6 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz).	507	505
138			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.09 (1H, s), 7.36-7.16 (7H, m), 7.07 (1H, td, J = 8.5, 2.9 Hz), 5.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.67 (1H, dd, J = 9.8, 7.5 Hz), 3.47-3.40 (1H, m), 3.37-3.18 (2H, m), 3.14-3.08 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.22-2.13 (1H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.96-1.84 (1H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.53-1.13 (8H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz).	507	505
139			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.19 (1H, s), 8.67-8.60 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 5.8 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.4, 2.8 Hz), 3.97-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.17-2.07 (2H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.59-1.13 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	531	529
140			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 74.3 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 3.97-3.82 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.15-2.07 (2H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.59-1.13 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 5.7 Hz).	531	529
141			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.57-7.53 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, t, J = 74.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 3.88-3.78 (1H, m), 2.19-2.06 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.67-1.59 (1H, m), 1.56-1.14 (8H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz).	488	486
142			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.51 (1H, s), 11.11 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53-7.46 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.27-7.06 (5H, m), 4.25-4.13 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.06-1.96 (2H, m), 1.83-1.23 (9H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.5 Hz).	520	518
143			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.22-13.09 (1H, m), 11.20 (1H, s), 7.82-7.67 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, t, J = 73.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.63-6.53 (1H, m), 4.14-4.00 (1H, m), 2.19-2.06 (2H, m), 1.77-1.63 (1H, m), 1.63-1.17 (8H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz).	540	538
144			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.81-13.58 (1H, m), 11.20 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.83 (1H, s), 4.13-3.98 (1H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 1.73-1.63 (1H, m), 1.55-1.20 (8H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz).	574	572

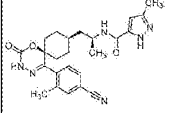
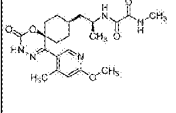
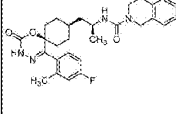
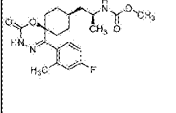
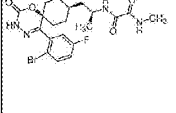
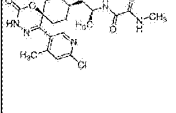
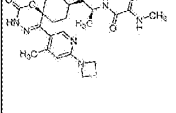
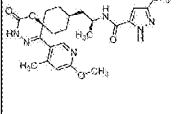
[0586]

[表1-19]

145			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.01 (1H, s), 8.65-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.10 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.95-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.29 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m), 1.58-1.60 (1H, m), 1.57-1.10 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	415	413
146			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.14 (1H, s), 11.20 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.47-8.39 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.34-7.20 (3H, m), 4.22-4.08 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.12-2.00 (2H, m), 1.80-1.69 (1H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.57-1.20 (7H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.0 Hz).	461	459
147			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.50-8.41 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 4.00-3.85 (1H, m), 2.66 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.31 (3H, s), 2.02-1.90 (2H, m), 1.88-1.42 (5H, m), 1.37-1.16 (4H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.0 Hz).	402	400
148			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.39-7.31 (2H, m), 4.15-4.01 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.02-1.92 (2H, m), 1.87-1.71 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.58-1.46 (2H, m), 1.38-1.21 (4H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz).	446	444
149			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.46 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38-7.28 (2H, m), 4.23-4.08 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.04-1.92 (2H, m), 1.88-1.65 (3H, m), 1.65-1.47 (2H, m), 1.41-1.21 (4H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.0 Hz).	461	459
150		octahydro-1H-indole部位に起因する3種の立体異性体の混合物	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.08 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.7, 5.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 10.1, 2.7 Hz), 7.07 (1H, td, J = 8.7, 2.7 Hz), 5.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.75-3.66 (1H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.70-2.61 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.08-2.00 (2H, m), 1.84-1.68 (4H, m), 1.64-1.57 (1H, m), 1.52-1.01 (14H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz).	485	483
151			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.65-8.59 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.3 Hz), 3.97-3.84 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.17-2.08 (2H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.58-1.17 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	466	464
152			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.21 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.2 Hz), 2.27 (3H, s), 2.09-2.01 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.54-1.37 (3H, m), 1.35-1.16 (5H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	426	424

[0587]

[表1-20]

153			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.20 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.30 (1H, s), 4.09-4.00 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.10-2.01 (2H, m), 1.71-1.65 (1H, m), 1.55-1.20 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.2 Hz).	449	447
154			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.13 (1H, s), 8.63 (1H, s, J = 4.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.07 (1H, s), 6.77 (1H, s), 3.98-3.83 (1H, m), 3.86 (3H, s), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.19 (3H, s), 2.09-1.96 (2H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.57-1.16 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	432	430
155			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.06 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.21-7.04 (5H, m), 6.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.43 (2H, s), 3.84-3.73 (1H, m), 3.57-3.44 (2H, m), 2.75-2.66 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m), 1.65-1.14 (9H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz).	493	491
156			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.09 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 10.1, 2.7 Hz), 7.07 (1H, td, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.59-3.43 (1H, m), 3.47 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.08-2.00 (2H, m), 1.63-1.12 (9H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz).	392	390
157			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.22 (1H, s), 8.65-8.58 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.9, 5.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.5, 3.0 Hz), 3.97-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.19-2.06 (2H, m), 1.70-1.16 (9H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	483	481
158			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.26 (1H, s), 8.65-8.59 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.33 (1H, s), 7.54 (1H, s), 3.98-3.86 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.26 (3H, s), 2.10-2.09 (2H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.58-1.14 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	436	434
159			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.02 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, s), 6.24 (1H, s), 3.98-3.87 (1H, m), 3.94 (4H, t, J = 7.4 Hz), 2.65 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.36-2.27 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.03-1.94 (2H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.57-1.14 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	457	501 (半酸付加体)
160			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.13 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.76 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.14-3.98 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.07-1.99 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.57-1.16 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	455	453

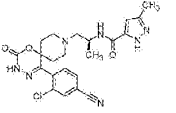
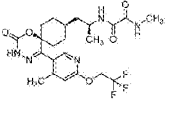
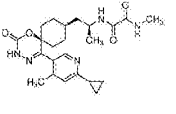
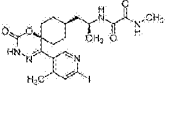
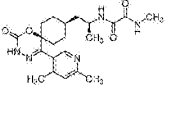
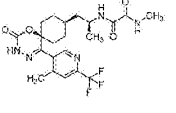
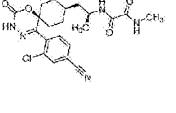
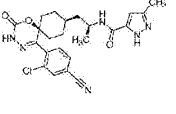
[0588]

[表1-21]

161			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.11 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.7 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.95-3.86 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.22 (3H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.68-1.63 (1H, m), 1.55-1.35 (3H, m), 1.34-1.15 (5H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	479	477
162			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.64 (1H, s), 11.07 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.36 (1H, s), 6.24 (1H, s), 3.99-3.85 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.02 (3H, s), 2.02-1.93 (2H, m), 1.71-1.62 (1H, m), 1.59-1.38 (4H, m), 1.33-1.13 (4H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz).	418	416
163			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.07 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.7 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.79 (1H, d, J = 2.8 Hz), 4.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.95-3.87 (1H, m), 3.90 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.7 Hz), 2.24 (3H, s), 2.07-1.99 (2H, m), 1.69-1.62 (1H, m), 1.53-1.39 (3H, m), 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.31-1.15 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.9 Hz).	471	469
164			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.04 (1H, s), 8.66-8.59 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, s), 6.75 (1H, s), 3.97-3.85 (1H, m), 3.71-3.66 (4H, m), 3.50-3.43 (4H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.15 (3H, s), 2.04-1.96 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.57-1.17 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	487	485
165			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.00 (1H, s), 8.65-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.92 (1H, s), 6.33 (1H, s), 3.97-3.86 (1H, m), 3.41-3.35 (4H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.13 (3H, s), 2.04-1.90 (6H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.58-1.15 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	471	469
166			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.01 (1H, s), 8.66-8.61 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.93 (1H, s), 6.71 (1H, s), 3.98-3.86 (1H, m), 3.57-3.49 (4H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.13 (3H, s), 2.03-1.95 (2H, m), 1.69-1.18 (15H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	485	483
167			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.59 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.10-2.02 (2H, m), 1.66-1.61 (1H, m), 1.54-1.41 (3H, m), 1.34-1.17 (5H, m), 1.05 (3H, d, J = 5.8 Hz).	443	441
168			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.98-3.87 (1H, m), 2.73-2.59 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 8.3 Hz), 2.35-2.18 (3H, m), 2.12-2.01 (2H, m), 1.63-1.47 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	447	445

[0589]

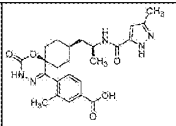
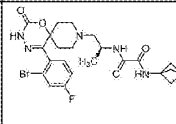
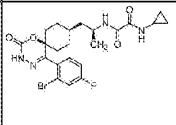
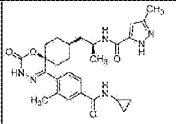
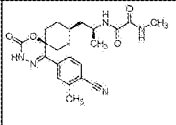
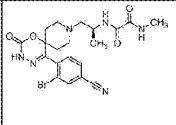
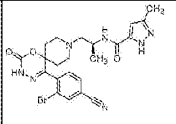
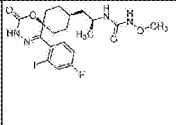
[表1-22]

169		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.79 (1H, s), 11.36 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.28 (1H, s), 4.10-4.00 (1H, m), 2.74-2.64 (2H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.35-2.14 (6H, m), 2.07 (2H, d, J = 14.3 Hz), 1.61-1.49 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	470	468
170		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.18 (1H, s), 8.52 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.12 (1H, s), 6.97 (1H, s), 5.00 (2H, u, J = 8.9 Hz), 3.99-3.84 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.23 (3H, s), 2.10-1.97 (2H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.57-1.43 (3H, m), 1.42-1.14 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	500	498
171		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.53 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.24 (1H, s), 3.97-3.84 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.11-1.97 (3H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.56-1.41 (3H, m), 1.41-1.15 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.99-0.89 (4H, m).	442	440
172		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.24 (1H, s), 8.52 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (1H, s), 3.98-3.84 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.09-1.97 (2H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.57-1.15 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	528	525
173		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.16 (1H, s), 8.56-8.59 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.30 (1H, s), 7.21 (1H, s), 3.97-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.44 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.10-1.98 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.57-1.17 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	416	414
174		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.33 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, s), 3.98-3.84 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.37 (3H, s), 2.14-2.04 (2H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.58-1.15 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.0 Hz).	470	468
175		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.57-8.59 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.10 (2H, d, J = 11.3 Hz), 1.69-1.62 (1H, m), 1.58-1.15 (6H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	446	444
176		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.79 (1H, s), 11.30 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.63-7.53 (1H, m), 6.30 (1H, s), 4.12-4.00 (1H, m), 2.27-2.06 (5H, m), 1.90-1.83 (1H, m), 1.75-1.18 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.0 Hz).	469	467

[0590]

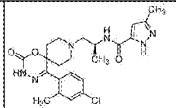
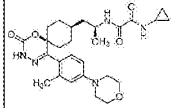
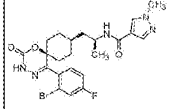
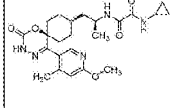
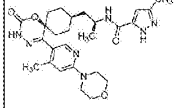
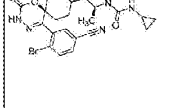
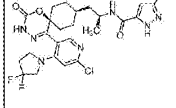
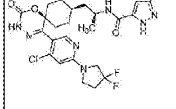
[0591]

[表1-26]

201			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 13.00-12.76 (2H, m), 11.14 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68-7.56 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.33 (1H, s), 4.10-3.98 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.09-2.00 (2H, m), 1.71-1.65 (1H, m), 1.52-1.21 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	468	466
202			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.26 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 6.1 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.4, 2.5 Hz), 3.94-3.87 (1H, m), 2.74-2.60 (2H, m), 2.44-2.38 (2H, m), 2.33-2.20 (3H, m), 2.09-2.03 (2H, m), 2.01 (6H, s), 1.63-1.50 (2H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.5 Hz).	536	534
203			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.19 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.9, 6.2 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 2.4 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 2.78-2.70 (1H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.57-1.17 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.65-0.58 (4H, m).	509	507
204			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.95 (0.15H, s), 12.80 (0.85H, s), 11.11 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.93 (0.15H, s), 7.71 (1H, s), 7.62-7.57 (1.85H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.56 (0.15H, s), 6.30 (0.85H, s), 4.10-4.00 (1H, m), 2.86-2.80 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.08-2.01 (2H, m), 1.71-1.65 (1H, m), 1.53-1.19 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m).	507	505
205			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.25 (1H, s), 8.65 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 3.98-3.87 (1H, m), 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.51 (3H, s), 2.04-1.94 (2H, m), 1.77-1.46 (5H, m), 1.40-1.19 (4H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	426	424
206			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 8.65-8.57 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.98-3.87 (1H, m), 2.75-2.58 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 12.4, 8.4 Hz), 2.35-2.20 (3H, m), 2.13-2.04 (2H, m), 1.64-1.47 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	491	489
207			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.79 (1H, s), 11.35 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.28 (1H, s), 4.10-4.00 (1H, m), 2.76-2.64 (2H, m), 2.46-2.37 (1H, m), 2.35-2.20 (5H, m), 2.09 (2H, d, J = 14.3 Hz), 1.63-1.47 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.8 Hz).	514	512
208			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.20 (1H, s), 8.88 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.7, 5.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.84-3.70 (1H, m), 3.47 (3H, s), 2.19-2.06 (2H, m), 1.73-1.61 (1H, m), 1.57-1.14 (8H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz).	519	517

[0594]

[表1-28]

217		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.79 (1H, s), 11.16 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.42 (1H, s), 7.33-7.25 (2H, m), 6.29 (1H, s), 4.12-3.98 (1H, m), 2.74-2.63 (2H, m), 2.41 (1H, dd, J = 12.3, 8.0 Hz), 2.35-2.14 (9H, m), 1.99 (2H, d, J = 13.5 Hz), 1.62-1.49 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	459	457
218		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 10.94 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 3.94-3.65 (1H, m), 3.72 (4H, dd, J = 5.5, 4.2 Hz), 3.14 (4H, dd, J = 5.5, 4.2 Hz), 2.76-2.70 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.03-1.95 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.53-1.16 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.63-0.58 (4H, m).	512	510
219		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.19 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.32 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 4.08-3.99 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.15-2.08 (2H, m), 1.70-1.63 (1H, m), 1.53-1.20 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	506	504
220		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.13 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.07 (1H, s), 6.77 (1H, s), 3.95-3.83 (1H, m), 3.86 (3H, s), 2.78-2.69 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.07-1.97 (2H, m), 1.69-1.14 (9H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.66-0.56 (4H, m).	458	456
221		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 13.01-12.72 (1H, m), 11.04 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.63-7.55 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.13-4.00 (1H, m), 3.67 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.64-3.56 (1H, m), 3.46 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.26-2.19 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.05-1.96 (2H, m), 1.75-1.64 (1H, m), 1.56-1.20 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	510	508
222		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.30 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.72-3.61 (1H, m), 2.40-2.31 (1H, m), 2.19-2.07 (2H, m), 1.70-1.57 (1H, m), 1.56-1.06 (8H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.56-0.46 (2H, m), 0.31-0.22 (2H, m).	488	486
223		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.30 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.63-7.54 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.12-3.99 (1H, m), 3.71 (2H, t, J = 12.8 Hz), 3.49 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.60-2.51 (2H, m), 2.26-2.05 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.96-1.76 (1H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 1.60-1.14 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	550	548
224		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.15 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.75 (1H, s), 6.30 (1H, s), 4.11-4.00 (1H, m), 3.86 (2H, t, J = 13.1 Hz), 3.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60-2.50 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.11-1.98 (2H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 1.59-1.12 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	550	548

[0596]

[表1-29]

225			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.25 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.08 (1H, s), 6.30 (1H, s), 4.11-3.98 (1H, m), 3.61 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.18-3.05 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.13-1.99 (2H, m), 1.72-1.63 (1H, m), 1.55-1.14 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	530	528
226			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.15 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.11-3.99 (1H, m), 3.67 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.51 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.23 (3H, s), 2.10-2.00 (2H, m), 1.73-1.63 (1H, m), 1.57-1.15 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	530	528
227			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.08 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, s), 6.46-6.37 (1H, m), 6.38 (1H, td, J = 56.4, 4.3 Hz), 4.10 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.97-3.86 (3H, m), 3.32-3.14 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.15 (3H, s), 2.05-1.95 (2H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.59-1.14 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	507	505
228			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.08 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.01 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.39 (4H, t, J = 12.5 Hz), 3.99-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.16 (3H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.59-1.15 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	507	505
229			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 10.94 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 5.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.73 (4H, dd, J = 5.8, 4.4 Hz), 3.69-3.64 (1H, m), 3.14 (4H, dd, J = 5.8, 4.4 Hz), 2.37-2.33 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.05-1.96 (2H, m), 1.65-1.58 (1H, m), 1.51-1.36 (3H, m), 1.31-1.15 (5H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.54-0.50 (2H, m), 0.28-0.23 (2H, m).	484	482
230			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.28 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.48 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (1H, s), 3.98-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.51 (3H, s), 2.15-2.02 (2H, m), 1.71-1.59 (1H, m), 1.57-1.15 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	436	434
231			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.80 (1H, s), 11.28 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.65-7.51 (1H, m), 7.56 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.12-4.00 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.14-2.02 (2H, m), 1.74-1.63 (1H, m), 1.55-1.15 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz).	459	457
232			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.75 (1H, s), 11.34 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.22 (1H, s), 4.03-3.91 (1H, m), 2.92-2.82 (1H, m), 2.80-2.71 (1H, m), 2.41-2.30 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.00-1.89 (2H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.68-1.56 (1H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	484	482

[0597]

[表1-30]

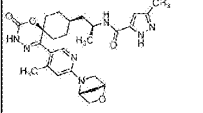
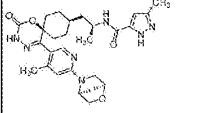
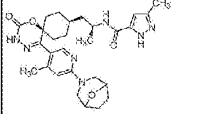
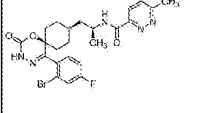
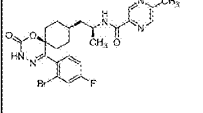
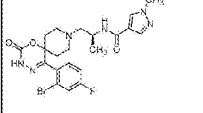
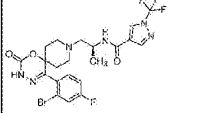
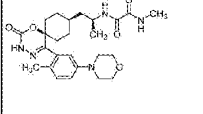
233		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.60-8.53 (1H, m), 8.28-8.21 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.90-3.76 (1H, m), 2.90-2.82 (1H, m), 2.77-2.69 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.40-2.29 (3H, m), 2.00-1.89 (2H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.63-1.52 (1H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.5 Hz).	461	459
234		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.25-7.18 (2H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 6.99-6.94 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.11 (1H, t, J = 6.1 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 15.7, 6.1 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 15.7, 6.1 Hz), 3.87 (3H, s), 3.74-3.66 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.10-1.99 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.52-1.13 (8H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz).	498	496
235		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.58 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.62 (2H, s), 4.31 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.83-3.72 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.63-1.15 (9H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	497	495
236		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.18-7.05 (4H, m), 6.79 (1H, s), 6.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.44 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.83-3.73 (1H, m), 3.61-3.38 (2H, m), 2.81-2.66 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.05-1.96 (2H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.51-1.14 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	506	504
237		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.78 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.54 (2H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.81-3.72 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.63-1.15 (9H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	496	494
238		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.04 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.63-7.55 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.13-4.00 (1H, m), 3.82 (2H, t, J = 13.4 Hz), 3.61 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.57-1.19 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	530	528
239		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.13 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.63-7.54 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.67 (1H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.64 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.44 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.32-3.28 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.11-2.00 (2H, m), 1.93-1.82 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.56-1.16 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	542	540
240		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.13 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.80-6.65 (1H, m), 6.31 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.13-3.98 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.32-3.24 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.10-2.00 (2H, m), 1.93-1.81 (2H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.55-1.15 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	542	540

[0598]

241			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.11 (1H, s), 6.76 (1H, s), 3.95-3.84 (1H, m), 3.88 (2H, t, J = 13.2 Hz), 3.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.61-2.52 (2H, m), 2.10-2.09 (2H, m), 1.71-1.57 (1H, m), 1.57-1.14 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	527	525
242			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.10 (1H, s), 7.02 (1H, s), 3.99-3.83 (1H, m), 3.68 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.08-2.00 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.58-1.16 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	507	505
243			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.67-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, s), 6.79-6.69 (1H, m), 4.91 (1H, s), 4.68 (1H, s), 3.97-3.85 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.48-3.43 (1H, m), 3.33-3.27 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.09-1.99 (2H, m), 1.94-1.83 (2H, m), 1.71-1.62 (1H, m), 1.58-1.14 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	519	563 (手酸付加体)
244			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.67-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.03 (1H, s), 6.78-6.69 (1H, m), 4.91 (1H, s), 4.68 (1H, s), 3.97-3.85 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.48-3.42 (1H, m), 3.32-3.28 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.08-2.00 (2H, m), 1.92-1.83 (2H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.58-1.16 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	519	563 (手酸付加体)
245			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.6, 5.8 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 5.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.72-3.61 (1H, m), 2.40-2.31 (1H, m), 2.19-2.08 (2H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.55-1.08 (8H, m), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.55-0.48 (2H, m), 0.29-0.23 (2H, m).	529	527
246			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.66-8.61 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.07 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.45-4.40 (2H, m), 3.97-3.81 (1H, m), 3.86 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.03-2.96 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.09-1.99 (2H, m), 1.87-1.80 (2H, m), 1.75-1.17 (12H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	533	577 (手酸付加体)
247			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.14 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.63-7.55 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.44-4.39 (2H, m), 4.11-4.00 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.02-2.95 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.09-2.01 (2H, m), 1.87-1.64 (5H, m), 1.56-1.17 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	556	554
248			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.04 (1H, s), 8.66-8.59 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.98 (1H, s), 6.47 (1H, s), 3.96-3.84 (1H, m), 3.84 (2H, t, J = 13.4 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.60-2.52 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.04-1.96 (2H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.58-1.14 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	507	505

[0599]

[表1-32]

249			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.02-12.84 (1H, m), 11.04 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.79-7.49 (1H, m), 6.58-6.24 (2H, m), 4.86 (1H, s), 4.66 (1H, s), 4.13-4.00 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.44 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.24 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.22 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.05-1.96 (2H, m), 1.93-1.80 (2H, m), 1.73-1.63 (1H, m), 1.56-1.16 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	522	520
250			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.02 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.83-7.54 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.65 (1H, s), 4.11-4.00 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.63 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.43 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.22 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.23 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.05-1.95 (2H, m), 1.91-1.80 (2H, m), 1.72-1.63 (1H, m), 1.57-1.21 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz).	522	520
251			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.03 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.62 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.42 (2H, s), 4.12-3.98 (1H, m), 3.81 (2H, d, J = 12.3 Hz), 2.93 (2H, d, J = 12.3 Hz), 2.23 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.04-1.95 (2H, m), 1.88-1.63 (5H, m), 1.57-1.18 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	536	534
252			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.19 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.8, 2.7 Hz), 4.22-4.13 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.16-2.08 (2H, m), 1.75-1.60 (2H, m), 1.58-1.49 (1H, m), 1.42-1.23 (6H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	518	516
253			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.19 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.58 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.31 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 4.18-4.11 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.18-2.06 (2H, m), 1.73-1.68 (1H, m), 1.65-1.45 (2H, m), 1.43-1.22 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz).	518	516
254			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.25 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 4.09-4.02 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.73-2.66 (2H, m), 2.40-2.21 (4H, m), 2.11-2.04 (2H, m), 1.53-1.51 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	507	505
255			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.25 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 4.13-4.05 (1H, m), 2.75-2.65 (2H, m), 2.41-2.24 (4H, m), 2.12-2.03 (2H, m), 1.53-1.51 (2H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz).	561	559
256			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.99 (1H, s), 8.63 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 3.72 (4H, dd, J = 5.6, 4.6 Hz), 3.06 (4H, dd, J = 5.6, 4.6 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.10 (3H, s), 2.09-2.00 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.52-1.39 (3H, m), 1.32-1.16 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	486	484

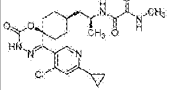
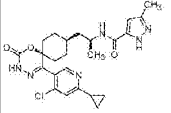
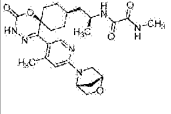
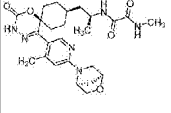
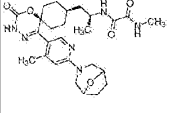
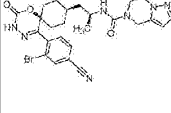
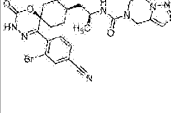
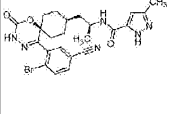
[0600]

[表1-33]

257		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.90 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.61 (2H, s), 4.09 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.88-3.71 (3H, m), 3.86 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.63-1.14 (9H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz).	497	495
258		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.33 (1H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz), 8.06 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 4.7 Hz), 6.79 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.49 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.83-3.74 (1H, m), 3.61-3.49 (2H, m), 2.76-2.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.52-1.15 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	507	505
259		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.06 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.75 (2H, s), 4.13-4.07 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.83-3.70 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.07-1.98 (2H, m), 1.62-1.16 (9H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz).	565	563
260		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.06 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.41 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.36 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.80-3.71 (1H, m), 3.63-3.51 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.62-1.55 (1H, m), 1.52-1.14 (8H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.7 Hz).	497	495
261		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.46-8.41 (1H, m), 8.06 (1H, s), 7.59 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.22-7.15 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.25 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 16.4, 5.9 Hz), 4.23 (1H, dd, J = 16.4, 5.9 Hz), 3.87 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.10-1.98 (2H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.54-1.13 (8H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz).	481	479
262		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.33-7.21 (5H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (1H, s), 5.02 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.93 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.87 (3H, s), 3.65-3.56 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.09-1.98 (2H, m), 1.67-1.58 (1H, m), 1.54-1.13 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	481	479
263		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.79 (1H, s), 3.88-3.76 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.57 (1H, d, J = 18.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 18.0 Hz), 2.20 (3H, s), 2.09-2.00 (2H, m), 1.63-1.57 (1H, m), 1.53-1.15 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	414	412
264		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.13 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 4.9, 1.4 Hz), 8.06 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 6.78 (1H, s), 6.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.47 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.82-3.73 (1H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.64-1.56 (1H, m), 1.53-1.15 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	507	505

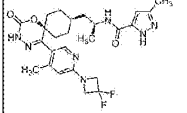
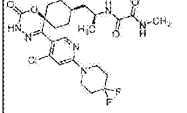
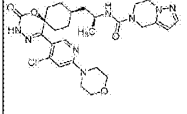
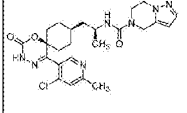
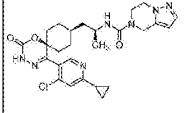
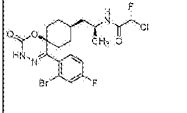
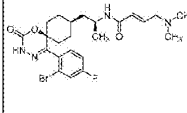
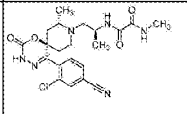
[0601]

[表1-34]

265			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.413 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.412 (1H, s), 7.62 (1H, s), 3.99-3.83 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.23-2.13 (1H, m), 2.13-2.01 (2H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.57-1.12 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.05-0.94 (4H, m).	462	460
266			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.27 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.67-7.55 (1H, m), 7.61 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.14-3.98 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.21-2.01 (3H, m), 1.76-1.62 (1H, m), 1.58-1.15 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.05-0.92 (4H, m).	485	483
267			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.02 (1H, s), 8.66-8.61 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.92 (1H, s), 6.43 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.97-3.87 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.64 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.44 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.23 (1H, d, J = 10.4 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.13 (3H, s), 2.04-1.95 (2H, m), 1.93-1.81 (2H, m), 1.73-1.61 (1H, m), 1.58-1.16 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	499	543 (半酸付加体)
268			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.02 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.92 (1H, s), 6.44 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.98-3.84 (1H, m), 3.77 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.63 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.44 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.23 (1H, d, J = 9.9 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.13 (3H, s), 2.04-1.95 (2H, m), 1.92-1.81 (2H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.59-1.17 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	499	N.D.
269			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.03 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 6.63 (1H, s), 4.43 (2H, s), 3.98-3.84 (1H, m), 3.82 (2H, d, J = 12.0 Hz), 2.94 (2H, dd, J = 12.5, 2.3 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.14 (3H, s), 2.03-1.95 (2H, m), 1.87-1.61 (5H, m), 1.60-1.15 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	N.D.
270			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.53 (2H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.83-3.69 (3H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 1.63-1.55 (1H, m), 1.54-1.12 (8H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz).	554	552
271			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.31 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.67-4.56 (2H, m), 4.30 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.82-3.72 (3H, m), 2.16-2.09 (2H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.51-1.13 (8H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz).	555	553
272			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.29 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.63-7.55 (1H, m), 6.31 (1H, s), 4.13-3.98 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.20-2.03 (2H, m), 1.74-1.62 (1H, m), 1.59-1.15 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz).	513	511

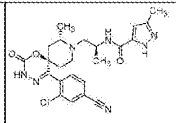
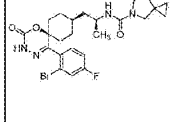
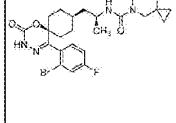
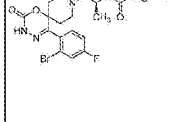
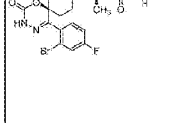
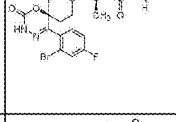
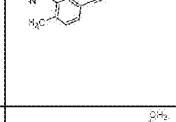
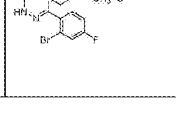
[0602]

[表1-35]

273			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.08 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.63-7.55 (1H, m), 6.48 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.38 (4H, t, J = 12.5 Hz), 4.11-4.01 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.07-1.98 (2H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.59-1.18 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	516	514
274			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.16 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.9 Hz), 8.10 (1H, s), 7.16 (1H, s), 3.97-3.86 (1H, m), 3.75 (4H, t, J = 5.7 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.09-1.94 (6H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.57-1.15 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	541	539
275			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.04 (1H, s), 4.54 (2H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.80-3.73 (3H, m), 3.71-3.65 (4H, m), 3.57-3.49 (4H, m), 2.09-1.99 (2H, m), 1.64-1.55 (1H, m), 1.53-1.24 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz).	571	569
276			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.28 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 1.3 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.03 (1H, d, J = 1.3 Hz), 4.53 (2H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.85-3.68 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.16-2.02 (2H, m), 1.66-1.54 (1H, m), 1.54-1.14 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz).	590	498
277			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.03 (1H, d, J = 0.9 Hz), 4.53 (2H, s), 4.01 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.86-3.68 (3H, m), 2.24-2.14 (1H, m), 2.14-2.01 (2H, m), 1.64-1.54 (1H, m), 1.54-1.12 (8H, m), 1.08-0.95 (4H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.3 Hz).	526	524
278		クロロフルオロメチルに起因する2種のジアステレオマーの混合物	¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 6.2 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.63 (1H, d, J = 49.5 Hz), 3.93-3.84 (1H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.65-1.56 (1H, m), 1.51-1.19 (8H, m), 1.05 (3H, dd, J = 6.2, 4.5 Hz).	492	499
279			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.20 (1H, s), 7.73 (2H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 6.49 (1H, dt, J = 15.5, 6.1 Hz), 5.96 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 2.96 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.13 (6H, s), 2.11-2.09 (2H, m), 1.65-1.59 (1H, m), 1.52-1.18 (8H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	509	507
280			¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.63-8.56 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.84-3.74 (1H, m), 2.90-2.72 (2H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.42 (1H, dd, J = 12.6, 7.6 Hz), 2.35-2.25 (2H, m), 2.00-1.89 (2H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.69-1.59 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz).	461	459

[0603]

[表1-36]

281			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.78 (1H, s), 11.35 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55-7.47 (1H, m), 6.28 (1H, s), 3.99-3.87 (1H, m), 2.94-2.75 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J = 12.5, 7.1 Hz), 2.38-2.13 (7H, m), 2.01-1.90 (2H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.68-1.58 (1H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	484	482
282			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.19 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 5.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.76-3.69 (1H, m), 3.35-3.31 (2H, m), 3.11-3.02 (2H, m), 2.15-2.10 (2H, m), 1.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.65-1.59 (1H, m), 1.52-1.13 (3H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.51 (4H, s).	521	519
283			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.20 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 6.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.80-3.73 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.29-3.16 (4H, m), 2.17-2.09 (2H, m), 1.66-1.60 (1H, m), 1.51-1.13 (8H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.60-0.57 (2H, m), 0.49-0.46 (2H, m).	537	535
284			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.26 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.7, 5.9 Hz), 7.37 (1H, td, J = 8.7, 2.5 Hz), 5.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.79-3.70 (1H, m), 3.28 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.09-2.98 (2H, m), 2.70-2.62 (2H, m), 2.32-2.17 (4H, m), 2.14-2.02 (2H, m), 1.67 (2H, q, J = 6.2 Hz), 1.61-1.54 (2H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.2 Hz), 0.53-0.46 (4H, m).	522	520
285			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.30 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 8.6, 8.1, 2.7 Hz), 4.16-3.99 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.16-1.97 (3H, m), 1.86-1.52 (7H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	501	499
286			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.83 (1H, s), 11.29 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 7.36 (1H, ddd, J = 8.6, 8.1, 2.7 Hz), 6.32 (1H, s), 4.29-4.16 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.14-1.95 (3H, m), 1.88-1.53 (7H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	524	522
287			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.19 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.95-3.86 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.30 (3H, s), 2.08-2.00 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.55-1.44 (3H, m), 1.39-1.18 (5H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	426	424
288			1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.67 (1H, s), 11.21 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.38-7.31 (2H, m), 6.18 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 2.72-2.65 (2H, m), 2.58-2.53 (2H, m), 2.36-2.29 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.09-1.92 (2H, m), 1.58-1.48 (1H, m), 1.45-1.35 (1H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.92 (3H, d, J = 6.5 Hz).	521	519

[0604]

[表1-37]

289		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.23 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.6, 2.5 Hz), 3.65-3.58 (1H, m), 2.72-2.65 (2H, m), 2.62 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.47-2.41 (2H, m), 2.36-2.28 (1H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.60-1.40 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz).	498	N.D.
290		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.83 (1H, s), 11.26 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.39 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.32 (1H, s), 3.96-3.91 (1H, m), 2.79-2.70 (1H, m), 2.60-2.54 (2H, m), 2.46-2.40 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.15-2.05 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.86 (3H, d, J = 6.3 Hz).	521	519
291		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.26 (1H, s), 8.65 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.38 (1H, td, J = 8.6, 2.4 Hz), 3.82-3.74 (1H, m), 2.77-2.68 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.61-2.36 (4H, m), 2.14-2.06 (2H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.81 (3H, d, J = 6.6 Hz).	498	N.D.
292		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.30 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 2.76-2.70 (1H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.56-1.35 (4H, m), 1.33-1.14 (4H, m), 1.06 (3H, d, J = 5.7 Hz), 0.64-0.58 (4H, m).	516	514
293		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.31 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 4.16-4.05 (1H, m), 2.19-2.06 (2H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.63-1.18 (8H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	501	499
294		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.27 (1H, s), 8.67-8.60 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.48-7.42 (1H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.19-2.08 (2H, m), 1.69-1.62 (1H, m), 1.59-1.12 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	549	547
295		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.27 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.48-7.42 (1H, m), 3.95-3.83 (1H, m), 2.76-2.70 (1H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.60-1.12 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.66-0.53 (4H, m).	575	573
296		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.18 (1H, s), 8.67-8.59 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.13-7.08 (2H, m), 4.90-4.77 (2H, m), 3.97-3.85 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.19-2.08 (2H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.59-1.14 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	563	561

[0605]

[表1-38]

297		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.18 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.69-7.64 (1H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 4.91-4.77 (2H, m), 3.97-3.83 (1H, m), 2.78-2.68 (1H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 1.59-1.14 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.66-0.53 (4H, m).	589	587
298		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.18 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12-7.06 (2H, m), 6.30 (1H, s), 4.88-4.76 (2H, m), 4.13-4.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.19-2.08 (2H, m), 1.73-1.63 (1H, m), 1.57-1.17 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	586	584
299		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.21 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.75 (1H, s), 3.95-3.86 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.17 (2H, d, J = 13.0 Hz), 1.71-1.64 (1H, m), 1.55-1.15 (8H, m), 1.38 (9H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	564	562
300		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 3.99-3.87 (1H, m), 2.75-2.66 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.43 (1H, dd, J = 12.6, 8.1 Hz), 2.35-2.20 (3H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.75-1.48 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz).	491	489
301		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.79 (1H, s), 11.34 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.60-7.50 (1H, m), 6.28 (1H, s), 4.15-3.99 (1H, m), 2.70 (2H, t, J = 11.6 Hz), 2.43 (1H, dd, J = 12.3, 7.8 Hz), 2.35-2.15 (6H, m), 2.09 (2H, d, J = 12.8 Hz), 1.69-1.54 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	514	512
302		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.46-11.09 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.74-6.71 (1H, m), 6.57 (1H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 2.77-2.63 (2H, m), 2.39 (1H, dd, J = 12.4, 7.1 Hz), 2.35-2.21 (3H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.72-1.56 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	517	515
303		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.44 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.81 (3H, s), 2.14 (2H, d, J = 12.4 Hz), 1.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.52-1.24 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	572	570
304		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.27 (1H, s), 7.87 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.55 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.29 (1H, s), 4.05-4.03 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.14 (2H, d, J = 12.4 Hz), 1.70 (1H, s), 1.51-1.25 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 5.9 Hz).	572	570

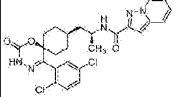
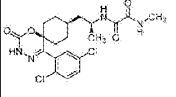
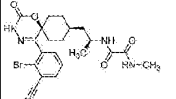
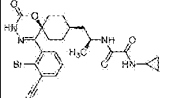
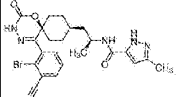
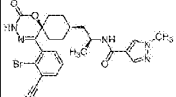
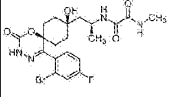
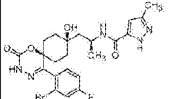
[0606]

[表1-39]

305		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.18 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.11-7.08 (2H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.09-3.96 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.14 (2H, d, J = 11.9 Hz), 1.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 1.51-1.24 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	586	584
306		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.23 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.7 Hz), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.5 Hz), 3.91-3.68 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.13 (2H, d, J = 11.9 Hz), 1.64 (1H, s), 1.55-1.17 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	531	529
307		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.81 (1H, s), 11.22 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51-7.48 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, t, J = 73.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.30 (1H, s), 4.05 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.13 (2H, d, J = 15.6 Hz), 1.69 (1H, s), 1.49-1.24 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	554	552
308		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.23 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (1H, t, J = 73.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.89 (1H, s), 2.74-2.72 (1H, m), 2.13 (2H, d, J = 10.8 Hz), 1.65 (1H, d, J = 7.0 Hz), 1.54-1.20 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.62-0.60 (4H, m).	557	555
309		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.23 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.52-7.48 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 73.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.05-4.01 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.13 (2H, d, J = 9.7 Hz), 1.68 (1H, s), 1.52-1.25 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	554	552
310		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.40 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.16-4.01 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.16-1.98 (3H, m), 1.86-1.56 (7H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	508	506
311		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.82 (1H, s), 11.39 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.32 (1H, s), 4.30-4.15 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.15-1.97 (3H, m), 1.89-1.56 (7H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	531	529
312		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, brs), 10.95 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.58 (1H, s), 6.52 (1H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 2.76-2.68 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 12.3, 7.3 Hz), 2.32-2.22 (3H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.73-1.53 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511

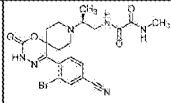
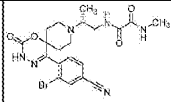
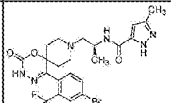
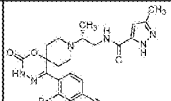
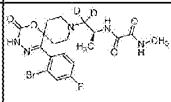
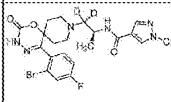
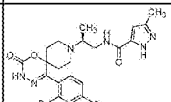
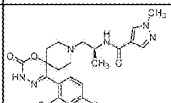
[0607]

[表1-40]

313			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.24 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.61-7.57 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 9.0, 6.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.94 (1H, s), 4.19-4.10 (1H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 1.77-1.68 (1H, m), 1.63-1.21 (8H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz).	514	512
314			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.24 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.65-7.55 (3H, m), 3.95-3.86 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.16-2.06 (2H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.57-1.13 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	455	453
315			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.32 (1H, s), 8.64 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.90-3.90 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.12 (2H, d, J = 11.9 Hz), 1.64 (1H, s), 1.53-1.21 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	490	488
316			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.32 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.90-3.89 (1H, m), 2.75-2.72 (1H, m), 2.11 (2H, d, J = 9.2 Hz), 1.64 (1H, s), 1.55-1.21 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.63-0.60 (4H, m).	516	514
317			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.81 (1H, s), 11.31 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.61 (1H, s), 6.31 (1H, br s), 4.07-4.05 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.12 (2H, s), 1.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 1.49-1.26 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511
318			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.32 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.02 (1H, m), 7.80-7.78 (2H, m), 7.67-7.61 (2H, m), 4.04-4.02 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.13 (2H, d, J = 11.9 Hz), 1.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 1.52-1.23 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511
319			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.25 (1H, s), 8.62 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 2.7 Hz), 4.57 (1H, s), 3.96-3.81 (1H, m), 2.66 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.11-1.94 (2H, m), 1.76-1.29 (8H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	499	497
320			¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.81 (1H, s), 11.24 (1H, s), 7.90-7.79 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.48 (1H, m), 7.39-7.26 (1H, m), 6.29 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.07-3.93 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.11-1.94 (2H, m), 1.78-1.28 (8H, m), 1.12 (3H, d, J = 5.9 Hz).	522	520

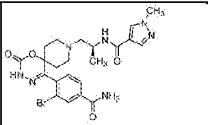
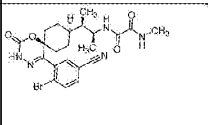
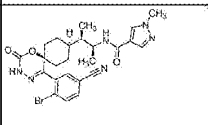
[0608]

[表1-42]

329			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.66-8.59 (1H, m), 8.41-8.35 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.17-3.00 (2H, m), 2.73 (1H, q, J = 7.5 Hz), 2.68-2.58 (3H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.41 (1H, t, J = 11.5 Hz), 2.16-2.06 (2H, m), 1.64-1.47 (2H, m), 0.87 (3H, d, J = 6.8 Hz).	491	489
330			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.66-8.59 (1H, m), 8.41-8.35 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.17-3.00 (2H, m), 2.73 (1H, q, J = 7.5 Hz), 2.68-2.58 (3H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.41 (1H, t, J = 11.5 Hz), 2.16-2.06 (2H, m), 1.64-1.47 (2H, m), 0.87 (3H, d, J = 6.8 Hz).	491	489
331			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.82 (1H, br s), 11.29 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.66-7.55 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.34 (1H, s), 4.11-4.01 (1H, m), 2.75-2.65 (2H, m), 2.43 (1H, dd, J = 12.9, 7.6 Hz), 2.35-2.24 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.02-1.86 (2H, m), 1.70-1.54 (2H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	557	555
332			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.77 (1H, s), 11.35 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.28 (1H, s), 2.80-2.38 (7H, m), 2.25 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 13.3 Hz), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz).	514	512
333			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.17 (1H, s), 7.47-7.37 (3H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 7.13 (1H, td, J = 8.2, 2.5 Hz), 4.00-3.93 (1H, m), 2.89 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.75-2.68 (1H, m), 2.67-2.61 (2H, m), 2.47 (1H, td, J = 12.1, 2.9 Hz), 2.25-2.16 (2H, m), 1.82-1.65 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.1 Hz).	486	484
334			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.25 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.77-7.72 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 4.08-4.00 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.74-2.65 (2H, m), 2.35-2.23 (2H, m), 2.12-2.02 (2H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz).	509	507
335			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.77 (1H, s), 11.35 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.28 (1H, s), 2.80-2.38 (7H, m), 2.25 (3H, s), 2.11 (2H, d, J = 13.3 Hz), 1.65-1.48 (2H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz).	514	512
336			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.76 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.13-4.00 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.75-2.65 (2H, m), 2.42-2.20 (4H, m), 2.14-2.05 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz).	514	512

[0610]

[表1-43]

337		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.27 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.76 (1H, s), 7.66-7.53 (3H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.74-2.65 (2H, m), 2.41-2.20 (4H, m), 2.14-2.05 (2H, m), 1.65-1.53 (2H, m), 1.06-1.02 (3H, m).	532	530
338		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.30 (1H, s), 8.67-8.61 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.04-7.97 (2H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 3.85-3.75 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.3 Hz), 2.24-2.06 (2H, m), 1.59-1.21 (8H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.77 (3H, d, J = 7.0 Hz).	504	502
339		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.30 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.03-7.96 (2H, m), 7.88-7.83 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.96-3.97 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.23-2.09 (2H, m), 1.61-1.21 (8H, m), 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.80 (3H, d, J = 7.0 Hz).	527	525

[0611]

[表1-44]

2-001			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 3.99-3.86 (1H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.43 (1H, dd, J = 12.4, 8.1 Hz), 2.34-2.20 (3H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.72-1.48 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	494	492
2-002			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (2H, s), 8.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.31 (1H, s), 4.34-4.22 (1H, m), 3.96-3.83 (1H, m), 2.73-2.63 (2H, m), 2.36-2.22 (4H, m), 2.18 (1H, dd, J = 12.4, 7.1 Hz), 2.14-2.04 (2H, m), 1.72-1.58 (2H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz).	546	544
2-003			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 6.72-6.69 (2H, m), 4.02-3.90 (1H, m), 2.74-2.63 (2H, m), 2.37-2.20 (4H, m), 2.14-2.05 (2H, m), 1.69-1.55 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	528	526
2-004			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.36 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.00-3.89 (1H, m), 2.75-2.60 (3H, m), 2.49-2.40 (1H, m), 2.34-2.20 (2H, m), 2.13-2.00 (2H, m), 1.81-1.59 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	512	510
2-005		2種の立体異性体の混合物	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.33 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.6, 5.8 Hz), 7.39 (1H, td, J = 8.4, 2.6 Hz), 3.81-3.74 (1H, m), 3.09 (1H, br s), 2.92-2.80 (2H, br m), 2.66 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.59-2.47 (4H, m), 1.99 (1H, br s), 1.80 (1H, br s), 1.64-1.62 (1H, br m), 1.09-1.07 (3H, m).	496	494
2-006			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.98-3.86 (1H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.43 (1H, dd, J = 12.4, 8.1 Hz), 2.36-2.16 (3H, m), 2.15-1.98 (2H, m), 1.68-1.49 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	447	445
2-007			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.78 (1H, s), 11.35 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.28 (1H, s), 4.13-4.01 (1H, m), 2.76-2.64 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 12.3, 7.5 Hz), 2.34-2.26 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.12-2.02 (2H, m), 1.68-1.49 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	470	468
2-008			¹ H-NMR (DMSO) δ: 11.35 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.96-3.88 (1H, m), 2.75-2.59 (2H, m), 2.43 (1H, dd, J = 12.6, 8.1 Hz), 2.34-2.19 (3H, m), 2.12-2.01 (2H, m), 1.69-1.48 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	450	448
2-009			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.33 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.44-4.34 (1H, m), 4.03-3.92 (1H, m), 2.75-2.66 (1H, m), 2.63-2.55 (1H, m), 2.38-1.98 (6H, m), 1.57-1.42 (2H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz).	488	486
2-010		2種のジアステオマーの混合物	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.34 (0.5H, s), 11.31 (0.5H, s), 8.93 (0.5H, d, J = 9.7 Hz), 8.77 (0.5H, q, J = 4.9 Hz), 8.65 (0.5H, q, J = 4.9 Hz), 8.52 (0.5H, d, J = 9.5 Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.58 (0.5H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.49 (0.5H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.41-7.31 (1H, m), 4.21-4.09 (1H, m), 3.84 (1H, t, J = 10.6 Hz), 2.80-2.54 (6H, m), 2.41-2.30 (1H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.58-1.40 (1H, m), 1.24 (1.5H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (1.5H, d, J = 6.7 Hz).	509	507

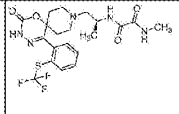
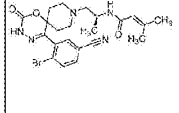
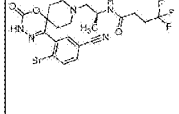
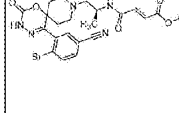
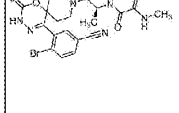
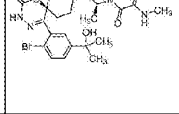
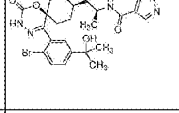
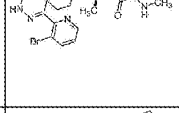
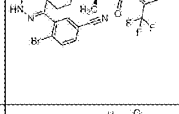
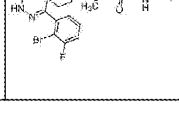
[0612]

[表1-45]

2-011		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 7.36 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 3.96-3.89 (1H, m), 2.72-2.59 (6H, m), 2.44-2.20 (3H, m), 2.19-2.03 (2H, m), 1.59-1.52 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz).	484	482
2-012		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.80 (1H, s), 11.25 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.59-7.51 (2H, m), 7.35 (1H, td, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.29 (1H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.46-2.39 (1H, m), 2.33-2.22 (5H, m), 2.11-2.04 (2H, br m), 1.61-1.51 (2H, br m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	507	505
2-013		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.69-8.62 (2H, m), 8.48-8.41 (1H, m), 8.26-8.21 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 3.97-3.85 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.08-2.00 (2H, m), 1.69-1.44 (5H, m), 1.34-1.14 (4H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	456	454
2-014		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.16 (1H, s), 8.69-8.63 (1H, m), 8.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.04-6.96 (2H, m), 4.65 (1H, s), 3.99-3.89 (1H, m), 3.78 (2H, s), 2.67 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.22-2.14 (2H, m), 1.73-1.17 (15H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz).	553	551
2-015		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.65-8.58 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.98-3.86 (1H, m), 2.76-2.62 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.43 (1H, dd, J = 12.5, 8.0 Hz), 2.35-2.18 (3H, m), 2.12-1.98 (2H, m), 1.68-1.49 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	518	516
2-016		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.79 (1H, s), 11.30 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61-7.50 (1H, m), 6.28 (1H, s), 4.12-4.01 (1H, m), 2.76-2.65 (2H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 2.34-2.16 (6H, m), 2.10-2.02 (2H, m), 1.55-1.50 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	541	539
2-017		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.38 (1H, s), 9.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.78 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 4.65-4.55 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 13.1, 9.8 Hz), 2.74-2.58 (7H, m), 2.33-2.25 (1H, m), 2.14-2.05 (2H, br m), 1.68-1.47 (2H, br m).	545	543
2-018		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.44 (1H, s), 8.67-8.60 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.62 (1H, m), 7.54-7.41 (2H, m), 3.97-3.87 (1H, m), 2.76-2.60 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.46-2.02 (6H, m), 1.72-1.46 (2H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	484	N.D.
2-019		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.87-7.82 (1H, m), 7.66-7.61 (3H, m), 3.96-3.86 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.08-1.99 (2H, m), 1.72-1.11 (9H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	487	485
2-020		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.87-7.81 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.58-7.59 (4H, m), 4.09-3.98 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.09-2.01 (2H, m), 1.73-1.21 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	510	508

[0613]

[表1-46]

2-021		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.36 (1H, s), 8.71-8.59 (1H, m), 8.42-8.33 (1H, m), 7.93-7.83 (1H, m), 7.73-7.61 (3H, m), 4.02-3.87 (1H, m), 2.78-2.60 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.43-2.19 (4H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.75-1.54 (2H, m), 1.15-1.01 (3H, m).	488	486
2-022		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.34 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.56 (1H, s), 3.96-3.86 (1H, m), 2.76-2.63 (2H, m), 2.34-2.21 (3H, m), 2.19-2.03 (3H, m), 1.98 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.69-1.51 (2H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.5 Hz).	488	486
2-023		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.34 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.56 (1H, s), 3.96-3.86 (1H, m), 2.76-2.63 (2H, m), 2.34-2.21 (3H, m), 2.19-2.03 (3H, m), 1.98 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.69-1.51 (2H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.5 Hz).	530	528
2-024		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70-7.66 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.0 Hz), 4.13-4.00 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.48-3.40 (1H, m), 2.75-2.65 (2H, m), 2.40-2.22 (3H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.08-1.03 (3H, m).	518	516
2-025		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.47 (1H, s), 8.68-8.60 (1H, m), 8.53-8.48 (0.5H, m), 8.40-8.35 (0.5H, m), 8.13-8.09 (1H, m), 8.04-7.99 (1H, m), 7.93-7.87 (1H, m), 4.24-4.11 (1H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 3.90-3.73 (1H, m), 2.92-2.58 (7H, m), 2.27-2.18 (1H, m), 1.97-1.84 (1H, m), 1.11-1.03 (3H, m).	493	491
2-026		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.65-8.59 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.47-7.40 (2H, m), 5.19 (1H, s), 3.96-3.82 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.20-2.09 (2H, m), 1.71-1.11 (9H, m), 1.41 (6H, s), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	523	521
2-027		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.15 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.67-7.60 (2H, m), 7.48-7.37 (2H, m), 5.18 (1H, s), 4.09-3.96 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.21-2.09 (2H, m), 1.73-1.15 (9H, m), 1.39 (6H, s), 1.06 (3H, d, J = 4.3 Hz).	546	544
2-028		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.36 (1H, s), 8.71-8.65 (2H, m), 8.43-8.39 (1H, m), 8.30-8.27 (1H, m), 7.52-7.47 (1H, m), 4.02-3.92 (1H, m), 2.78-2.61 (2H, m), 2.69 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.55-2.24 (4H, m), 2.06-1.77 (4H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz).	457	N.D.
2-029		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.70-7.58 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.14-4.03 (1H, m), 2.81-2.74 (1H, m), 2.71-2.64 (1H, m), 2.42-2.21 (4H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 1.74-1.53 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	578	576
2-030		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56-7.47 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 7.3, 1.7 Hz), 3.96-3.88 (1H, m), 2.73-2.60 (5H, m), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 8.1 Hz), 2.33-2.21 (3H, m), 2.11-2.03 (2H, br m), 1.63-1.50 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz).	484	482

[0614]

[表1-47]

2-031		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 12.79 (1H, s), 11.30 (1H, s), 7.58-7.46 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 6.28 (1H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 2.74-2.65 (2H, br m), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 7.4 Hz), 2.33-2.24 (6H, m), 2.11-2.04 (2H, br m), 1.63-1.53 (2H, br m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).	507	505
2-032		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.25 (1H, s), 8.65-8.59 (1H, m), 8.43-8.38 (1H, m), 7.94-7.90 (2H, m), 7.85-7.83 (1H, m), 3.96-3.83 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.83 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.21-2.12 (2H, m), 1.71-1.15 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	523	521
2-033		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.65-8.58 (1H, m), 8.39-8.33 (1H, m), 7.95-7.92 (2H, m), 7.89-7.86 (1H, m), 3.97-3.85 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.75-2.60 (2H, m), 2.62 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.46-2.07 (6H, m), 1.63-1.45 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 7.0 Hz).	524	522
2-034		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.20 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.38-8.33 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 5.21 (1H, s), 3.97-3.87 (1H, m), 2.74-2.60 (2H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.46-2.02 (6H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 1.41 (6H, s), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	524	522
2-035		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.23 (1H, s), 8.65-8.57 (2H, m), 8.43-8.38 (1H, m), 7.87-7.80 (2H, m), 7.78-7.76 (1H, m), 3.96-3.84 (1H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.3 Hz), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.20-2.10 (2H, m), 1.71-1.17 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	522	520
2-036		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.21 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.44-8.38 (1H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 3.96-3.85 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.19-2.09 (2H, m), 1.71-1.13 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	536	534
2-037		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.29 (1H, s), 8.65-8.57 (2H, m), 8.38-8.34 (1H, m), 7.88-7.83 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.3 Hz), 2.75-2.62 (2H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.47-2.06 (6H, m), 1.71-1.51 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	523	521
2-038		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.67-8.58 (1H, m), 8.37-8.31 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.51-7.48 (1H, m), 7.45-7.40 (1H, m), 3.98-3.87 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.74-2.60 (2H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.47-2.03 (6H, m), 1.67-1.49 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	537	535
2-039		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.61 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 6.9, 0.9 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 2.3, 0.9 Hz), 3.96-3.89 (1H, m), 2.73-2.60 (5H, m), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 8.1 Hz), 2.35-2.24 (3H, m), 2.08-2.04 (2H, br m), 1.79-1.66 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz).	428	426
2-040		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.44 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.59 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.64 (3H, s, J = 4.9 Hz), 2.23 (2H, t, J = 11.8 Hz), 2.10-2.04 (1H, m), 2.01-1.97 (1H, m), 1.79-1.56 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.7 Hz).	515	513

[0615]

[表1-48]

2-041			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.31-8.24 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.72 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.02-3.89 (1H, m), 2.71-2.65 (1H, m), 2.67 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.36-2.16 (5H, m), 2.15-2.03 (2H, m), 1.71-1.53 (2H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz).	517	515
2-042			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.53-8.45 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.06-3.94 (1H, m), 2.77 (4H, s), 2.73-2.64 (1H, m), 2.41-2.22 (5H, m), 2.18-2.03 (2H, m), 1.71-1.57 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	601	599
2-043			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.11 (1H, s), 8.68-8.62 (1H, m), 8.47-8.41 (1H, m), 8.00 (1H, s), 3.99-3.82 (1H, m), 3.85 (3H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.97-1.87 (2H, m), 1.81-1.43 (5H, m), 1.35-1.16 (4H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	517	515
2-044			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.70-8.63 (1H, m), 8.48-8.42 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.00-3.89 (1H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.22-2.13 (2H, m), 1.74-1.17 (3H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz).	547	545
2-045			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.14 (1H, s), 8.70-8.65 (1H, m), 8.44-8.38 (1H, m), 7.66-7.61 (1H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 5.19 (1H, s), 3.94-3.84 (1H, m), 2.76-2.67 (1H, m), 2.20-2.09 (2H, m), 1.71-1.11 (9H, m), 1.41 (6H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.66-0.55 (4H, m).	549	547
2-046			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.11 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.34 (1H, s), 4.14-4.01 (1H, m), 3.84 (3H, s), 1.98-1.20 (11H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	561	559
2-047			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.13 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.07-5.98 (1H, m), 3.97-3.89 (1H, m), 2.74-2.67 (2H, m), 2.40-2.20 (4H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.73-1.58 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz).	504	502
2-048		フラン環2位に結合する2種のジastereoisomerの混合物	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.34-11.34 (1H, m), 8.09-8.07 (1H, m), 8.04-7.99 (1H, m), 7.92-7.87 (1H, m), 7.37 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 4.16-4.05 (1H, m), 3.97-3.61 (3H, m), 2.76-2.54 (2H, m), 2.41-1.87 (7H, m), 1.81-1.35 (5H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz).	504	502
2-049		ジオキサン環2位に結合する2種のジastereoisomerの混合物	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.36-11.32 (1H, m), 8.09-8.06 (1H, m), 8.03-7.98 (1H, m), 7.91-7.85 (1H, m), 7.44 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 4.00-3.19 (8H, m), 2.73-2.58 (2H, m), 2.40-2.01 (6H, m), 1.72-1.41 (2H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.5 Hz).	520	518
2-050			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.18 (1H, s), 8.66-8.59 (1H, m), 8.44-8.38 (1H, m), 7.44-7.36 (1H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 3.95-3.84 (4H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.16-2.06 (2H, m), 1.69-1.12 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511

[0616]

[表1-49]

2-051		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.61 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 6.9, 0.9 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 2.3, 0.9 Hz), 3.96-3.89 (1H, m), 2.73-2.60 (5H, m), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 8.1 Hz), 2.35-2.24 (3H, m), 2.08-2.04 (2H, br m), 1.79-1.66 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.7 Hz).	428	426
2-052		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.44 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.59 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.23 (2H, t, J = 11.8 Hz), 2.10-2.04 (1H, m), 2.01-1.97 (1H, m), 1.79-1.56 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.7 Hz).	515	513
2-053		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.34 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 1.0 Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.77-2.65 (2H, m), 2.41-2.23 (4H, m), 2.14-2.05 (2H, m), 1.68-1.52 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	514	512
2-054		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.34 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90-7.85 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.08-4.00 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.74-2.64 (2H, m), 2.43 (1H, dd, J = 12.3, 7.8 Hz), 2.34-2.23 (3H, m), 2.13-2.03 (2H, m), 1.70-1.53 (2H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	514	N.D.
2-055		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.75-8.70 (1H, m), 8.63-8.57 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.50-7.30 (2H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 4.17-4.07 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.28-1.96 (4H, m), 1.81-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	556	554
2-056		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.22 (1H, s), 8.67-8.57 (1H, m), 8.46-8.37 (1H, m), 7.86-7.79 (1H, m), 7.63-7.51 (2H, m), 3.97-3.82 (3H, m), 3.74-3.61 (2H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.55-2.36 (2H, m), 2.20-2.09 (2H, m), 1.71-1.14 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	598	596
2-057		¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.27 (1H, s), 7.77-7.72 (1H, m), 7.53-7.49 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 4.60-4.50 (4H, m), 4.09-3.98 (1H, m), 2.88 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.37-2.27 (2H, m), 1.80-1.33 (9H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	584	582
2-058		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.17 (1H, s), 8.69-8.62 (1H, m), 8.49-8.41 (1H, m), 8.09 (1H, s), 6.55-6.23 (1H, m), 4.70-4.58 (2H, m), 3.99-3.87 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.98-1.88 (2H, m), 1.84-1.41 (5H, m), 1.35-1.17 (4H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	567	565
2-059		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70-7.66 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.10-4.01 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.76-2.64 (2H, m), 2.42-2.22 (4H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.63-1.47 (2H, m), 1.09-1.00 (3H, m).	514	512
2-060		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.36 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.09-3.97 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.73-2.64 (2H, m), 2.43 (1H, dd, J = 12.4, 7.9 Hz), 2.35-2.22 (3H, m), 2.12-2.03 (2H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	514	512

[0617]

[表1-50]

2-061		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 2.76-2.61 (2H, m), 2.46-2.23 (4H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.58-1.51 (2H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz).	535	533
2-062		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.82 (1H, s), 4.13-4.01 (1H, m), 2.76-2.61 (2H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.36-2.24 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.12-2.05 (2H, m), 1.61-1.46 (2H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	515	513
2-063		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.35 (1H, s), 8.32-7.83 (6H, m), 6.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.00-3.84 (1H, m), 2.73-2.64 (1H, m), 2.67 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.35-2.02 (7H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz).	517	515
2-064		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.38-8.31 (2H, m), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.97-3.86 (1H, m), 2.76-2.67 (2H, m), 2.65-2.59 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J = 12.5, 8.3 Hz), 2.36-2.19 (3H, m), 2.16-2.03 (2H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.68-0.53 (4H, m).	517	515
2-065		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.46 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.12 (1H, br s), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.24 (2H, t, J = 10.5 Hz), 2.07 (1H, dd, J = 13.7, 11.0 Hz), 1.99 (1H, br s), 1.79-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	515	513
2-066		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.43 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.62-8.57 (1H, m), 8.06-8.01 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.83-7.78 (1H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 2.65-2.62 (3H, m), 2.33-2.19 (2H, m), 2.11-1.96 (2H, m), 1.81-1.52 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	558	556
2-067		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.34 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.63-8.57 (1H, m), 7.65-7.62 (1H, m), 7.60-7.55 (1H, m), 7.41-7.20 (2H, m), 4.18-4.06 (1H, m), 2.66-2.62 (3H, m), 2.27-1.97 (4H, m), 1.82-1.54 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	556	554
2-068		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.44 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16-8.13 (1H, m), 8.04-8.00 (1H, m), 7.91-7.88 (1H, m), 7.30-7.28 (1H, m), 4.35-4.24 (1H, m), 2.32-2.17 (2H, m), 2.07-1.97 (2H, m), 1.67-1.54 (6H, m), 1.20-1.16 (3H, m).	559	557
2-069		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.91 (0.25H, s), 12.85 (0.75H, s), 11.29 (1H, s), 8.01-7.93 (2.5H, m), 7.86-7.81 (1H, m), 7.61-7.54 (0.5H, m), 6.49 (0.25H, s), 6.22 (0.75H, s), 4.10-4.00 (1H, m), 2.19-1.79 (3H, m), 1.74-1.14 (9H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.98-0.55 (4H, m).	539	537
2-070		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.29 (1H, s), 8.01-7.94 (2H, m), 7.86-7.81 (1H, m), 7.74-7.71 (1H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 6.57-6.54 (1H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.88-3.86 (3H, m), 2.17-2.06 (2H, m), 1.73-1.18 (9H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511

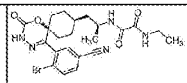
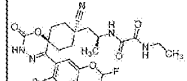
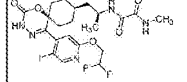
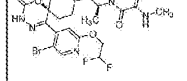
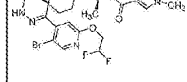
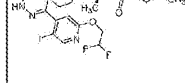
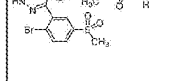
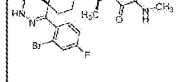
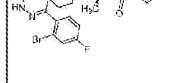
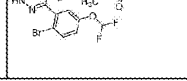
[0618]

[表1-51]

2-071		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.28 (1H, s), 8.01-7.94 (2H, m), 7.86-7.81 (1H, m), 7.61-7.59 (1H, m), 7.55-7.53 (1H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 4.09-3.93 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.16-2.06 (2H, m), 1.74-1.18 (9H, m), 1.07 (3H, d, J = 7.0 Hz).	513	511
2-072		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.95-12.82 (1H, m), 11.30 (1H, s), 8.34-8.31 (1H, m), 7.94-7.89 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.61-7.54 (1H, m), 6.54-6.18 (1H, m), 4.12-3.98 (1H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 1.95-1.64 (2H, m), 1.57-1.12 (8H, m), 1.07 (3H, d, J = 5.9 Hz), 0.98-0.56 (4H, m).	539	537
2-073		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.28 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 3.98-3.85 (1H, m), 2.16-2.04 (2H, m), 1.69-1.59 (1H, m), 1.59-1.13 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	493	491
2-074		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.65-8.60 (1H, m), 8.47-8.38 (2H, m), 7.00 (1H, s), 3.95-3.84 (1H, m), 3.88 (3H, s), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.15-2.05 (2H, m), 1.70-1.15 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	496	494
2-075		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.43 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.65-8.58 (1H, m), 8.43-8.38 (1H, m), 8.08 (1H, s), 3.95-3.84 (1H, m), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.20-2.11 (2H, m), 1.69-1.16 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	534	532
2-076		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.44 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.63-8.55 (1H, m), 8.00-7.95 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.76-7.69 (1H, m), 4.19-4.04 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.37-1.92 (4H, m), 1.84-1.35 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	558	556
2-077		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.46 (1H, s), 8.75-8.70 (1H, m), 8.63-8.57 (1H, m), 8.49 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.17-4.06 (1H, m), 3.90-3.87 (3H, m), 2.64 (3H, d, J = 3.8 Hz), 2.27-1.97 (4H, m), 1.82-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	521	519
2-078		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.36 (1H, s), 7.86-7.79 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.49-7.10 (3H, m), 4.32-4.21 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.29-1.96 (4H, m), 1.88-1.54 (6H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.5 Hz).	579	577
2-079		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.42 (1H, s), 8.06-8.01 (1H, m), 7.96-7.91 (1H, m), 7.85-7.76 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.55 (1H, s), 4.32-4.20 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.33-1.95 (4H, m), 1.88-1.50 (6H, m), 1.14 (3H, d, J = 7.0 Hz).	581	579
2-080		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.41 (1H, s), 8.75-8.70 (1H, m), 8.63-8.57 (1H, m), 7.95-7.90 (1H, m), 7.67-7.64 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.30-1.94 (4H, m), 1.81-1.52 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 7.0 Hz).	574	572

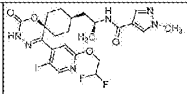
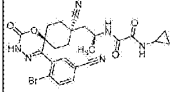
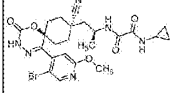
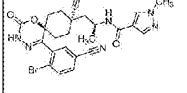
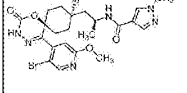
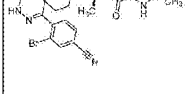
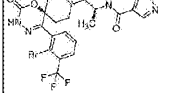
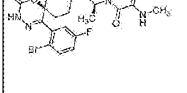
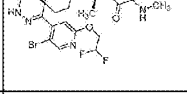
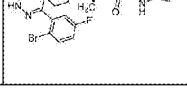
[0619]

[表1-52]

2-081		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.29 (1H, s), 8.71-8.64 (1H, m), 8.44-8.37 (1H, m), 8.01-7.95 (2H, m), 7.89-7.82 (1H, m), 3.96-3.85 (1H, m), 3.18-3.06 (2H, m), 2.16-2.05 (2H, m), 1.69-1.16 (9H, m), 1.09-0.99 (6H, m).	504	502
2-082		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.68-8.62 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.50-7.10 (3H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 3.21-3.04 (2H, m), 2.29-1.96 (4H, m), 1.82-1.56 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz).	570	568
2-083		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.66-8.58 (2H, m), 8.45-8.38 (1H, m), 7.10 (1H, s), 6.56-6.24 (1H, m), 4.63-4.51 (2H, m), 3.97-3.84 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 3.8 Hz), 2.16-2.07 (2H, m), 1.71-1.13 (9H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	594	592
2-084		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.66-8.60 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.44-8.38 (1H, m), 7.14 (1H, s), 6.56-6.24 (1H, m), 4.64-4.52 (2H, m), 3.96-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.15-2.07 (2H, m), 1.70-1.16 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	546	544
2-085		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.14 (1H, s), 6.57-6.21 (1H, m), 4.63-4.50 (2H, m), 4.11-3.96 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.17-2.07 (2H, m), 1.76-1.15 (9H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	569	567
2-086		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.31 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, s), 6.55-6.21 (1H, m), 4.61-4.50 (2H, m), 4.09-3.98 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.17-2.06 (2H, m), 1.75-1.14 (9H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	617	615
2-087		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.31 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.43-8.36 (1H, m), 8.07-8.02 (1H, m), 7.92-7.88 (2H, m), 3.96-3.84 (1H, m), 3.32 (3H, s), 2.63 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.21-2.12 (2H, m), 1.71-1.13 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	543	541
2-088		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.34 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.63-8.57 (1H, m), 7.80-7.75 (1H, m), 7.61-7.55 (1H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.18-4.06 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.26-1.95 (4H, m), 1.81-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	508	506
2-089		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.33 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.78-7.73 (2H, m), 7.60-7.54 (1H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 4.32-4.20 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.27-2.15 (2H, m), 2.03-1.51 (8H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	531	529
2-090		¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.90-7.78 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.50-7.08 (3H, m), 4.32-4.20 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.29-2.16 (2H, m), 2.04-1.54 (8H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	579	577

[0620]

[表1-53]

2-091		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.31 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (1H, s), 6.56-6.21 (1H, m), 4.63-4.49 (2H, m), 4.09-3.94 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.17-2.07 (2H, m), 1.73-1.14 (9H, m), 1.06 (3H, d, J = 5.9 Hz).	617	615
2-092		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.45 (1H, s), 8.75-8.70 (1H, m), 8.67-8.63 (1H, m), 8.15-8.13 (1H, m), 8.05-8.01 (1H, m), 7.93-7.88 (1H, m), 4.16-4.04 (1H, m), 2.79-2.69 (1H, m), 2.29-1.94 (4H, m), 1.82-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.64-0.56 (4H, m).	541	539
2-093		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.46 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.67-8.63 (1H, m), 8.49 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.15-4.02 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.77-2.68 (1H, m), 2.27-1.96 (4H, m), 1.82-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.66-0.54 (4H, m).	547	545
2-094		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.44 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.04-8.00 (2H, m), 7.91-7.83 (2H, m), 7.76 (1H, s), 4.35-4.19 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.31-2.16 (2H, m), 2.04-1.54 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	538	536
2-095		¹H-NMR (CDCl3) δ: 8.49 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.62 (1H, s), 5.68 (2H, d, J = 9.7 Hz), 4.59-4.47 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s), 2.37-2.27 (2H, m), 2.18-1.69 (8H, m), 1.27 (3H, d, J = 6.5 Hz).	544	542
2-096		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42-7.35 (2H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 2.74-2.65 (2H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.34-2.21 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.15-2.04 (2H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	514	512
2-097		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.43 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98-7.94 (1H, m), 7.88-7.79 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.73-7.68 (1H, m), 4.33-4.20 (1H, m), 3.83-3.80 (3H, m), 2.36-2.13 (2H, m), 2.04-1.60 (8H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	581	579
2-098		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.38 (1H, s), 8.75-8.70 (1H, m), 8.63-8.57 (1H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 4.17-4.06 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.27-1.95 (4H, m), 1.81-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	508	506
2-099		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.49 (1H, s), 8.77-8.68 (1H, m), 8.63-8.56 (1H, m), 8.52 (1H, s), 7.25 (1H, s), 6.58-6.24 (1H, m), 4.67-4.54 (2H, m), 4.07-3.97 (1H, m), 2.68 (3H, d, J = 3.8 Hz), 2.08-1.55 (10H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	571	569
2-100		¹H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.38 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.84-7.79 (1H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 4.16-4.04 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.27-1.94 (4H, m), 1.82-1.54 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.65-0.55 (4H, m).	534	532

[表1-54]

2-101		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.49 (1H, s), 8.75-8.68 (1H, m), 8.67-8.60 (1H, m), 8.51 (1H, s), 7.25 (1H, s), 6.58-6.24 (1H, m), 4.67-4.55 (2H, m), 4.07-3.94 (1H, m), 2.80-2.69 (1H, m), 2.08-1.54 (10H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.69-0.55 (4H, m).	597	595
2-102		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.40 (1H, s), 8.77-8.67 (1H, m), 8.66-8.56 (1H, m), 7.67-7.50 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 71.9 Hz), 4.19-4.05 (1H, m), 2.66-2.62 (3H, m), 2.31-1.93 (4H, m), 1.82-1.50 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	574	572
2-103		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.40 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.66-7.59 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.27 (1H, t, J = 72.2 Hz), 4.17-4.04 (1H, m), 2.77-2.69 (1H, m), 2.27-1.93 (4H, m), 1.82-1.50 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.68-0.53 (4H, m).	600	598
2-104		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.38 (1H, s), 8.97-8.90 (1H, m), 8.88-8.82 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.50-7.10 (3H, m), 6.20-5.87 (1H, m), 4.20-4.07 (1H, m), 3.65-3.40 (2H, m), 2.30-1.95 (4H, m), 1.83-1.54 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	606	604
2-105		1H-NMR (CDCl3) δ : 9.73 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.51 (1H, t, J = 72.7 Hz), 4.35-4.22 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.41-2.29 (2H, m), 2.10-1.70 (8H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.5 Hz).	572	570
2-106		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.46 (1H, s), 8.96-8.91 (1H, m), 8.88-8.82 (1H, m), 8.49 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.21-5.86 (1H, m), 4.18-4.07 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.66-3.39 (2H, m), 2.29-1.95 (4H, m), 1.81-1.55 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	571	569
2-107		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.38 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.67-8.63 (1H, m), 7.85-7.81 (1H, m), 7.52-7.11 (3H, m), 4.16-4.01 (1H, m), 2.78-2.67 (1H, m), 2.29-1.93 (4H, m), 1.86-1.52 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.67-0.54 (4H, m).	582	580
2-108		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.22 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.81-7.76 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.53-7.12 (3H, m), 3.95-3.80 (1H, m), 2.21-2.08 (2H, m), 1.70-1.14 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	517	515
2-109		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.36 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.63-8.57 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 2.66-2.61 (3H, m), 2.29-1.94 (4H, m), 1.81-1.57 (6H, m), 1.11 (3H, d, J = 4.8 Hz).	556	554
2-110		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.37 (1H, s), 8.74-8.69 (1H, m), 8.67-8.63 (1H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 4.16-4.03 (1H, m), 2.78-2.68 (1H, m), 2.29-1.93 (4H, m), 1.82-1.55 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 5.5 Hz), 0.67-0.56 (4H, m).	582	580

[0622]

[表1-55]

2-111		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.37 (1H, s), 8.97-8.90 (1H, m), 8.88-8.82 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 5.20-5.87 (1H, m), 4.20-4.07 (1H, m), 3.64-3.38 (2H, m), 2.30-1.94 (4H, m), 1.83-1.53 (6H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.5 Hz).	606	604
2-112		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.66-8.59 (1H, m), 8.46-8.38 (1H, m), 8.04-7.96 (2H, m), 7.90-7.84 (1H, m), 3.96-3.85 (1H, m), 3.32 (3H, s), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.16-2.05 (2H, m), 1.70-1.38 (4H, m), 1.31-1.14 (5H, m), 1.05 (3H, d, J = 7.0 Hz).	504	N.D.
2-113		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.38 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.57 (1H, s), 7.85-7.81 (1H, m), 7.50-7.11 (3H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 2.28-1.95 (4H, m), 1.81-1.57 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 7.0 Hz).	559	557
2-114		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.77 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.83-7.79 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 4.36-4.23 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.45-2.35 (2H, m), 2.09-1.70 (8H, m), 1.29 (3H, d, J = 7.0 Hz).	574	572
2-115		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.84 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.48-7.39 (2H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 6.58 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.35-4.22 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.43-2.30 (2H, m), 2.09-1.68 (8H, m), 1.29 (3H, d, J = 7.0 Hz).	572	570
2-116		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.96 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.64 (1H, s), 4.36-4.24 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.36-2.29 (2H, m), 2.08-1.70 (8H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.5 Hz).	537	535
2-117		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.44 (1H, s), 8.74-8.69 (1H, m), 8.67-8.63 (1H, m), 8.00-7.95 (1H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.76-7.70 (1H, m), 4.16-4.04 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.34-1.93 (4H, m), 1.84-1.60 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.66-0.53 (4H, m).	584	582
2-118		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.44 (1H, s), 8.74-8.69 (1H, m), 8.56 (1H, s), 7.99-7.95 (1H, m), 7.84-7.80 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 4.15-4.04 (1H, m), 2.33-1.95 (4H, m), 1.81-1.59 (6H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.5 Hz).	561	559
2-119		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.01 (1H, s), 11.42 (1H, s), 8.86-8.80 (1H, m), 7.96-7.90 (1H, m), 7.67-7.64 (1H, m), 7.51-7.47 (1H, m), 4.17-4.04 (1H, m), 3.59 (3H, s), 2.31-1.95 (4H, m), 1.83-1.52 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz).	590	588
2-120		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.02 (1H, s), 11.23 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.53-7.12 (3H, m), 3.98-3.85 (1H, m), 3.60 (3H, s), 2.20-2.08 (2H, m), 1.70-1.14 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	547	545

[0623]

[表1-56]

2-121		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.30 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.42-8.34 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.01 (1H, s), 3.94-3.82 (1H, m), 3.88 (3H, s), 2.17-2.06 (2H, m), 1.69-1.15 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	482	480
2-122		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.32 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.41-8.34 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.15 (1H, s), 6.57-6.25 (1H, m), 4.66-4.52 (2H, m), 3.96-3.82 (1H, m), 2.19-2.07 (2H, m), 1.71-1.15 (9H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	532	530
2-123		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.32 (1H, s), 8.65-8.54 (2H, m), 8.09-8.05 (1H, m), 8.03-7.98 (1H, m), 7.91-7.85 (1H, m), 4.01-3.92 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.67-2.63 (3H, m), 1.99-1.42 (10H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	520	518
2-124		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.31 (1H, s), 8.65-8.51 (2H, m), 8.00-7.92 (1H, m), 7.80-7.66 (2H, m), 4.04-3.91 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.01-1.40 (10H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	563	561
2-125		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.31 (1H, s), 8.66-8.53 (2H, m), 8.46 (1H, s), 7.03 (1H, s), 4.03-3.91 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.97-1.68 (4H, m), 1.65-1.41 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	526	524
2-126		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.33 (1H, s), 8.68-8.64 (1H, m), 8.59-8.54 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.03-7.98 (1H, m), 7.90-7.86 (1H, m), 4.02-3.92 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.78-2.69 (1H, m), 2.00-1.69 (4H, m), 1.64-1.43 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.68-0.57 (4H, m).	546	544
2-127		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.38 (1H, s), 8.97-8.95 (1H, m), 8.69-8.66 (1H, m), 8.56-8.52 (1H, m), 8.16-8.12 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.40-7.38 (1H, m), 7.28 (1H, t, J = 73.6 Hz), 7.27-7.23 (1H, m), 4.41-4.32 (1H, m), 2.31-2.19 (2H, m), 2.08-1.99 (2H, m), 1.88-1.57 (6H, m), 1.20-1.15 (3H, m).	576	574
2-128		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.36 (1H, s), 8.78-8.73 (1H, m), 8.64-8.60 (1H, m), 8.03-7.93 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.60-7.55 (1H, m), 7.39-7.36 (2H, m), 7.28 (1H, t, J = 73.5 Hz), 7.27-7.21 (1H, m), 4.40-4.39 (1H, m), 2.29-1.99 (4H, m), 1.85-1.54 (6H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.5 Hz).	576	574
2-129		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.31 (1H, s), 8.59-8.53 (2H, m), 7.97-7.93 (1H, m), 7.78-7.66 (2H, m), 4.03-3.99 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.01-1.41 (10H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz).	566	564
2-130		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.33 (1H, s), 8.60-8.54 (2H, m), 8.38-8.35 (1H, m), 8.00-7.95 (1H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 4.03-3.90 (1H, m), 2.91 (3H, s), 1.99-1.68 (4H, m), 1.62-1.44 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	523	521

[0624]

[表1-57]

2-131		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.25 (1H, s), 8.60-8.52 (2H, m), 7.83-7.76 (1H, m), 7.49-7.43 (1H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 4.02-3.91 (1H, m), 2.92 (3H, s), 1.99-1.87 (4H, m), 1.64-1.41 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	516	514
2-132		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.41 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.58 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 4.16-4.03 (1H, m), 2.30-1.94 (4H, m), 1.84-1.51 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz).	577	575
2-133		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.38 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.58 (1H, s), 7.85-7.79 (1H, m), 7.58-7.50 (1H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 4.19-4.06 (1H, m), 2.29-1.95 (4H, m), 1.83-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz).	511	509
2-134		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.34 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.57 (1H, s), 7.82-7.74 (1H, m), 7.62-7.54 (1H, m), 7.44-7.36 (1H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 2.27-2.14 (2H, m), 2.13-1.96 (2H, m), 1.81-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	511	509
2-135		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.22 (1H, s), 8.62-8.52 (2H, m), 7.78-7.70 (1H, m), 7.56-7.47 (1H, m), 7.41-7.33 (1H, m), 4.03-3.91 (1H, m), 2.93-2.89 (3H, m), 1.96-1.79 (3H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.63-1.42 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	516	514
2-136		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.23 (1H, s), 9.31 (1H, s), 9.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.81-7.75 (1H, m), 7.48-7.42 (1H, m), 7.35-7.27 (1H, m), 4.28-4.14 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.02-1.86 (3H, m), 1.80-1.73 (1H, m), 1.69-1.46 (6H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz).	534	532
2-137		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.23 (1H, s), 9.40-9.37 (1H, m), 9.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.20-8.16 (1H, m), 7.91-7.86 (1H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 4.34-4.22 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.94-1.48 (10H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.5 Hz).	534	532
2-138		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.40 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.57 (1H, s), 7.67-7.59 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.27 (1H, t, J = 72.2 Hz), 4.18-4.05 (1H, m), 2.29-1.93 (4H, m), 1.83-1.50 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	577	575
2-139		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.40 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.63-8.57 (1H, m), 8.08-8.01 (1H, m), 7.88-7.81 (1H, m), 4.17-4.06 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.27-2.15 (2H, m), 2.13-1.96 (2H, m), 1.81-1.55 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	526	524
2-140		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.40 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.57 (1H, s), 8.08-8.01 (1H, m), 7.88-7.81 (1H, m), 4.18-4.06 (1H, m), 2.28-1.93 (4H, m), 1.84-1.55 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	529	527

[0625]

[表1-58]

2-141			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.06-9.00 (2H, m), 8.01-7.97 (1H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 4.44-4.28 (1H, m), 2.31-2.01 (4H, m), 1.86-1.52 (6H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.5 Hz).	529	527
2-142			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 9.38 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.27 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.20-8.15 (1H, m), 7.90-7.85 (1H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 4.50-4.36 (1H, m), 2.31-2.03 (4H, m), 1.87-1.54 (6H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.5 Hz).	529	527
2-143			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 8.94 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.89 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.83-7.77 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 7.55-7.50 (1H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 4.41-4.30 (1H, m), 2.31-2.01 (4H, m), 1.87-1.55 (6H, m), 1.20 (3H, d, J = 7.0 Hz).	529	527
2-144			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.25 (1H, s), 8.65-8.53 (2H, m), 7.84-7.76 (1H, m), 7.49-7.42 (1H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 4.02-3.91 (1H, m), 2.92 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.65 (3H, dd, J = 4.8, 1.1 Hz), 1.98-1.66 (4H, m), 1.63-1.40 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511
2-145			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.21 (1H, s), 8.65-8.53 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 4.03-3.91 (1H, m), 2.91 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.65 (3H, dd, J = 4.3 Hz), 1.96-1.67 (4H, m), 1.64-1.41 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511
2-146			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.36 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.86-8.83 (1H, m), 8.72-8.69 (1H, m), 7.83-7.77 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.35-7.29 (1H, m), 4.45-4.32 (1H, m), 2.35-2.03 (4H, m), 1.85-1.55 (6H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.5 Hz).	529	527
2-147			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.37 (1H, s), 9.89-9.80 (1H, m), 8.30-8.24 (1H, m), 8.04-7.99 (1H, m), 7.83-7.76 (1H, m), 7.56-7.50 (1H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 6.50-6.43 (1H, m), 4.38-4.24 (1H, m), 3.54 (3H, s), 2.29-2.16 (2H, m), 2.09-1.54 (8H, m), 1.21-1.15 (3H, m).	558	556
2-148		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.32 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.03-7.99 (1H, m), 7.91-7.86 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 2.66 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.94-1.55 (7H, m), 1.47-1.15 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz).	490	488
2-149			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.32 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.03-7.99 (1H, m), 7.91-7.86 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 2.66 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.94-1.55 (7H, m), 1.47-1.15 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz).	490	488
2-150			¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.32 (1H, s), 8.64-8.58 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.03-7.99 (1H, m), 7.91-7.86 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 2.66 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.94-1.55 (7H, m), 1.47-1.15 (4H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz).	490	488

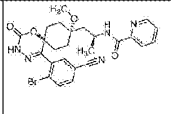
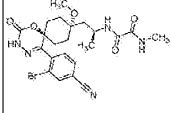
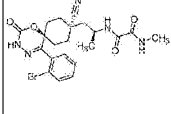
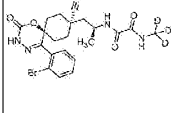
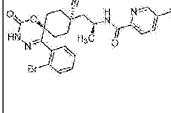
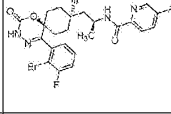
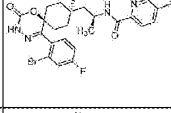
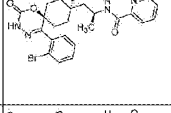
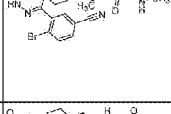
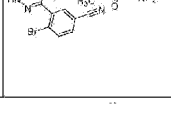
[0626]

[表1-59]

2-151			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.65-8.52 (2H, m), 8.05-7.97 (1H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 4.02-3.91 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.96-1.69 (4H, m), 1.64-1.41 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	531	529
2-152			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.39 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.57 (1H, s), 7.59-7.48 (2H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 2.28-2.15 (2H, m), 2.13-1.95 (2H, m), 1.82-1.52 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	511	509
2-153			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.39 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.63-8.57 (1H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 4.17-4.04 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.27-1.95 (4H, m), 1.81-1.53 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	508	506
2-154			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.38 (1H, s), 9.40-9.36 (1H, m), 9.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.19-8.15 (1H, m), 7.91-7.85 (1H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 4.48-4.35 (1H, m), 2.30-2.03 (4H, m), 1.88-1.52 (6H, m), 1.23 (3H, d, J = 7.0 Hz).	529	527
2-155			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.36 (1H, s), 9.39-9.36 (1H, m), 9.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.19-8.16 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 4.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39-7.36 (1H, m), 7.28 (1H, t, J = 73.5 Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 4.48-4.36 (1H, m), 2.31-2.02 (4H, m), 1.87-1.55 (6H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.5 Hz).	577	575
2-156			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.33 (1H, s), 9.39-9.36 (1H, m), 9.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.20-8.15 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 4.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.59-7.53 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 4.48-4.36 (1H, m), 2.29-2.02 (4H, m), 1.86-1.52 (6H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.5 Hz).	529	527
2-157			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.39 (1H, s), 9.40-9.36 (1H, m), 9.27 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.19-8.15 (1H, m), 8.05-7.99 (1H, m), 7.90-7.79 (2H, m), 4.47-4.38 (1H, m), 2.29-2.04 (4H, m), 1.86-1.56 (6H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.5 Hz).	547	545
2-158			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.64-8.53 (2H, m), 7.57-7.46 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.04-3.91 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.96-1.67 (4H, m), 1.65-1.41 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.5 Hz).	513	511
2-159			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.38 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.62 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.03-7.93 (2H, m), 7.59-7.45 (3H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 4.41-4.29 (1H, m), 2.29-2.01 (4H, m), 1.87-1.53 (6H, m), 1.20 (3H, d, J = 7.0 Hz).	528	526
2-160			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.64-8.56 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.01-7.97 (1H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 4.06-3.96 (1H, m), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.03-1.89 (2H, m), 1.76-1.43 (4H, m), 1.27-1.17 (4H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.76 (3H, s).	504	502

[0627]

[表1-60]

2-161			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.31 (1H, s), 8.64-8.57 (2H, m), 8.07-7.94 (4H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 7.60-7.55 (1H, m), 4.24-4.14 (1H, m), 2.96 (3H, s), 1.98-1.47 (10H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz).	540	538
2-162			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.33 (1H, s), 8.64-8.53 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.00-7.96 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.02-3.91 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.8 Hz), 1.98-1.79 (3H, m), 1.77-1.68 (1H, m), 1.62-1.42 (6H, m), 1.08 (3H, d, J = 7.0 Hz).	520	518
2-163			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.31 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.63-8.56 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.51-7.47 (2H, m), 7.45-7.40 (1H, m), 4.17-4.04 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.27-2.16 (2H, m), 2.11-1.95 (2H, m), 1.81-1.52 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	490	488
2-164			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.31 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.57 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54-7.38 (3H, m), 4.19-4.03 (1H, m), 2.27-2.16 (2H, m), 2.12-1.93 (2H, m), 1.82-1.52 (6H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.5 Hz).	493	491
2-165			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.50-8.46 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.48-7.44 (2H, m), 7.43-7.37 (1H, m), 4.41-4.31 (1H, m), 2.29-2.01 (4H, m), 1.84-1.53 (6H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.5 Hz).	535	533
2-166			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.38 (1H, s), 9.10-9.08 (1H, m), 8.99 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.50-8.46 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55-7.46 (2H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 4.41-4.31 (1H, m), 2.28-2.01 (4H, m), 1.83-1.52 (6H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.5 Hz).	553	551
2-167			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.33 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.50-8.46 (1H, m), 8.16-8.13 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.58-7.53 (1H, m), 7.40-7.33 (1H, m), 4.42-4.31 (1H, m), 2.28-2.01 (4H, m), 1.83-1.51 (6H, m), 1.20 (3H, d, J = 7.0 Hz).	553	551
2-168			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.29 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.61 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.03-7.93 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.54 (1H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.40-4.29 (1H, m), 2.32-2.01 (4H, m), 1.87-1.52 (6H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.5 Hz).	510	508
2-169			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.29 (1H, s), 8.65-8.59 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 3.98-3.85 (1H, m), 2.64 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.16-2.04 (2H, m), 1.69-1.59 (1H, m), 1.59-1.13 (8H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	490	488
2-170			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02-7.95 (3H, m), 7.88-7.83 (1H, m), 7.72 (1H, br s), 3.94-3.82 (1H, m), 2.16-2.05 (2H, m), 1.68-1.60 (1H, m), 1.56-1.12 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.5 Hz).	476	474

[0628]

[表1-61]

2-171		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.07-7.80 (4H, m), 3.84-3.74 (1H, m), 2.21-2.01 (2H, m), 1.70-1.10 (9H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz).	477	475
2-172		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 9.11 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 5.65 (1H, t, J = 6.7 Hz), 4.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.98-3.86 (1H, m), 2.16-2.06 (2H, m), 1.68-1.16 (9H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.5 Hz).	488 (M-17)	504

[0629] 試験例 1 : ヒト PLD1 酵素阻害活性の評価

ヒトPLD1全長（1-1036アミノ酸）のN末端にFLAG-tagを付加した酵素を用いて、ヒトPLD1酵素阻害活性を測定する方法を以下に示す。

1. ヒトPLD1全長発現プラスミドの作成

PCR法により、市販のヒトPLD1遺伝子（Promega KK社製）を鋳型として、ヒトPLD1全長の5'末端側にFLAG-tag配列を付加したDNA断片を増幅した。増幅したDNA断片とBamHI及びEcoRIで消化したバキュロウイルス作製用ベクターpVL1393（Pharmingen社製）をIn-Fusion HD Cloning Kit（タカラバイオ社製）を用いて連結させた。得られたIn-Fusion反応産物で形質転換した大腸菌DH5α（TOYOBO社製）から、バキュロウイルス用ヒトPLD1全長発現プラスミドDNAを単離した。次に、バキュロウイルス用ヒトPLD1全長発現プラスミドDNAを鋳型として、PCR法によりヒトPLD1全長の5'末端側にFLAG-tag配列を付加したDNA断片を増幅した。増幅したDNA断片と、pcDNA3.4-TOPPO（Life Technologies社製）にリンカー配列を導入したDNA断片をIn-Fusion HD Cloning Kitを用いて連結させた。得られたIn-Fusion反応産物で形質転換した大腸菌DH5αから、動物細胞用ヒトPLD1全長発現プラスミドDNAを単離した。ベクターにクローニングしたヒトPLD1全長の塩基配列を、Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing

ng Kit (Applied Biosystems社製)を用いたDye Terminator法によって決定した。決定した配列はヒトPLD1全長 (GenBank Accession Number: NM_001130081) の5'末端側にFLAG-tag配列が挿入された配列であった。

- [0630] 2. Expi293F細胞発現系によるヒトPLD1全長タンパク質の生産
- Expi293F細胞 (Life Technologies社製) は、培地としてExpi293 Expression Medium (Life Technologies社製) を用いて37℃、8%CO₂存在下で振とう培養した。遺伝子導入試薬PEIは、Polyethylenimine Max (nominally MW 40,000) (Polysciences社製) をMilliQ水で溶解後、NaOHでpHを7.0に調整して1mg/mLとし、0.22μmフィルターを用いて濾過したものを使用した。動物細胞用ヒトPLD1全長発現プラスミドDNAを、PEIを用いてExpi293F細胞にトランスフェクションし、48時間振とう培養後に細胞を回収し、-80℃に保存した。

- [0631] 3. ヒトPLD1全長タンパク質の精製

ヒトPLD1全長発現細胞に対し、Homogenate buffer (20mmol/L Na-phosphate pH7.5, 250mmol/L NaCl, 1mmol/L MgCl₂, 1%β-OG, 0.05mmol/L DTT+complete EDTA-free (Roche Diagnostics K.K.社製)) を加え、Microfluidizer Processor M-110EH (みづほ工業社製) により細胞を破碎した。破碎液を4℃、10,100×gで15分間遠心後に上清を回収し、0.45μmフィルターで濾過した。遠心上清に対し、Homogenate bufferで平衡化したANTI-FLAG M2 Affinity Gel (SIGMA-Aldrich社製) レジンを添加し、4℃で1時間以上攪拌した。この混合液をポリブレップカラムに充填

し、Wash Buffer (20mmol/L Na-phosphate pH7.5, 150mmol/L NaCl, 1mmol/L $MgCl_2$, 0.02% Triton, 0.05mmol/L DTT) でレジンを洗浄した。400 μ g/mL DYKDDDDK Peptide (株式会社スクラム社製) を含むWash Bufferを加えてレジンに結合したタンパク質を溶出させた。溶出画分をSDS-PAGE後にCBB染色することでヒトPLD1全長を含む画分を同定した。ヒトPLD1全長溶出画分をまとめ、Amicon Ultra-15 100k (Merck Millipore社製) を用いて濃縮した。濃縮画分をまとめて液体窒素で急速凍結し、 $-80^{\circ}C$ に保管した。

[0632] 4. ヒトPLD1阻害活性の評価

384 well Assay Plate (Black, Polystyrene, Non-Treated, Cat No. 3573, Corning) に、Assay Buffer (50mmol/L HEPES pH 7.5, 80mmol/L KCl, 3mmol/L EGTA, 3.6mmol/L $MgCl_2$, 0.01% NP-40, 0.1% BSA) で希釈したDMSO又は被験物質溶液 (DMSOの最終濃度5%) を5 μ L/ウェル添加した。Assay bufferで6nmol/Lとなるよう希釈したヒトPLD1全長酵素溶液を5 μ L/ウェル添加した (BlankウェルにはAssay bufferを添加した。)。Assay Bufferで6mmol/Lとなるよう希釈した1, 2-ジヘプタノイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン (Avanti Polar Lipids社製) 基質溶液を5 μ L/ウェル添加し、室温で60分間酵素反応を行った。反応停止直前に反応停止剤4 μ mol/L 5-フルオロ-2-インドリルデスクロロハロペミド (R&D Systems社製) を含む検出液 (200 μ mol/L AmplexRed (ThermoFisher社製), 0.1U/mL Choline Oxidase (Sigma-Aldrich社製), 4U/mL Horseradish peroxidase

e (ThermoFisher社製))をAssay bufferで調製し、5 μ L/ウェル添加して酵素反応を停止させた。反応停止直後、及び室温で30分インキュベート後に、ARVO X5 (PerkinElmer社製)にてEx: 531 nm/Em: 590 nmの蛍光値を測定した。反応停止直後、及び30分後の蛍光値の変化量を用いて阻害率を算出した。各処置をしたウェルの蛍光値の平均値からブランクウェルの蛍光値の平均値を差し引いた値をデータとした。被験物質の各濃度の阻害率は、以下の式から算出した:

[0633] [数1]

$$100 - (B/A) \times 100$$

A: 溶媒対照のデータ

B: 被験物質処置のデータ

[0634] 被験物質のIC₅₀値(50%阻害濃度)は、被験物質各濃度の阻害率をロジスティック曲線に当てはめることで算出した。各実施例化合物の結果を以下の表2-1から表2-14に示す。なお、実施例34、186、2-047、2-099、2-101、2-150及び2-171に関しては、化合物10 μ MにおけるPLD1の阻害率を示し、実施例34は36%阻害、実施例186は33%阻害、実施例2-047は32%阻害、実施例2-099は21%阻害、実施例2-101は13%阻害、実施例2-150は25%阻害、実施例2-171は12%阻害であった。

[0635] 試験例2: ヒトPLD2酵素阻害活性の評価

ヒトPLD2全長(1-933アミノ酸)のN末端にFLAG-tagを付加した酵素を用いて、ヒトPLD2酵素阻害活性を測定する方法を以下に示す。

1. ヒトPLD2全長発現プラスミドの作成

PCR法により、市販のヒトPLD2遺伝子(Promega KK社製)を鋳型として、ヒトPLD2全長の5'末端側にFLAG-tag配列を付加したDNA断片を増幅した。増幅したDNA断片とBamHI及びEco

oRIで消化したバキュロウイルス作製用ベクターpVL1393 (Pharminogen社製)をIn-Fusion HD Cloning Kit (タカラバイオ社製)を用いて連結させた。得られたIn-Fusion反応産物で形質転換した大腸菌DH5 α (TOYOBO社製)から、バキュロウイルス用ヒトPLD2全長発現プラスミドDNAを単離した。次に、バキュロウイルス用ヒトPLD2全長発現プラスミドDNAを鋳型として、PCR法によりヒトPLD2全長の5'末端側にFLAG-tag配列を付加したDNA断片を増幅した。増幅したDNA断片と、pcDNA3.4-TOPO (Life Technologies社製)にリンカー配列を導入したDNA断片をIn-Fusion HD Cloning Kitを用いて連結させた。得られたIn-Fusion反応産物で形質転換した大腸菌DH5 α から、動物細胞用ヒトPLD2全長発現プラスミドDNAを単離した。ベクターにクローニングしたヒトPLD2全長の塩基配列を、Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems社製)を用いたDye Terminator法によって決定した。決定した配列はヒトPLD2全長 (GenBank Accession Number: NM_002663) の5'末端側にFLAG-tag配列が挿入された配列であった。

[0636] 2. Expi293F細胞発現系によるヒトPLD2全長タンパク質の生産

Expi293F細胞 (Life Technologies社製)は、培地としてExpi293 Expression Medium (Life Technologies社製)を用いて37℃、8%CO₂存在下で振とう培養した。遺伝子導入試薬PEIは、Polyethylenimine Max (nominally MW 40,000) (Polysciences社製)をMilliQ水で溶解後、NaOHでpHを7.0に調整して1mg/mLとし、0.22 μ mフィルターを用いて濾過したものを使用した。動物細胞用ヒトPLD2全長発現プラスミドDNAを、PEIを

用いてExp i 2 9 3 F細胞にトランスフェクションし、48時間振とう培養後に細胞を回収し、 -80°C に保存した。

[0637] 3. ヒトPLD2全長タンパク質の精製

ヒトPLD2全長発現細胞に対し、Homogenate buffer (20mmol/L Na-phosphate pH7.5, 250mmol/L NaCl, 1mmol/L MgCl_2 , 1% β -OG, 0.05mmol/L DTT+complete EDTA-free (Roche Diagnostics K. K. 社製))を加え、Microfluidizer Processor M-110EH (みづほ工業社製)により細胞を破碎した。破碎液を 4°C 、10, 100 $\times$ gで15分間遠心後に上清を回収し、0.45 μm フィルターで濾過した。遠心上清に対し、Homogenate bufferで平衡化したANTI-FLAG M2 Affinity Gel (SIGMA-Aldrich社製)レジンを追加し、 4°C で1時間以上攪拌した。この混合液をポリブレップカラムに充填し、Wash Buffer (20mmol/L Na-phosphate pH7.5, 150mmol/L NaCl, 1mmol/L MgCl_2 , 0.02%Triton, 0.05mmol/L DTT)でレジンを洗浄した。400 $\mu\text{g/mL}$ DYKDDDDK Peptide (株式会社スクラム社製)を含むWash Bufferを加えてレジンに結合したタンパク質を溶出させた。溶出画分をSDS-PAGE後にCBB染色することでヒトPLD2全長を含む画分を同定した。ヒトPLD2全長溶出画分をまとめ、Amicon Ultra-15 100k (Merck Millipore社製)を用いて濃縮した。濃縮画分をまとめて液体窒素で急速凍結し、 -80°C に保管した。

[0638] 4. ヒトPLD2阻害活性の評価

384 well Assay Plate (Black, Polystyrene, Non-Treated, Cat No. 3573, Corning)に、Assay Buffer (50mmol/L HEPES

pH 7.5, 80 mmol/L KCl, 3 mmol/L EGTA, 3.6 mmol/L $MgCl_2$, 0.01% NP-40, 0.1% BSA) で希釈した DMSO 又は被験物質溶液 (DMSO の最終濃度 5%) を 5 μ L / ウェル添加した。Assay buffer で 6 nmol/L となるよう希釈したヒト PLD2 全長酵素溶液を 5 μ L / ウェル添加した (Blank ウェルには Assay buffer を添加した。)。Assay Buffer で 6 mmol/L となるよう希釈した 1, 2-ジヘptaノイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン (Avanti Polar Lipids 社製) 基質溶液を 5 μ L / ウェル添加し、室温で 60 分間酵素反応を行った。反応停止直前に反応停止剤 4 μ mol/L 5-フルオロ-2-インドリルデスクロロハロペミド (R&D Systems 社製) を含む検出液 (200 μ mol/L AmplexRed (ThermoFisher 社製), 0.1 U/mL Choline Oxidase (Sigma-Aldrich 社製), 4 U/mL Horseradish peroxidase (ThermoFisher 社製)) を Assay buffer で調製し、5 μ L / ウェル添加して酵素反応を停止させた。反応停止直後、及び室温で 30 分インキュベート後に、ARVO X5 (PerkinElmer 社製) にて Ex: 531 nm / Em: 590 nm の蛍光値を測定した。反応停止直後、及び 30 分後の蛍光値の変化量を用いて阻害率を算出した。各処置をしたウェルの蛍光値の平均値からブランクウェルの蛍光値の平均値を差し引いた値をデータとした。被験物質の各濃度の阻害率は、以下の式から算出した:

[0639] [数2]

$$100 - (B/A) \times 100$$

A: 溶媒対照のデータ

B: 被験物質処置のデータ

[0640] 被験物質の IC_{50} 値 (50% 阻害濃度) は、被験物質各濃度の阻害率をロジスティック曲線に当てはめることで算出した。各実施例化合物の結果を以

下の表 2-1 から表 2-14 に示す。なお、実施例 34、186、2-047、2-101、2-112、2-150 及び 2-171 に関しては、化合物 10 μ M における PLD2 の阻害率を示し、実施例 34 は 17% 阻害、実施例 186 は 18% 阻害、実施例 2-047 は実施例 34% 阻害、実施例 2-101 は 28% 阻害、実施例 2-112 は 39% 阻害、実施例 2-150 は 30% 阻害、実施例 2-171 は 23% 阻害であった。

[0641]

[表2-1]

実施例番号	PLD1 IC ₅₀ (μM)	PLD2 IC ₅₀ (μM)
1	0.033	< 0.010
2	0.020	< 0.010
3	0.027	< 0.010
4	0.036	0.011
5	0.164	0.171
6	0.069	0.120
7	0.030	0.044
8	0.030	0.010
9	0.083	0.056
10	0.092	0.106
11	0.228	0.394
12	< 0.010	< 0.010
13	0.036	< 0.010
14	0.010	< 0.010
15	0.025	< 0.010
16	0.926	0.968
17	0.816	1.044
18	0.852	0.157
19	0.017	0.010
20	1.646	3.769
21	0.307	0.346
22	0.066	0.049
23	0.039	0.051
24	0.041	0.031
25	0.108	0.101
26	< 0.010	< 0.010
27	0.014	0.013
28	0.341	0.303
29	0.999	1.715
30	0.123	0.153
31	0.024	< 0.010
32	0.032	< 0.010
33	0.025	< 0.010
34	36%阻害 at 10μM	17%阻害 at 10μM
35	0.257	0.367
36	0.221	0.137
37	< 0.010	< 0.010
38	0.035	0.068
39	0.093	0.024
40	0.013	< 0.010

[0642]

[表2-2]

41	0.229	0.500
42	0.247	0.261
43	0.221	0.184
44	0.018	< 0.010
45	0.027	0.023
46	0.012	< 0.010
47	0.119	< 0.010
48	0.014	< 0.010
49	0.031	0.011
50	0.033	0.051
51	0.033	0.016
52	0.021	< 0.010
53	0.019	< 0.010
54	0.020	< 0.010
55	0.015	< 0.010
56	0.026	0.017
57	0.016	< 0.010
58	0.014	< 0.010
59	< 0.010	< 0.010
60	< 0.010	< 0.010
61	0.014	0.011
62	0.140	0.223
63	< 0.010	< 0.010
64	0.018	< 0.010
65	< 0.010	< 0.010
66	0.016	< 0.010
67	< 0.010	< 0.010
68	2.028	4.659
69	< 0.010	< 0.010
70	0.028	0.020
71	< 0.010	< 0.010
72	0.034	0.024
73	0.023	0.015
74	< 0.010	< 0.010
75	1.628	1.992
76	0.017	0.017
77	0.026	< 0.010
78	0.350	0.252
79	< 0.010	< 0.010
80	< 0.010	< 0.010

[0643]

[表2-3]

81	0.012	< 0.010
82	0.421	0.358
83	0.259	0.221
84	0.070	0.053
85	0.012	< 0.010
86	0.013	< 0.010
87	0.039	< 0.010
88	0.056	0.065
89	0.038	0.037
90	0.045	0.018
91	0.023	0.015
92	0.026	0.013
93	0.032	< 0.010
94	0.068	0.060
95	8.056	6.165
96	0.018	< 0.010
97	< 0.010	< 0.010
98	0.057	0.078
99	0.241	0.373
100	0.041	0.033
101	< 0.010	< 0.010
102	0.288	0.666
103	0.170	0.379
104	0.075	0.217
105	0.027	0.041
106	0.026	0.048
107	0.085	0.139
108	0.025	0.038
109	0.012	< 0.010
110	0.083	0.099
111	0.017	0.021
112	0.031	0.020
113	0.017	0.013
114	0.013	< 0.010
115	0.015	< 0.010
116	0.043	0.037
117	0.021	0.018
118	0.050	0.073
119	0.011	< 0.010
120	0.012	0.011

[0644]

[表2-4]

121	< 0.010	< 0.010
122	< 0.010	< 0.010
123	0.202	0.502
124	0.638	2.736
125	0.040	0.057
126	0.013	< 0.010
127	0.025	< 0.010
128	0.186	0.060
129	0.018	< 0.010
130	0.018	< 0.010
131	0.010	< 0.010
132	0.014	< 0.010
133	0.029	0.031
134	0.021	0.030
135	0.086	0.033
136	0.155	0.170
137	0.505	1.586
138	0.774	1.396
139	< 0.010	< 0.010
140	< 0.010	< 0.010
141	0.141	0.164
142	0.022	< 0.010
143	0.027	0.025
144	0.011	< 0.010
145	0.017	< 0.010
146	0.020	< 0.010
147	0.032	0.032
148	0.020	0.018
149	0.012	< 0.010
150	0.880	0.640
151	0.018	< 0.010
152	0.023	0.013
153	0.027	0.028
154	0.027	0.014
155	0.014	< 0.010
156	0.236	0.412
157	< 0.010	< 0.010
158	0.027	0.015
159	0.028	< 0.010
160	0.026	0.017

[0645]

[表2-5]

161	0.020	0.013
162	0.322	0.536
163	< 0.010	< 0.010
164	0.038	< 0.010
165	0.019	< 0.010
166	0.019	< 0.010
167	0.020	< 0.010
168	0.056	0.035
169	0.034	0.020
170	0.019	< 0.010
171	0.013	< 0.010
172	0.023	0.012
173	0.029	0.010
174	0.042	0.017
175	0.021	0.015
176	0.029	0.029
177	0.010	< 0.010
178	0.014	0.017
179	0.025	< 0.010
180	0.028	0.012
181	0.013	< 0.010
182	0.019	< 0.010
183	0.042	0.107
184	< 0.010	< 0.010
185	0.068	0.064
186	33%阻害 at 10 μ M	18%阻害 at 10 μ M
187	0.222	0.455
188	0.044	0.033
189	0.130	0.140
190	0.642	0.776
191	0.038	< 0.010
192	0.021	< 0.010
193	0.055	0.046
194	< 0.010	< 0.010
195	0.039	0.067
196	0.027	< 0.010
197	0.026	< 0.010
198	0.011	< 0.010
199	0.010	< 0.010
200	0.103	0.082

[0646]

[表2-6]

201	0.328	0.371
202	0.832	1.247
203	0.012	< 0.010
204	0.123	0.146
205	0.035	0.102
206	0.036	0.013
207	0.025	< 0.010
208	0.045	0.224
209	0.018	0.018
210	0.296	1.087
211	0.102	0.429
212	< 0.010	< 0.010
213	0.086	0.115
214	< 0.010	< 0.010
215	< 0.010	< 0.010
216	0.029	0.019
217	0.017	< 0.010
218	0.023	0.013
219	< 0.010	< 0.010
220	0.042	0.033
221	0.016	< 0.010
222	0.059	0.171
223	0.396	0.246
224	0.013	< 0.010
225	0.513	0.203
226	0.018	< 0.010
227	0.019	< 0.010
228	0.028	< 0.010
229	0.197	0.310
230	0.021	< 0.010
231	0.024	0.012
232	2.580	2.132
233	1.861	1.796
234	0.247	0.474
235	0.035	0.013
236	0.015	< 0.010
237	0.034	< 0.010
238	0.012	< 0.010
239	0.018	< 0.010
240	0.013	< 0.010

[0647]

[表2-7]

241	0.017	< 0.010
242	0.016	< 0.010
243	0.024	< 0.010
244	0.019	< 0.010
245	0.040	0.107
246	0.015	< 0.010
247	0.014	< 0.010
248	0.017	< 0.010
249	0.025	< 0.010
250	0.022	< 0.010
251	0.017	< 0.010
252	0.174	0.335
253	0.252	0.324
254	0.029	< 0.010
255	0.032	0.014
256	0.027	< 0.010
257	0.262	0.215
258	0.186	0.249
259	1.450	2.499
260	0.031	< 0.010
261	0.168	0.313
262	0.015	< 0.010
263	2.777	4.499
264	0.036	< 0.010
265	0.013	< 0.010
266	0.015	< 0.010
267	0.026	< 0.010
268	0.030	< 0.010
269	0.018	< 0.010
270	0.017	< 0.010
271	0.018	< 0.010
272	0.015	< 0.010
273	0.019	< 0.010
274	0.017	< 0.010
275	0.025	< 0.010
276	0.021	< 0.010
277	0.017	< 0.010
278	0.246	1.176
279	0.086	0.044
280	0.147	0.316

[0648]

[表2-8]

281	0.169	0.232
282	0.097	0.146
283	0.043	0.048
284	0.061	0.040
285	< 0.010	< 0.010
286	0.014	< 0.010
287	0.013	< 0.010
288	0.026	< 0.010
289	0.018	< 0.010
290	0.122	0.046
291	0.150	0.234
292	0.023	< 0.010
293	0.127	0.325
294	0.011	< 0.010
295	< 0.010	< 0.010
296	0.013	< 0.010
297	0.013	< 0.010
298	0.015	< 0.010
299	0.025	< 0.010
300	0.038	< 0.010
301	0.030	< 0.010
302	0.017	< 0.010
303	0.011	< 0.010
304	< 0.010	< 0.010
305	0.015	< 0.010
306	< 0.010	< 0.010
307	0.013	< 0.010
308	0.015	< 0.010
309	0.015	< 0.010
310	0.014	< 0.010
311	0.015	< 0.010
312	0.029	< 0.010
313	0.023	0.025
314	< 0.010	< 0.010
315	0.025	0.024
316	0.046	0.061
317	0.071	0.065
318	0.037	0.041
319	2.092	0.744
320	3.881	1.577

[0649]

[表2-9]

321	0.042	< 0.010
322	0.030	< 0.010
323	0.010	< 0.010
324	0.020	0.022
325	0.015	< 0.010
326	0.054	0.038
327	0.110	0.051
328	0.048	0.034
329	0.051	< 0.010
330	3.151	0.026
331	0.032	0.022
332	2.595	0.015
333	0.025	< 0.010
334	0.026	< 0.010
335	0.126	< 0.010
336	0.033	< 0.010
337	0.074	0.028
338	0.024	< 0.010
339	0.039	0.010

[0650]

[表2-10]

2-001	0.041	< 0.010
2-002	1.254	1.865
2-003	0.038	0.012
2-004	0.068	< 0.010
2-005	0.433	0.035
2-006	0.056	0.011
2-007	0.028	< 0.010
2-008	0.062	0.011
2-009	2.154	1.037
2-010	1.015	1.258
2-011	2.110	2.943
2-012	2.044	0.245
2-013	0.012	< 0.010
2-014	0.022	< 0.010
2-015	0.026	0.012
2-016	0.019	< 0.010
2-017	0.099	0.045
2-018	0.022	< 0.010
2-019	0.012	< 0.010
2-020	0.021	0.016
2-021	0.027	0.015
2-022	0.738	0.388
2-023	0.102	0.064
2-024	0.046	0.028
2-025	0.219	0.205
2-026	0.012	< 0.010
2-027	0.013	< 0.010
2-028	0.045	0.032
2-029	1.507	8.407
2-030	0.031	0.018
2-031	0.019	< 0.010
2-032	0.011	< 0.010
2-033	0.035	< 0.010
2-034	0.031	0.010
2-035	0.021	< 0.010
2-036	0.017	< 0.010
2-037	0.043	0.013
2-038	0.060	0.011
2-039	0.153	0.264
2-040	0.021	< 0.010

[0651]

[表2-11]

2-041	0.148	0.103
2-042	3.018	0.383
2-043	0.033	0.152
2-044	< 0.010	< 0.010
2-045	0.018	< 0.010
2-046	0.024	0.118
2-047	32%阻害 at 10 μ M	34%阻害 at 10 μ M
2-048	0.644	1.014
2-049	1.743	1.443
2-050	0.012	< 0.010
2-051	0.025	< 0.010
2-052	0.021	< 0.010
2-053	0.676	0.245
2-054	0.037	< 0.010
2-055	0.011	< 0.010
2-056	0.017	< 0.010
2-057	0.018	< 0.010
2-058	0.026	0.066
2-059	0.731	0.505
2-060	0.027	0.011
2-061	0.014	< 0.010
2-062	0.025	0.025
2-063	0.173	0.106
2-064	0.027	0.011
2-065	0.021	< 0.010
2-066	0.015	< 0.010
2-067	0.015	< 0.010
2-068	< 0.010	< 0.010
2-069	< 0.010	< 0.010
2-070	0.068	0.038
2-071	0.013	< 0.010
2-072	0.014	0.024
2-073	0.014	0.002
2-074	0.011	< 0.010
2-075	0.016	< 0.010
2-076	0.011	< 0.010
2-077	0.015	< 0.010
2-078	< 0.010	< 0.010
2-079	0.011	0.010
2-080	< 0.010	< 0.010

[0652]

[表2-12]

2-081	< 0.010	< 0.010
2-082	< 0.010	< 0.010
2-083	< 0.010	< 0.010
2-084	0.013	< 0.010
2-085	0.022	< 0.010
2-086	0.015	< 0.010
2-087	0.012	< 0.010
2-088	0.019	< 0.010
2-089	0.018	< 0.010
2-090	0.013	< 0.010
2-091	< 0.010	< 0.010
2-092	0.026	< 0.010
2-093	0.038	0.013
2-094	0.026	< 0.010
2-095	0.035	0.012
2-096	0.055	0.031
2-097	0.020	< 0.010
2-098	0.013	< 0.010
2-099	21%阻害 at 10μM	6.889
2-100	0.015	< 0.010
2-101	13%阻害 at 10μM	28%阻害 at 10μM
2-102	0.014	< 0.010
2-103	0.023	< 0.010
2-104	0.021	0.011
2-105	0.017	< 0.010
2-106	0.073	0.127
2-107	0.011	< 0.010
2-108	< 0.010	< 0.010
2-109	0.011	< 0.010
2-110	0.021	< 0.010
2-111	0.025	0.029
2-112	3.590	39%阻害 at 10μM
2-113	0.014	< 0.010
2-114	0.052	< 0.010
2-115	0.038	< 0.010
2-116	0.081	0.017
2-117	0.030	< 0.010
2-118	0.019	< 0.010
2-119	0.034	< 0.010
2-120	0.021	< 0.010

[0653]

[表2-13]

2-121	0.026	0.021
2-122	0.014	< 0.010
2-123	0.026	< 0.010
2-124	0.022	< 0.010
2-125	0.043	0.016
2-126	0.035	0.014
2-127	< 0.010	< 0.010
2-128	< 0.010	< 0.010
2-129	0.025	< 0.010
2-130	0.032	< 0.010
2-131	0.015	< 0.010
2-132	0.011	< 0.010
2-133	0.014	< 0.010
2-134	0.018	< 0.010
2-135	0.020	< 0.010
2-136	0.017	0.015
2-137	0.029	0.033
2-138	0.014	< 0.010
2-139	0.014	< 0.010
2-140	0.017	< 0.010
2-141	< 0.010	< 0.010
2-142	0.012	< 0.010
2-143	0.262	0.738
2-144	0.012	< 0.010
2-145	0.014	< 0.010
2-146	0.019	0.016
2-147	0.136	0.152
2-148	0.140	0.046
2-149	0.045	0.023
2-150	25%阻害 at 10 μ M	30%阻害 at 10 μ M
2-151	0.024	< 0.010
2-152	0.016	< 0.010
2-153	0.016	< 0.010
2-154	0.021	0.017
2-155	< 0.010	< 0.010
2-156	0.013	< 0.010
2-157	0.017	< 0.010
2-158	0.016	< 0.010
2-159	0.015	< 0.010
2-160	0.011	< 0.010

[0654]

[表2-14]

2-161	0.014	< 0.010
2-162	0.021	< 0.010
2-163	< 0.010	< 0.010
2-164	< 0.010	< 0.010
2-165	< 0.010	< 0.010
2-166	0.011	< 0.010
2-167	0.011	< 0.010
2-168	< 0.010	< 0.010
2-169	0.045	0.100
2-170	0.009	0.002
2-171	12%阻滯 at 10 μ M	23%阻滯 at 10 μ M
2-172	0.020	0.003

[0655] 本発明の製剤例として、下記の製剤が挙げられる。しかし、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

[0656] 製剤例 1 : カプセルの製造

(1) 実施例 1 の化合物	3 0 m g
(2) 微結晶セルロース	1 0 m g
(3) 乳糖	1 9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g

成分 (1)、(2)、(3) 及び (4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0657] 製剤例 2 : 錠剤の製造

(1) 実施例 1 の化合物	1 0 g
(2) 乳糖	5 0 g
(3) トウモロコシデンプン	1 5 g
(4) カルメロースカルシウム	4 4 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

成分 (1)、(2)、(3) の全量及び 3 0 g の成分 (4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 1 4 g の成分 (4) 及び 1 g の成分 (5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実

施例 1 の化合物を 1 0 m g 含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

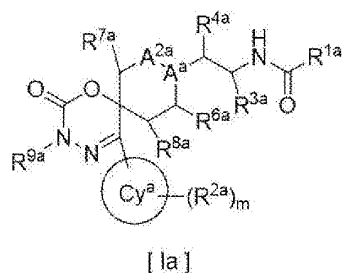
産業上の利用可能性

[0658] 本発明の化合物 [I] 若しくは化合物 [Ia] 又はその製薬上許容される塩は、P L D 阻害活性を有するため、血栓症及びがんの治療又は予防に有用であり得る。

請求の範囲

[請求項1] 式 [Ia] で示される化合物又はその製薬上許容される塩。

[化1]



[式中、

A^aは、CR^{10a}又はNであり；

A^{2a}は、CR^{5a}又はOであり；

Cy^aは、

(1) C₆₋₁₀ アリール、

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から10員のヘテロアリール、又は

(3) 環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有する、9又は10員の部分不飽和縮合環基

であり；

R^{1a}は、

(1) C₁₋₆ アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO₂R¹¹ (ここで、R¹¹は、C₁₋₄ アルキルである)、又は

(d) NHCOR¹² (ここで、R¹²は、C₁₋₄ アルキルである) で置換されてもよい}、

(2) C₂₋₄ アルケニル {ここで、該アルケニルは、1から3個の

(a) NR¹³R¹⁴ (ここで、R¹³及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素又はC₁₋₄ アルキルである)、

(b) ハロゲン、

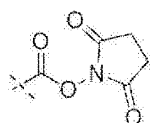
(c) COR^{35a} (ここで R^{35a} は、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシである)

、

(d) $\text{CONR}^{36a}\text{R}^{37a}$ (ここで、 R^{36a} 及び R^{37a} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は

(e) 部分構造式：

[化2]



で置換されてもよい}、

(3) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(4) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい)、

(5) $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ (ここで、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

(i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(ii) ピリジルで置換されてもよい}、

(c) C_{1-4} アルコキシ、又は

(d) C_{3-4} シクロアルキルである)、

(6) COR^{17a} (ここで、 R^{17a} は、 C_{1-4} アルキル又はヒドロキシである)、

(7) $\text{CONR}^{18a}\text{R}^{19a}$ (ここで、 R^{18a} 及び R^{19a} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) C_{3-4} シクロアルキル、

- (d) C₅₋₈架橋シクロアルキル、
- (e) C₁₋₄ハロアルキル、又は
- (f) C₁₋₄アルコキシである)、
- (8) C₃₋₄シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) ハロゲン、又は
 - (c) フェニルで置換されてもよい)、
- (9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキソ、
 - (c) NR²⁰R²¹ (ここで、R²⁰及びR²¹は、それぞれ独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである)、又は
 - (d) フェニルで置換されてもよい}、
- (10) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、
- (11) フェニル (ここで、該フェニルは、1又は2個の
 - (a) ハロゲン、又は
 - (b) C₁₋₄ハロアルキルで置換されてもよい)、
- (12) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリール (ここで、該ヘテロアリールは、1又は2個のR^{22a}で置換されてもよい)、
- (13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基 (ここで、該縮合環基は、C₁₋₄ハロアルキル

で置換されてもよい)、又は

(14) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基(ここで、該部分不飽和環基は、オキソ基およびC₁₋₄アルキルで置換されてもよい)

であり;

m個のR^{2a}は、それぞれ独立して、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、
- (4) C₁₋₆アルキル(ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、又は
 - (b) C₃₋₄シクロアルキルで置換されてもよい)、
- (5) C₂₋₄アルケニル(ここで、該アルケニルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい)、
- (6) C₁₋₄ハロアルキル、
- (7) C₁₋₄アルコキシ(ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、及び
 - (b) ハロゲン

からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されてもよい)、

(8) SR^{23a}(ここで、R^{23a}は、C₁₋₄アルキル又はC₁₋₄ハロアルキルである)、

(9) COR^{24a}(ここで、R^{24a}は、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C₁₋₄アルキル、又は
- (c) C₁₋₄アルコキシである)、

(10) CONR^{25a}R^{26a}(ここで、R^{25a}及びR^{26a}は、それぞれ独立して、

- (a) 水素、
- (b) C₁₋₆アルキル、又は

(c) C_{3-4} シクロアルキルであるか、あるいは

R^{25a} 及び R^{26a} は、互いに結合して、それらが結合する窒素原子と一緒に、4から7員のヘテロシクロアルキルを形成する（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有し、また該ヘテロシクロアルキルは、1又は2個のハロゲンで置換されてもよい）、

(11) SO_2R^{27} （ここで、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキルである）、

(12) C_{3-4} シクロアルキル、

(13) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(a) ハロゲン、

(b) C_{1-4} アルキル、及び

(c) C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい）、

(14) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から9員の架橋ヘテロシクロアルキル、

(15) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、又は

(16) フェニル

であり；

R^{3a} は、

(1) 水素、

(2) C_{1-4} アルキル、又は

(3) C_{1-4} ハロアルキル

であり；

R^{4a}は、

- (1) 水素、
- (2) C₁₋₄アルキル、又は
- (3) シアノ

であり；

R^{5a}は、水素又はC₁₋₄アルキルであり；

R^{6a}、R^{7a}及びR^{8a}の組み合わせとしては、

- (1) R^{6a}は、水素又はC₁₋₄アルキルであり、R^{7a}及びR^{8a}は、ともに水素である組み合わせ、
- (2) R^{6a}は、水素又はC₁₋₄アルキルであり、R^{7a}及びR^{8a}は、互いに結合して、それらが結合する炭素原子及びスピロ炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成する組み合わせ、あるいは
- (3) R^{6a}及びR^{7a}は、互いに結合して、それらが結合する炭素原子及びスピロ炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成し、R^{8a}は、水素である組み合わせ

であり；

R^{9a}は、

- (1) 水素、
- (2) CONHR²⁸（ここで、R²⁸は、C₃₋₄シクロアルキルである）、又は
- (3) C₁₋₄アルキル

であり；

R^{10a}は、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) ハロゲン、
- (4) C₁₋₄アルキル、
- (5) シアノ、又は

(6) C_{1-4} アルコキシ

であり；

1又は2個の R^{22a} は、それぞれ独立して、

- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{1-4} ハロアルキル、
- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) $NHCOR^{29}$ （ここで、 R^{29} は、 C_{1-4} アルキルである）、
- (6) SO_2R^{30} （ここで、 R^{30} は、 C_{1-4} アルキルである）、
- (7) シアノ、又は
- (8) C_{3-4} シクロアルキル

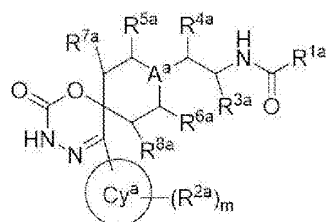
であり；並びに

m は、0、1、2又は3である]

[請求項2]

式 [IIa]：

[化3]



[IIa]

[式中、

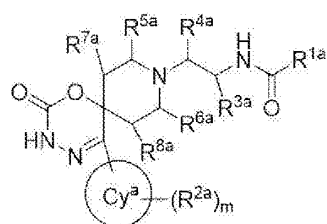
A^a 、 Cy^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 及び m は、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項3]

式 [IIIa]：

[化4]



[IIIa]

[式中、

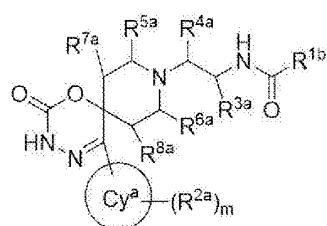
Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項4]

式 [IVa] :

[化5]



[IVa]

[式中、

R^{1b}は、

(1) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO₂R¹¹ (ここで、R¹¹は、C₁₋₄アルキルである)、又は

(d) NHCOR¹² (ここで、R¹²は、C₁₋₄アルキルである) で置換されてもよい}、

(2) C₂₋₄アルケニル {ここで、該アルケニルは、1から3個の

(a) NR¹³R¹⁴ (ここで、R¹³及びR¹⁴は、それぞれ独立して、水素又はC₁

-₄アルキルである)、

(b) ハロゲン、

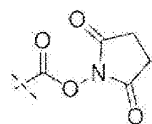
(c) COR^{35a} (ここでR^{35a}は、ヒドロキシ又はC₁₋₄アルコキシである)

、

(d) CONR^{36a}R^{37a} (ここで、R^{36a}及びR^{37a}は、それぞれ独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである)、又は

(e) 部分構造式：

[化6]



で置換されてもよい)、

(3) C₁₋₆アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい)、

(4) NR¹⁵R¹⁶ (ここで、R¹⁵及びR¹⁶は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C₁₋₄アルキル {ここで、該アルキルは、

(i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(ii) ピリジルで置換されてもよい}、

(c) C₁₋₄アルコキシ、又は

(d) C₃₋₄シクロアルキルである)、

(5) CONR^{18a}R^{19a} (ここで、R^{18a}及びR^{19a}は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C₁₋₄アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) C₃₋₄シクロアルキル、

(d) C₅₋₆架橋シクロアルキル、

(e) C₁₋₄ハロアルキル、又は

(f) C_{1-4} アルコキシである)、

(6) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、

(7) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリール（ここで、該ヘテロアリールは、1又は2個の R^{22a} で置換されてもよい）、

(8) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）、又は

(9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基（ここで、該部分不飽和環基は、オキソ基および C_{1-4} アルキルで置換されてもよい）

であり；並びに

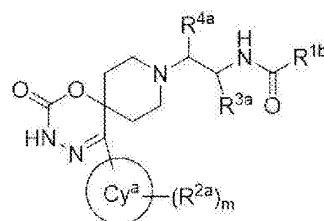
Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{22a} 及び m は、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項5]

式 [Va] :

[化7]



[Va]

[式中、

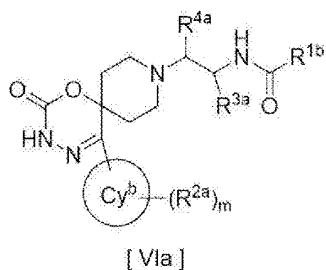
Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及び m は、請求項1の定義と同義であり；並びに

R^{1b}は、請求項4の定義と同義である]

で示される、請求項4に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項6] 式 [VIa] :

[化8]



[式中、

Cy^bは、

(1) C₆₋₁₀ アリール、又は

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール
であり；

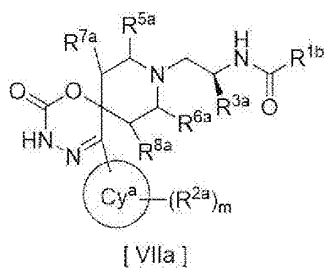
R^{1b}は、請求項4の定義と同義であり；並びに

R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}及びmは、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項4に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項7] 式 [VIIa] :

[化9]



[式中、

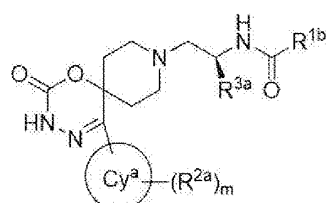
Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}及びmは、請求項1の定義と同義であり；並びに

R^{1b} は、請求項4の定義と同義である]

で示される、請求項4に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項8] 式 [VIIIa] :

[化10]



[VIIIa]

[式中、

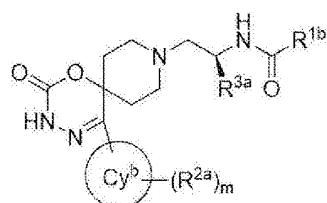
Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及び m は、請求項1の定義と同義であり；並びに

R^{1b} は、請求項4の定義と同義である]

で示される、請求項4に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項9] 式 [IXa] :

[化11]



[IXa]

[式中、

Cy^b は、請求項6の定義と同義であり；

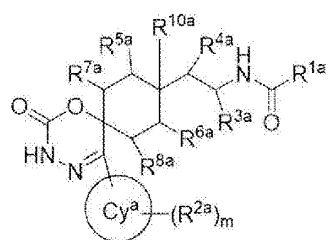
R^{1b} は、請求項4の定義と同義であり；並びに

R^{2a} 、 R^{3a} 及び m は、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項6に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項10] 式 [Xa] :

[化12]



[Xa]

[式中、

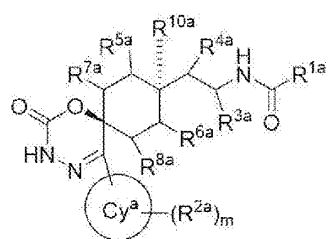
Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項11]

式 [XIa] :

[化13]



[XIa]

[式中、

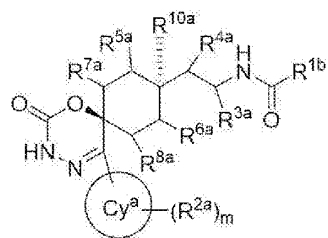
Cy^a、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}及びmは、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項12]

式 [XIIa] :

[化14]



[XIIa]

[式中、

R^{1b} は、

(1) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) SO_2R^{11} (ここで、 R^{11} は、 C_{1-4} アルキルである)、又は

(d) $NHCOR^{12}$ (ここで、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキルである) で置換されてもよい}、

(2) C_{2-4} アルケニル {ここで、該アルケニルは、1から3個の

(a) $NR^{13}R^{14}$ (ここで、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、

(b) ハロゲン、

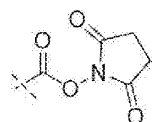
(c) COR^{35a} (ここで R^{35a} は、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシである)

、

(d) $CONR^{36a}R^{37a}$ (ここで、 R^{36a} 及び R^{37a} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、又は

(e) 部分構造式：

[化15]



で置換されてもよい}、

(3) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、フェニルで置換されてもよい)、

(4) $NR^{15}R^{16}$ (ここで、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

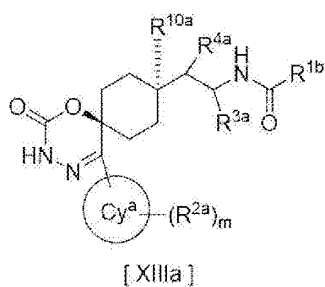
(i) フェニル (ここで、該フェニルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

- (ii) ピリジルで置換されてもよい}、
 - (c) C₁₋₄アルコキシ、又は
 - (d) C₃₋₄シクロアルキルである)、
 - (5) CONR^{18a}R^{19a} (ここで、R^{18a}及びR^{19a}は、それぞれ独立して、
 - (a) 水素、
 - (b) C₁₋₄アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、
 - (c) C₃₋₄シクロアルキル、
 - (d) C₅₋₈架橋シクロアルキル、
 - (e) C₁₋₄ハロアルキル、又は
 - (f) C₁₋₄アルコキシである)、
 - (6) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から11員のスピロヘテロシクロアルキル、
 - (7) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、5から10員のヘテロアリール (ここで、該ヘテロアリールは、1又は2個のR^{22a}で置換されてもよい)、
 - (8) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1から4個含有する、8から10員の飽和又は部分不飽和縮合環基 (ここで、該縮合環基は、C₁₋₄ハロアルキルで置換されてもよい)、又は
 - (9) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5から7員の部分不飽和環基 (ここで、該部分不飽和環基は、オキソ基およびC₁₋₄アルキルで置換されてもよい)
- であり；並びに
- Cy^a、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{10a}、R^{22a}及びmは、請求項1の定義と同義である]

で示される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項13] 式 [XIIIa] :

[化16]



[式中、

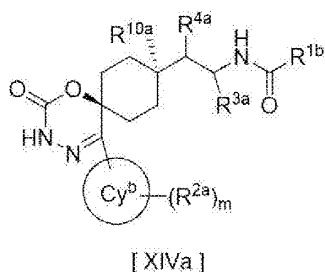
Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{10a} 及び m は、請求項 1 の定義と同義であり；並びに

R^{1b} は、請求項 1 2 の定義と同義である]

で示される、請求項 1 2 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項14] 式 [XIVa] :

[化17]



[式中、

Cy^b は、

(1) C_{6-10} アリール、又は

(2) 環構成原子として炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロアリール

であり；

R^{1b} は、請求項 1 2 の定義と同義であり；並びに

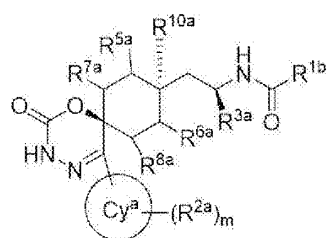
R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{10a} 及び m は、請求項 1 の定義と同義である]

で示される、請求項 1 2 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

。

[請求項15] 式 [XVa] :

[化18]



[XVa]

[式中、

Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{10a} 及び m は、請求項 1 の定義と同義

であり；並びに

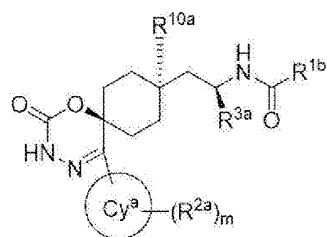
R^{1b} は、請求項 1 2 の定義と同義である]

で示される、請求項 1 2 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

。

[請求項16] 式 [XVIa] :

[化19]



[XVIa]

[式中、

Cy^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{10a} 及び m は、請求項 1 の定義と同義であり；並びに

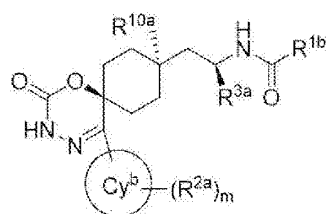
R^{1b} は、請求項 1 2 の定義と同義である]

で示される、請求項 1 2 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

。

[請求項17] 式 [XVIIa] :

[化20]



[XVIIa]

[式中、

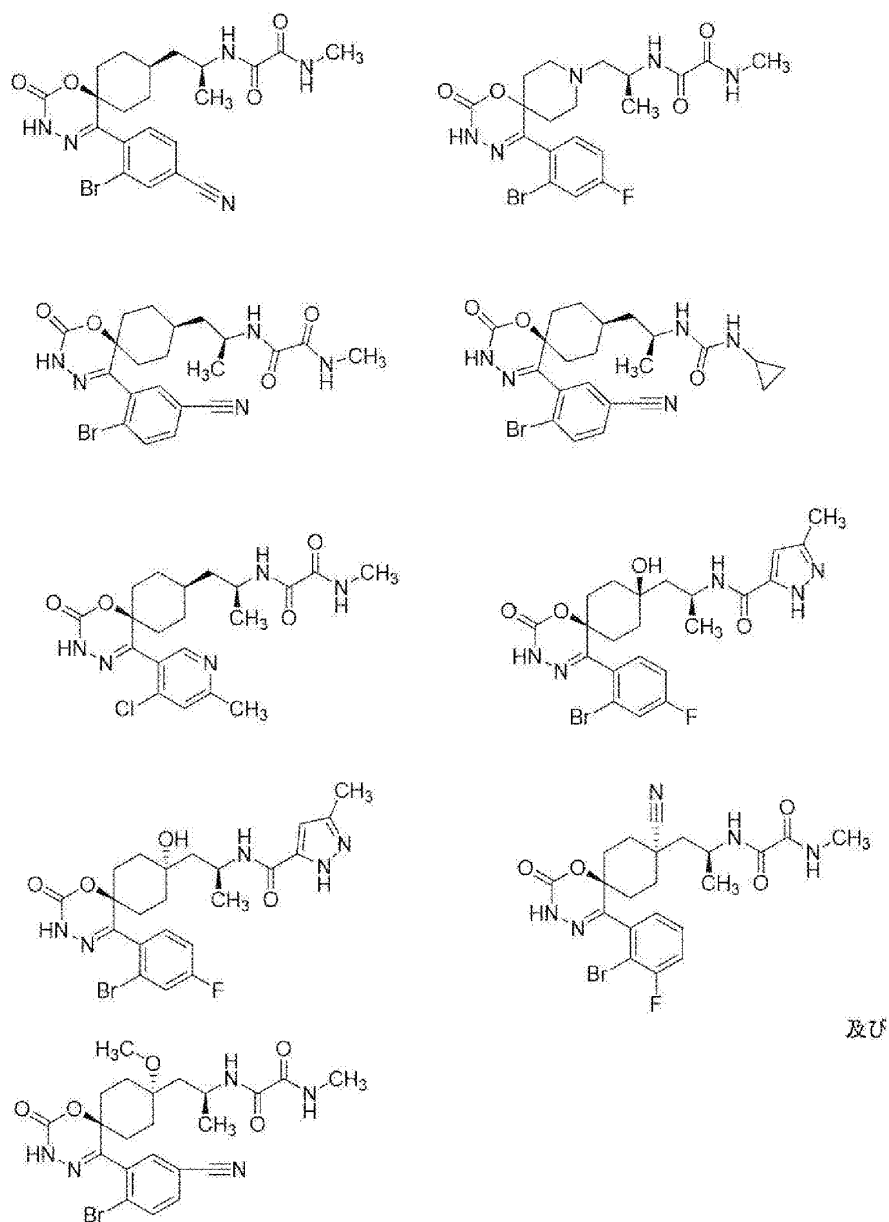
Cy^bは、請求項 1 4 の定義と同義であり；R^{1b}は、請求項 1 2 の定義と同義であり；並びにR^{2a}、R^{3a}、R^{10a}及びmは、請求項 1 の定義と同義である]

で示される、請求項 1 4 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

。

[請求項18] 下記式：

[化21]



で示される化合物からなる群から選択される化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項19] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項20] 一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、請求項1から18のいずれ

か一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項21] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、PLD阻害剤。

[請求項22] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、PLD1阻害剤。

[請求項23] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、PLD1/2阻害剤。

[請求項24] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[請求項25] 一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[請求項26] 治療上有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるPLDを阻害する方法。

[請求項27] 治療上有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるPLD1を阻害する方法。

[請求項28] 治療上有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるPLD1/2を阻害する方法。

[請求項29] 治療上有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における血栓症及びがんからなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[請求項30] 治療上有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又

はその製薬上許容される塩を、一種類以上の他の薬剤と組み合わせて哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における血栓症及びがんからなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

- [請求項31] PLD阻害剤を製造するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項32] PLD1阻害剤を製造するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項33] PLD1/2阻害剤を製造するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項34] 血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項35] 血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項36] PLDの阻害に使用するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項37] PLD1の阻害に使用するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項38] PLD1/2の阻害に使用するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項39] 血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項40] 血栓症及びがんからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、一種類以上の他の薬剤と組み合わせた、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。