

明 細 書

発明の名称： インダゾール化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、造血器型プロスタグランジンD合成酵素（以下、「H-PGDS」と略称する）阻害活性を有するインダゾール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] プロスタグランジンD合成酵素（PGDS）は、プロスタグランジンH₂（PGH₂）を基質として、プロスタグランジンD₂（PGD₂）を合成する酵素である。PGDSには、造血器型PGDS（H-PGDS）とリポカリン型PGDS（L-PGDS）の2種類が存在する。これら2種類の酵素は、アミノ酸配列に相同性は認められず、組織分布や細胞局在にも違いがある。H-PGDSは、肥満細胞や好中球、マクロファージなどの血球系細胞に多く発現し、アレルギーや炎症に関与している。一方、L-PGDSは、主に中枢系に発現が認められ、睡眠の調節や痛覚の調節などの役割を果たしている。

[0003] 以下、H-PGDS阻害剤の用途について述べる。

（1）末梢動脈疾患（PAD）及び心血管疾患（CAD）

PADモデルである大腿動脈結紮モデルにおいて、H-PGDSノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して下肢血流量の増加が認められ、この下肢血流量の増加には側副血行路が関与することが示唆されている（特許文献1）。また、PAD患者において側副血行路が発達している人ほど歩行機能が高いとの報告がある（非特許文献1）。さらに、側副血行路は心臓にも存在しており、CAD患者において側副血行路が発達している人ほど予後が良いとの報告もある（非特許文献2）。これらの知見から、H-PGDS阻害剤は、側副血行路を介して下肢や心臓への血流量を増加させることにより、PADやCADに対して治療効果を示すことが期待される。PADは、軽

症型の間欠性跛行（IC：Intermittent Claudication）と重症型の包括的高度慢性下肢虚血（CLTI：Chronic Limb Threatening Ischemia）に分類され、H-PGDS阻害剤はこれら疾患症状の治療薬になると考えられる（非特許文献8、9）。

末梢動脈疾患は、慢性動脈閉塞症又は閉塞性動脈硬化症とも呼ばれる。

[0004] （2）アレルギー性喘息及び慢性閉塞性肺疾患

PGD₂の受容体であるD-プロスタノイド（DP）受容体やTh2細胞に発現する化学物質誘因受容体類似分子（CRTH2）受容体は、アレルギー性喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関与しているとの報告がある。喘息モデルにおいて、DP受容体ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して好酸球やリンパ球の肺への浸潤の低下や、気道過敏性の減少といったアレルギー性喘息症状の軽減が認められている（非特許文献3）。また、PGD₂は、CRTH2受容体を介して好酸球を気道内に動員して炎症を悪化させることや（非特許文献4）、COPDモデルマウスにおいてCRTH2受容体阻害剤が気管支の炎症改善作用を示すことが報告されている（非特許文献5）。これらの知見から、H-PGDS阻害剤は、PGD₂産生を阻害し、気道内の炎症を抑制することで、アレルギー性喘息やCOPDに対して治療効果を示すことが期待される。

[0005] （3）デュシェンヌ型筋ジストロフィー

H-PGDSは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者やDMDモデルマウスであるmdxマウスの筋組織において、その発現が増加しているとの報告がある（非特許文献6）。さらに、H-PGDS阻害剤であるHQL-79が、mdxマウスの筋壊死を抑制し、筋力を増加させることも報告されている（非特許文献7）。これらの知見から、H-PGDS阻害剤は、DMDに対しても治療効果を示す可能性がある。

（4）アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎のモデル動物において、鼻洗浄液中でPGD₂濃度が上昇すること、およびH-PGDS阻害剤の投与により鼻閉塞の改善が報告さ

れている（非特許文献10）。以上の結果から、H-PGDS阻害薬はアレルギー性鼻炎の治療薬になると考えられる。

（5）サルコペニア

サルコペニアのモデル動物において、H-PGDS阻害薬の投与により筋萎縮抑制作用が報告されている（特許文献2）。以上の結果から、H-PGDS阻害薬は、サルコペニアの治療薬になると考えられる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2011/052628号

特許文献2：国際公開第2019/203296号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：McDermott MM, et al., JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Jun; 6(6):687-94.

非特許文献2：Steg PG, et al., Circulation. 2010 Jun 29;121(25):2724-30.

非特許文献3：Matsuoka T, et al., Science. 2000 Mar 17;287(5460):2013-7.

非特許文献4：George L, et al., Ther Adv Chronic Dis. 2016 Jan;7(1):34-51.

非特許文献5：Sargent C, et al., Br J Pharmacol 7 (2009): 003P.

非特許文献6：Okinaga T, et al., Acta Neuropathol. 2002 Oct;104(4):377-84.

非特許文献7：Mohri I, et al., Am J Pathol. 2009 May;174(5):1735-44.

非特許文献8：Hamburg NM, et al., Circulation J 2017;81:281-289

非特許文献9：Tran B, Heart 2021; 107: 1835-1843

非特許文献10：Kajiwar D, et al., European Journal of Pharmacology 667 (2011) 389-395.

発明の概要

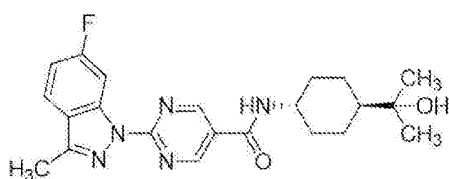
[0008] 本発明は、H-PGD S阻害活性を有するインダゾール化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物及びその医薬用途等を提供する。

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

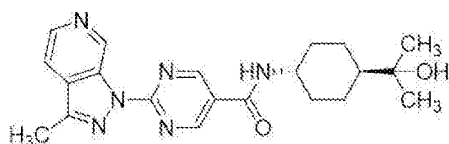
[0009] [項 1]

下記構造式：

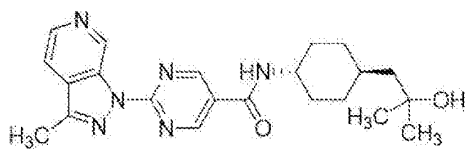
[0010] [化1]



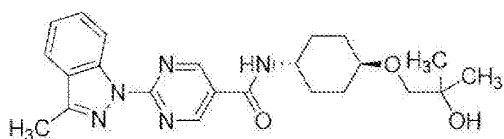
[0011] [化2]



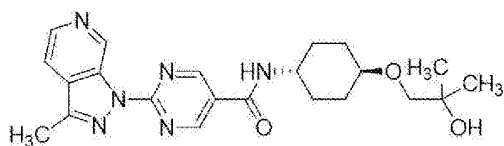
[0012] [化3]



[0013] [化4]

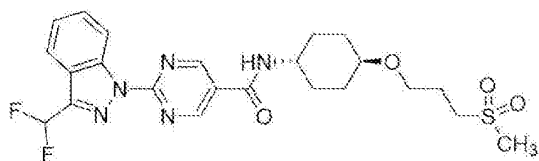


[0014] [化5]

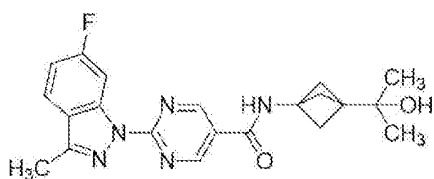


[0015]

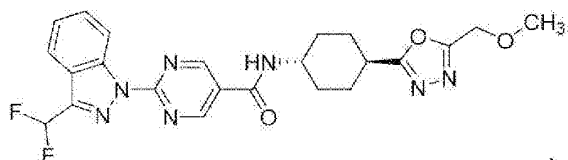
[化6]



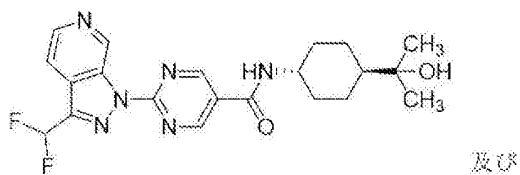
[0016] [化7]



[0017] [化8]

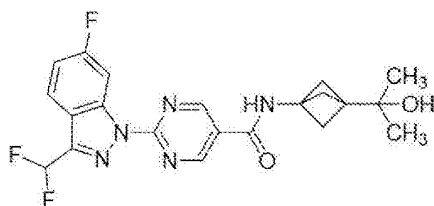


[0018] [化9]



及び

[0019] [化10]



[0020] 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。

[0021] [項2]

項1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。

[0022] [項 3]

項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、H-PGD S 阻害剤。

[0023] [項 4]

項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0024] [項 5]

薬学上有効量の項 1 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H-PGD Sを阻害する方法。

[0025] [項 6]

薬学上有効量の項 1 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末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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。

[0026] [項 7]

H-PGD S 阻害剤を製造するための項 1 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 8]

末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[0028] [項 9]

H-PGD S の阻害に使用するための項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0029] [項 10]

末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0030] [項 1 1]

項 2 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む商業パッケージ。

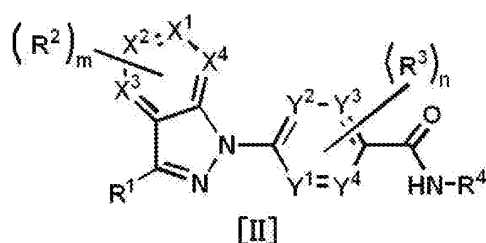
[0031] [項 1 2]

項 2 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含むキット。

[0032] [項 1 A]

式 [I I] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0033] [化11]



[0034] [式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり
 (ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の窒素原子の総数は、0、1又は2である)、
 m は、0、1又は2であり、
 n は、0、1又は2であり、
 R^1 は、

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

であり、

m 個の R^2 は、各々独立して、

- (1) シアノ、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{1-4} アルコキシ、
- (4) ハロゲン、又は
- (5) C_{1-4} ハロアルキル

であり、

n 個の R^3 は、各々独立して、

- (1) C_{1-4} アルキル、
- (2) C_{1-4} アルコキシ、又は
- (3) ハロゲン

であり、

R^4 は、

- (1) 環 C_y 〔ここで、該環 C_y は、

- (a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

- (I) ヒドロキシ、

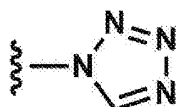
- (II) シアノ、

- (III) オキソ、

- (IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

- (i) ヒドロキシ、
- (ii) カルボキシ、
- (iii) $-\text{CONH}_2$ 、
- (iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、
- (v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は
- (vi) 式：

[0035] [化12]



[0036] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(IX) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

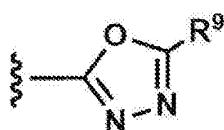
[0037] [化13]



[0038] で示される基、

(XI) 式：

[0039] [化14]

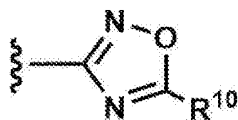


[0040] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0041] [化15]



[0042] (式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

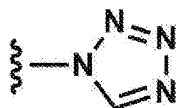
(iii) -CONH₂、

(iv) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0043] [化16]



[0044] で示される基

で置換されてもよい)、

(III) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

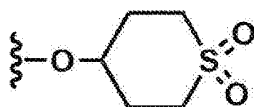
(IV) カルボキシ、

(V) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(VI) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(VII) 式：

[0045] [化17]



[0046] で示される基

で置換されてもよい)、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキソ、

(II) C_{1-6} アルキル、

(III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

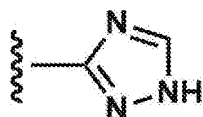
(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、

及び

(IV) 式：

[0047] [化18]



[0048] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

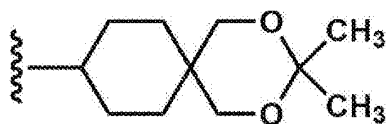
(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい）、

(g) 式：

[0049] [化19]



[0050] で示される基、

(h) 式：

[0051]

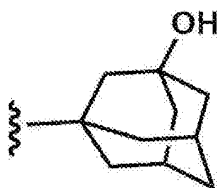
[化20]



[0052] で示される基、又は

(i) 式：

[0053] [化21]



[0054] で示される基

である]、

(2) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシ、及びヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)、又は

(b) フェニル

で置換されてもよい}、あるいは

(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 C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい)

である]

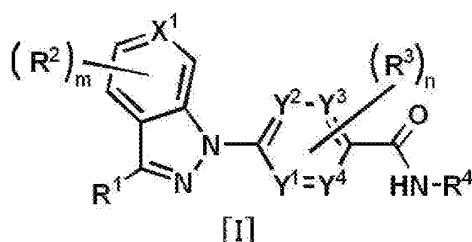
[0055] [項2 A]

式 [I] 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

。

[0056]

[化22]



[0057] (式中の各記号は、項1 Aと同義である)

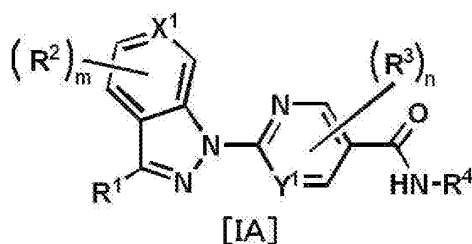
[0058] [項3 A]

Y¹、Y²、Y³及びY⁴の窒素原子の総数が、1又は2である、項1 A又は2 Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0059] [項4 A]

式 [I A] 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。

[0060] [化23]



[0061] (式中の各記号は、項1 Aと同義である)

[0062] [項5 A]

R³が、ハロゲンである、項1 Aから4 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。

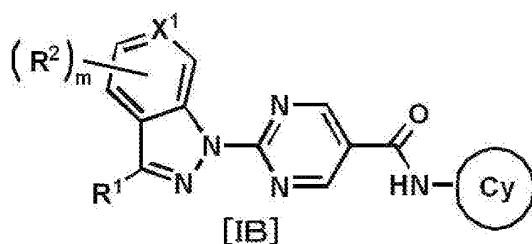
[0063] [項6 A]

R⁴が、環Cyである、項1 Aから5 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。

[0064] [項7 A]

式 [I B] 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。

[0065] [化24]



[0066] (式中の各記号は、項1 Aと同義である)

[0067] [項 8 A]

R¹が、

- (1) C₁₋₄アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又はC₁₋₄アルコキシで置換されてもよい)、
- (2) C₁₋₄アルコキシ、
- (3) ハロゲン、又は
- (4) C₁₋₄ハロアルキル

である、項1 Aから7 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。

[0068] [項 9 A]

R²が、ハロゲンである、項1 Aから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。

[0069] [項 10 A]

環Cyが、

- (1) C₄₋₆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) シアノ、
 - (c) オキソ、
 - (d) C₁₋₆アルキル (ここで、該アルキルは、
 - (I) ヒドロキシ、
 - (II) カルボキシ、

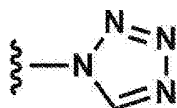
(III) $-\text{CONH}_2$ 、

(IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[0070] [化25]



[0071] で示される基

で置換されてもよい)、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(f) カルボキシ、

(g) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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)

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(h) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(i) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

[0072]

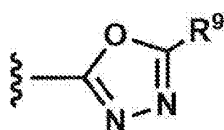
[化26]



[0073] で示される基、

(k) 式：

[0074] [化27]

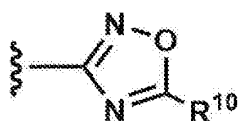


[0075] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[0076] [化28]



[0077] (式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(2) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

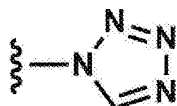
(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

(III) -CONH₂、(IV) -CO-C₁₋₄アルコキシ、(V) -SO₂-C₁₋₄アルキル、又は

(VI) 式：

[0078] [化29]



[0079] で示される基

で置換されてもよい)、

(c) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(d) カルボキシ、

(e) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[0080] [化30]



[0081] で示される基

で置換されてもよい}、

(3) 窒素原子を1個含有する、5又は6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) オキソ、

(b) C_{1-6} アルキル、

(c) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(I) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) シアノ、又は

(iii) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(II) C_{1-6} アルコキシ、

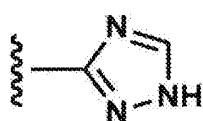
(III) C_{1-6} ハロアルキル、

(IV) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(V) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、及び

(d) 式：

[0082] [化31]



[0083] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(4) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(5) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、あるいは

(6) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい）

である、項1 Aから9 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。

[0084] [項 1 1 A]

環Cyが、

(1) C_{4-6} 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、

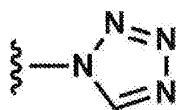
(b) シアノ、

(c) オキソ、

(d) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

- (I) ヒドロキシ、
- (II) カルボキシ、
- (III) $-CONH_2$ 、
- (IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
- (V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は
- (VI) 式：

[0085] [化32]



[0086] で示される基

で置換されてもよい）、

(e) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

(f) カルボキシ、

(g) $-CO-NR^5R^6$ 〔ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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）

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい〕を形成してもよい〕、

(h) $-NR^7R^8$ 〔ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である〕、

(i) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

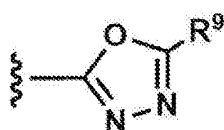
[0087] [化33]



[0088] で示される基、

(k) 式：

[0089] [化34]

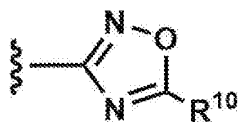


[0090] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[0091] [化35]



[0092] (式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(2) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

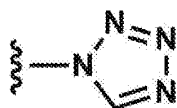
(III) -CONH₂、

(IV) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

(V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[0093] [化36]



[0094] で示される基

で置換されてもよい)、

(c) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

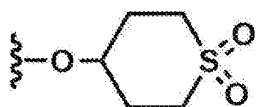
(d) カルボキシ、

(e) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[0095] [化37]



[0096] で示される基

で置換されてもよい)、

(3) 窒素原子を1個含有する、5又は6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) オキソ、

(b) C_{1-6} アルキル、

(c) $-\text{CO}-\text{R}^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(I) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) シアノ、又は

(iii) C_{1-4} アルコキシ

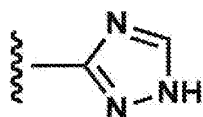
で置換されてもよい)、

(II) C_{1-6} アルコキシ、
 (III) C_{1-6} ハロアルキル、
 (IV) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(V) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、及び

(d) 式：

[0097] [化38]



[0098] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい）、あるいは

(4) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}

である、項1 Aから9 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。

[0099] [項 1 2 A]

環Cyが、

(1) C_{4-6} 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) シアノ、

(c) オキソ、

(d) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

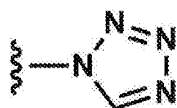
(III) $-CONH_2$ 、

(IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[0100] [化39]



[0101] で示される基

で置換されてもよい)、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(f) カルボキシ、

(g) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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)

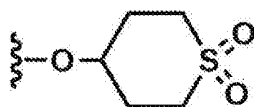
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(h) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(i) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

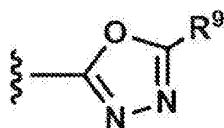
[0102] [化40]



[0103] で示される基、

(k) 式：

[0104] [化41]

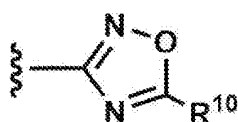


[0105] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[0106] [化42]



[0107] (式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、あるいは

(2) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

(III) -CONH₂、

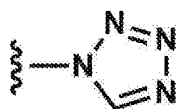
(IV) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

(V) -SO₂-C₁₋₄アルキル、又は

(VI) 式：

[0108]

[化43]



[0109] で示される基

で置換されてもよい)、

(c) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

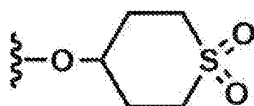
(d) カルボキシ、

(e) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[0110] [化44]



[0111] で示される基

で置換されてもよい}

である、項1Aから9A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。

[0112] [項 1 3 A]

環Cyが、

(1) シクロヘキシル (ここで、該シクロヘキシルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) オキソ、

(d) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

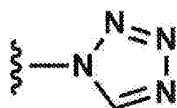
(III) $-CONH_2$ 、

(IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[0113] [化45]



[0114] で示される基

で置換されてもよい)、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル

で置換されてもよい)、

(f) カルボキシ、

(g) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アル

キルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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)

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

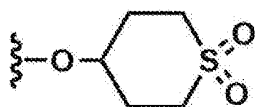
(h) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(i) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

[0115]

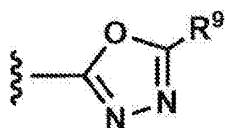
[化46]



[0116] で示される基、

(k) 式：

[0117] [化47]

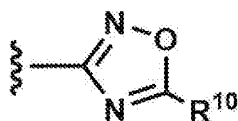


[0118] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[0119] [化48]

[0120] (式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、あるいは

(2) 式：

[0121] [化49]



[0122] {ここで、該式で示される基は、

(a) ヒドロキシ、

(b) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

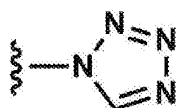
(III) $-\text{CONH}_2$ 、

(IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[0123] [化50]



[0124] で示される基

で置換されてもよい)、

(c) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

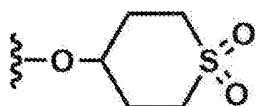
(d) カルボキシ、

(e) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[0125] [化51]



[0126] で示される基

で置換されてもよい}

で示される基である、項1 Aから9 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。

[0127] [項 1 4 A]

環Cyが、

(1) 式：

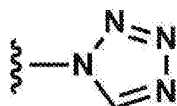
[0128]

[化52]

[0129] (式中、 R^{12} 及び R^{13} は、各々独立して、

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) シアノ、
- (d) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、
 - (I) ヒドロキシ、
 - (II) カルボキシ、
 - (III) $-CONH_2$ 、
 - (IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 - (V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は
 - (VI) 式：

[0130] [化53]



[0131] で示される基

で置換されてもよい)、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(f) カルボキシ、

(g) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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）

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(h) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}、

(i) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

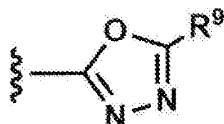
[0132] [化54]



[0133] で示される基、

(k) 式：

[0134] [化55]

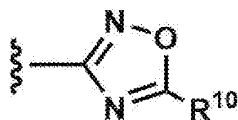


[0135] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、又は

(m) 式：

[0136] [化56]



[0137] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基であるか、あるいは、 R^{12} と R^{13} が、一緒になってオキソを形成してもよい)で示される基、あるいは

(2) 式：

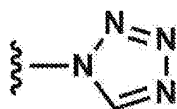
[0138] [化57]



[0139] (式中、 R^{14} は、

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、
 - (I) ヒドロキシ、
 - (II) カルボキシ、
 - (III) $-CONH_2$ 、
 - (IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 - (V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は
 - (VI) 式：

[0140] [化58]



[0141] で示される基

で置換されてもよい)、

- (d) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、
- (e) カルボキシ、
- (f) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
- (g) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は
- (h) 式：

[0142] [化59]



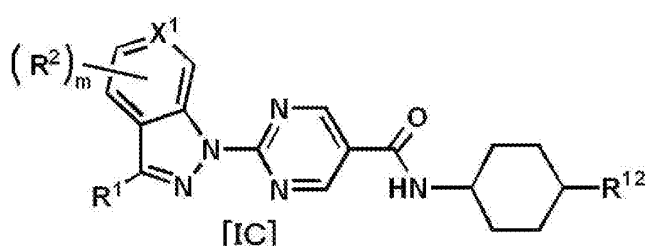
[0143] で示される基
である)

で示される基である、項1 Aから9 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。

[0144] [項 1 5 A]

式 [I C] で示される、項1 A又は14 Aに記載の化合物又はその製薬上許容
される塩。

[0145] [化60]



[0146] (式中、

X^1 、 R^1 、 R^2 及び m は、項1 Aと同義であり、
 R^{12} は、項14 Aと同義である)

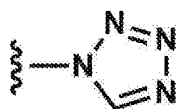
[0147] [項 1 6 A]

R^{12} が

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) カルボキシ、
 - (c) $-CONH_2$ 、
 - (d) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 - (e) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は
 - (f) 式：

[0148]

[化61]



[0149] で示される基

で置換されてもよい)、

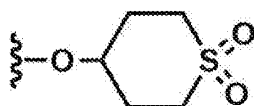
(4) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(5) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 と R^6 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、 C_{1-6} 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) で置換されてもよい} を形成する]、

(6) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(7) 式:

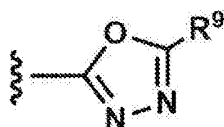
[0150] [化62]



[0151] で示される基、

(8) 式:

[0152] [化63]

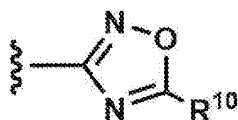


[0153] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) である}

で示される基、又は

(9) 式:

[0154] [化64]

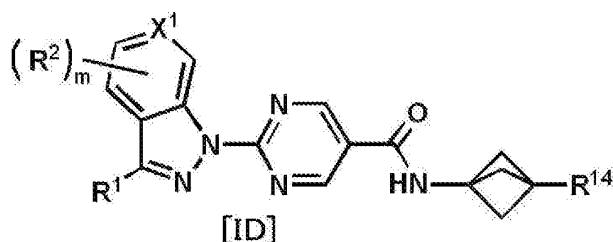
[0155] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基である、項15Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0156] [項17A]

式[ID]で示される、項1A又は14Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0157] [化65]



[0158] (式中、

 X^1 、 R^1 、 R^2 及び m は、項1Aと同義であり、
 R^{14} は、項14Aと同義である)

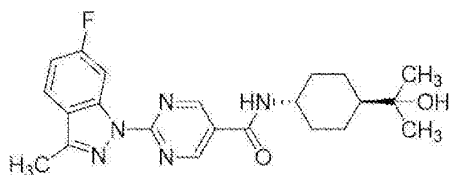
[0159] [項18A]

 R^{14} が、 C_{1-6} 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)である、項17Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0160] [項19A]

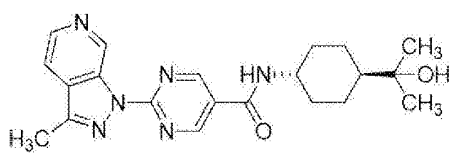
下記構造式：

[0161] [化66]

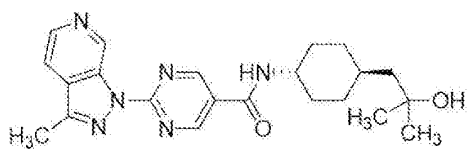


[0162]

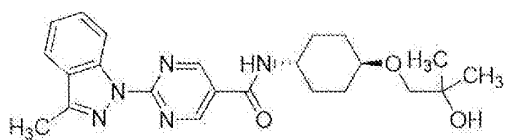
[化67]



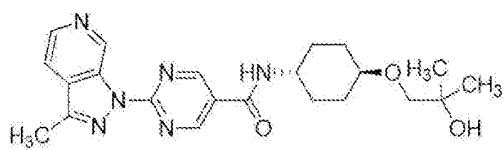
[0163] [化68]



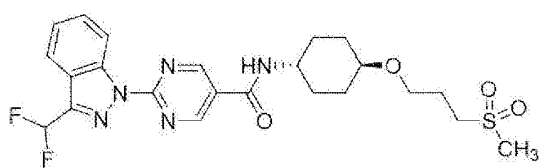
[0164] [化69]



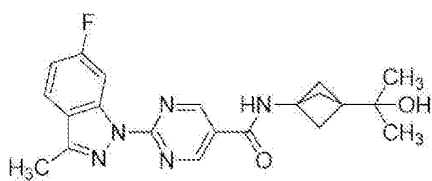
[0165] [化70]



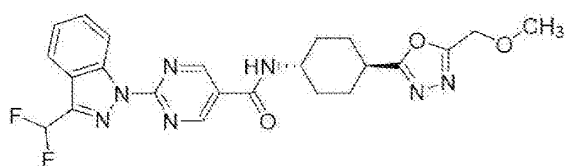
[0166] [化71]



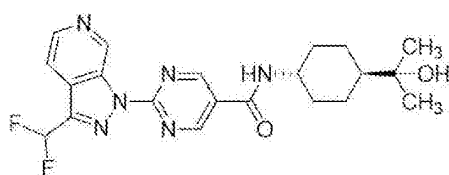
[0167] [化72]



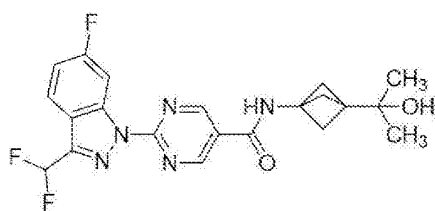
[0168] [化73]



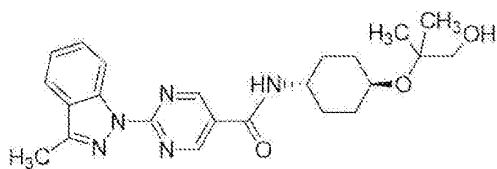
[0169] [化74]



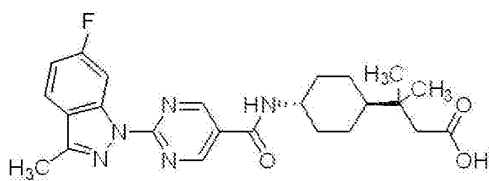
[0170] [化75]



[0171] [化76]

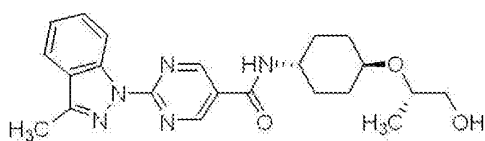


[0172] [化77]



及び

[0173] [化78]

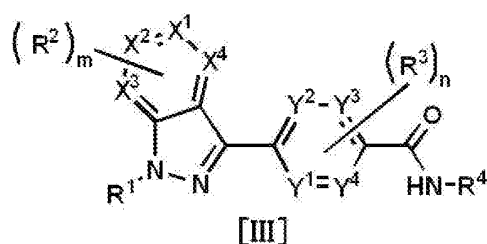


[0174] からなる群から選択される、項1 Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0175] [項20A]

式 [I I I] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0176] [化79]



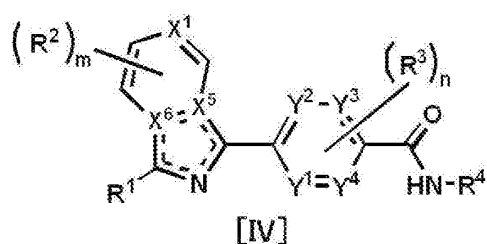
[0177] {式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり
 (ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3
 及び Y^4 の窒素原子の総数は、0、1又は2である)、
 その他の記号は、項1 Aと同義である}

[0178] [項21A]

式 [I V] の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0179] [化80]



[0180] {式中、

X^1 、 X^5 、 X^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり (こ
 こで、 X^5 及び X^6 の窒素原子の総数は1であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の窒素原子の総
 数は、0、1又は2である)、
 その他の記号は、項1 Aと同義である}

[0181] [項22A]

項1 Aから21 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。

[0182] [項 2 3 A]

項1 Aから21 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、H-P G D S阻害剤。

[0183] [項 2 4 A]

項1 Aから21 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、末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0184] [項 2 5 A]

薬学上有効量の項1 Aから21 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H-P G D Sを阻害する方法。

[0185] [項 2 6 A]

薬学上有効量の項1 Aから21 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末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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。

[0186] [項 2 7 A]

H-P G D S阻害剤を製造するための項1 Aから21 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。

[0187] [項 2 8 A]

末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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21 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。

[0188] [項 2 9 A]

H-PGD Sの阻害に使用するための項1 Aから21 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。

[0189] [項 3 0 A]

末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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21 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。

[0190] [項 3 1 A]

項22 Aに記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む商業パッケージ。

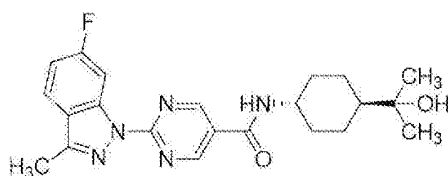
[0191] [項 3 2 A]

項22 Aに記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む商業キット。

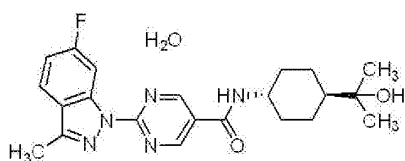
[0192] [項 3 3 A]

下記構造式：

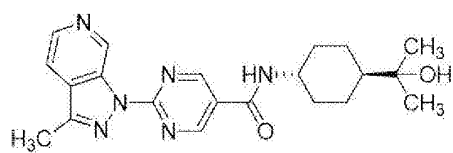
[0193] [化81]



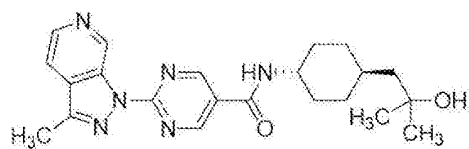
[0194] [化82]



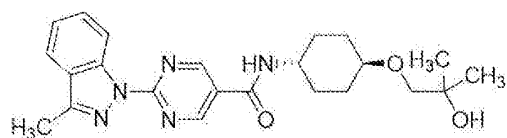
[0195] [化83]



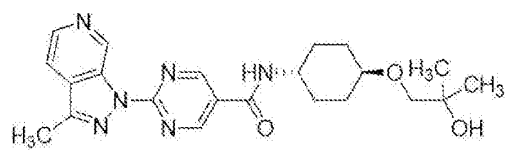
[0196] [化84]



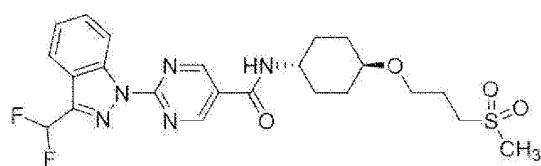
[0197] [化85]



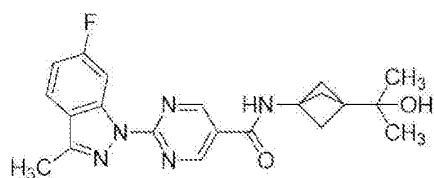
[0198] [化86]



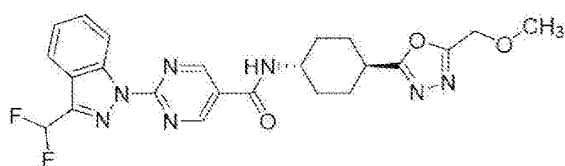
[0199] [化87]



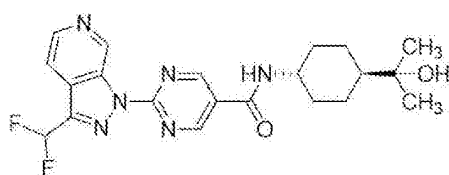
[0200] [化88]



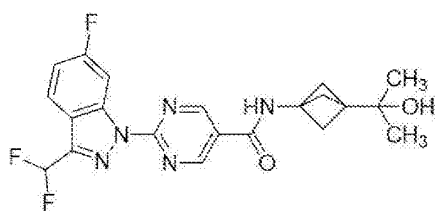
[0201] [化89]



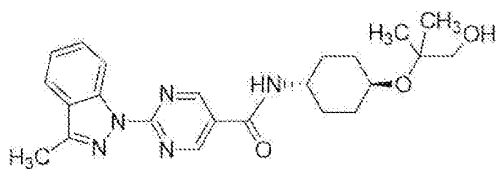
[0202] [化90]



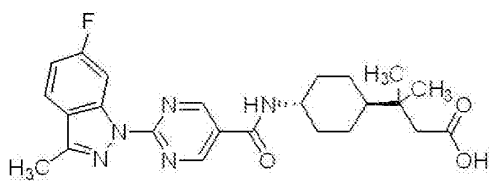
[0203] [化91]



[0204] [化92]

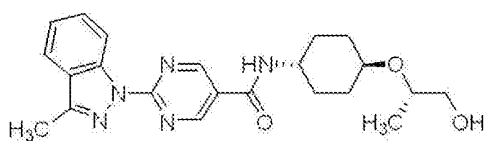


[0205] [化93]



及び

[0206] [化94]



[0207] 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。

[0208] [項 3 4 A]

項1 A から21 A 及び項33 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。

[0209] [項 3 5 A]

項1 A から21 A 及び項33 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、H-PGD S 阻害剤。

[0210] [項 3 6 A]

項1 A から21 A 及び項33 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、末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[0211] [項 3 7 A]

末梢動脈疾患が、PAD に基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、項 3 6 A に記載の治療剤又は予防剤。

[0212] [項 3 8 A]

薬学上有効量の項1 A から21 A 及び項33 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H-PGD S を阻害する方法。

[0213] [項 3 9 A]

薬学上有効量の項1 A から21 A 及び項33 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末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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。

[0214] [項 4 0 A]

末梢動脈疾患が、PAD に基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、項 3 9 A に記載の方法。

[0215] [項 4 1 A]

H-PGD S 阻害剤を製造するための項1 A から21 A 及び項33 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。

[0216] [項 4 2 A]

末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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21 A 及び項33 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。

[0217] [項 4 3 A]

末梢動脈疾患が、PAD に基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、項 4 2 A に記載の使用。

[0218] [項 4 4 A]

H-PGD S の阻害に使用するための項1 A から21 A 及び項33 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。

[0219] [項 4 5 A]

末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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21 A 及び項33 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。

[0220] [項 4 6 A]

末梢動脈疾患が、PAD に基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、項 4 5 A に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[0221] [項 4 7 A]

項34 A に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物と

を含む商業パッケージ。

[0222] [項 4 8 A]

項34 A に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む商業キット。

発明を実施するための形態

[0223] 本明細書における用語の定義は以下の通りである。

[0224] 化学式における下記：

[0225] [化95]



[0226] で示される波線は、当該化学式で示される構造又は基の結合部位を示す。

[0227] 化学式における下記：

[0228] [化96]



[0229] で示される結合は、単結合又は二重結合を示す。

[0230] 「C₁₋₄アルキル」とは、炭素数 1 から 4 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」は、メチル、エチル、又はイソプロピルである。より好ましい「C₁₋₄アルキル」は、メチル、又はエチルである。

[0231] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数 1 から 6 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、2-メチルブチル、1, 1-ジメチル

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, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、及び2-エチルブチルが含まれる。好ましい「C₁₋₆アルキル」は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、又はイソペンチルである。より好ましい「C₁₋₆アルキル」は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、又はtert-ブチルである。

[0232] 「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」は、メトキシ、又はエトキシである。

[0233] 「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、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、及び2-エチルブトキシが含まれる。好ましい「C₁₋₆アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、又はイソペンチルオキシである。

[0234] 「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。好ましい「ハロゲン」は、フッ素、又は塩素である。

[0235] 「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7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、クロロフルオロメチル、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、2, 2-ジフルオ

ロエチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、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」は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又は2, 2-ジフルオロエチルである。

[0236] 「C₁₋₆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9個のハロゲンで置換された上記「C₁₋₆アルキル」を意味する。「C₁₋₆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、クロロフルオロメチル、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、2, 2-ジフルオロエチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、及び6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが含まれる。好ましい「C₁₋₆ハロアルキル」は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、又は2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

[0237] 「C₄₋₆シクロアルキル」とは、炭素数4から6個を有する単環式飽和炭化水素環基を意味する。「C₄₋₆シクロアルキル」には、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。好ましい「C₄₋₆シクロアルキル」は、シクロブチル、又はシクロヘキシルである。より好ましい「C₄₋₆シクロアルキル」は、シクロヘキシルである。

[0238] 「C₃₋₆シクロアルキル」とは、炭素数3から6個を有する単環式飽和炭化水素環基を意味する。「C₃₋₆シクロアルキル」には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。好ましい「C₃₋₆シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロヘキシル

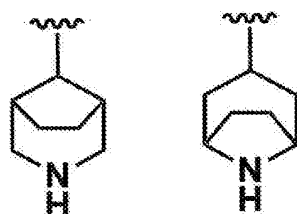
である。

- [0239] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、窒素及び酸素からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、ジオキサニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1, 3-ジアザシクロヘキサニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジニル、及びジオキサニルが含まれる。好ましい「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル」は、アゼチジニル、ピロリジニル、又はモルホリニルである。
- [0240] 「窒素原子を1個含有する、5又は6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、窒素原子を1個含有する、5から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素原子を1個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、ピロリジニル、及びピペリジニルが含まれる。好ましい「窒素原子を1個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルキル」は、ピペリジニルである。
- [0241] 「酸素原子を1個含有する、4から6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、酸素原子を1個含有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。「酸素原子を1個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルが含まれる。好ましい「酸素原子を1個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル」は、オキセタニル、又はテトラヒドロピラニルである。

[0242] 「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」は、ビスクロ [1, 1, 1] ペンチル、又はビスクロ [2, 2, 2] オクチルである。より好ましい「C₅₋₈架橋シクロアルキル」は、ビスクロ [1, 1, 1] ペンチルである。

[0243] 「窒素原子を1個含有する、8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、窒素原子を1個含有する、8員の架橋型飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル」には、例えば、以下の基：

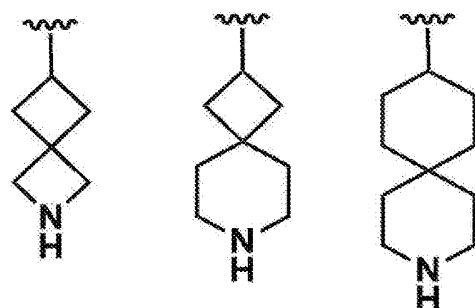
[0244] [化97]



[0245] が含まれる。

[0246] 「窒素原子を1個含有する、7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、窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロ型飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル」には、例えば、以下の基：

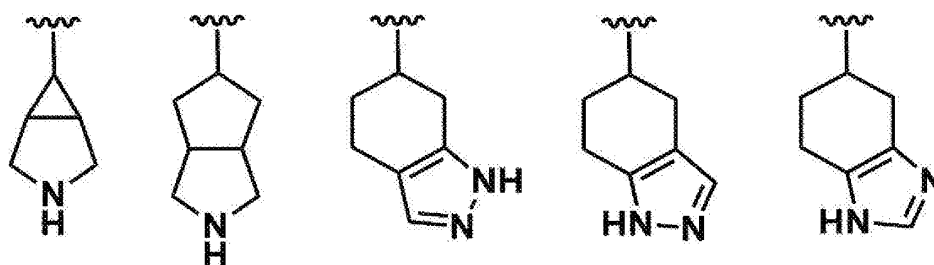
[0247] [化98]



[0248] が含まれる。

[0249] 「窒素原子を1又は2個含有する、6から9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、窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の縮合ヘテロ環基であって、縮合環を構成する環に少なくとも1個の飽和環が含まれる縮合環基を意味する。「窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基」には、例えば、以下の基：

[0250] [化99]



[0251] が含まれる。

[0252] α が β で「置換されてもよい」とは、 α が無置換であるか、又は α の置換可能な任意の水素が β で置き換えられることを意味する。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。

[0253] 式 [I I] の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式 [I I] の化合物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、式 [I I] の化合物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。

[0254] Y^1 は、好ましくは、窒素原子である。

[0255] Y^2 は、好ましくは、窒素原子である。

[0256] Y^3 は、好ましくは、炭素原子である。

[0257] Y^4 は、好ましくは、炭素原子である。

[0258] R^1 の好ましい態様は、

(1) ヒドロキシ、

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

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、又は

(5) C_{1-4} ハロアルキル、である。

[0259] R^1 のより好ましい態様は、

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

(2) ハロゲン、又は

(3) C_{1-4} ハロアルキル、である。

[0260] R^1 の好ましい具体例は、メチル、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。

[0261] m 個の R^2 の好ましい態様は、各々独立して、ハロゲンである。

[0262] m 個の R^2 の好ましい具体例は、フッ素、又は塩素である。

[0263] m は、好ましくは、0、又は1である。

[0264] n 個の R^3 の好ましい態様は、各々独立して、ハロゲンである。

[0265] n 個の R^3 の好ましい具体例は、フッ素、又は塩素である。

[0266] n は、好ましくは、0、又は1である。

[0267] R^4 は、好ましくは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

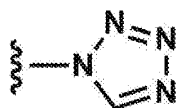
(iii) $-\text{CONH}_2$ 、

(iv) $-\text{CO}-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0268] [化100]



[0269] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

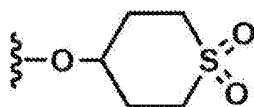
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(IX) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

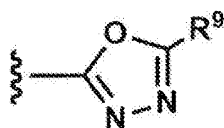
[0270] [化101]



[0271] で示される基、

(XI) 式：

[0272] [化102]

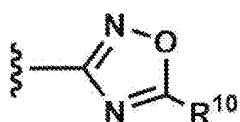


[0273] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0274] [化103]



[0275] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

(iii) $-CONH_2$ 、

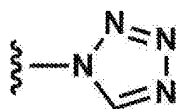
(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0276]

[化104]



[0277] で示される基

で置換されてもよい)、

(III) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-$ C_{1-4} アルキルで置換されてもよい)、

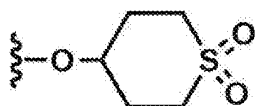
(IV) カルボキシ、

(V) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(VI) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(VII) 式：

[0278] [化105]



[0279] で示される基

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキシ、

(II) C_{1-6} アルキル、

(III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

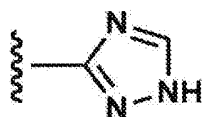
(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、及び

(IV) 式：

[0280] [化106]



[0281] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい）である。

[0282] R^4 は、より好ましくは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

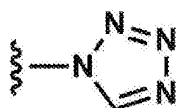
(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

- (ii) カルボキシ、
- (iii) $-\text{CONH}_2$ 、
- (iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、
- (v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は
- (vi) 式：

[0283] [化107]



[0284] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

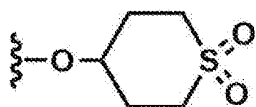
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(IX) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

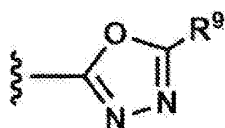
[0285] [化108]



[0286] で示される基、

(XI) 式：

[0287] [化109]

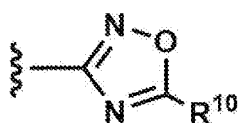


[0288] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0289] [化110]



[0290] （式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである）

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい）

、

(b) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、又は

(ii) -SO₂-C₁₋₄アルキル、

で置換されてもよい）、

(III)カルボキシ、又は

(IV) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキソ、

(II) C₁₋₆アルキル、及び

(III) -CO-R¹¹ {ここで、R¹¹は、

(i) 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、又は

(C) C₁₋₄アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C₁₋₆アルコキシ、

(iii) C₁₋₆ハロアルキル、

(iv) C₃₋₆シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、
からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、-CO-R^{11a} {ここで、R^{11a}は、

(i) C₁₋₆アルキル (ここで、該アルキルは、

(A) ヒドロキシ、又は

(B) シアノ、

で置換されてもよい)、又は

(ii) C₁₋₆アルコキシ、である} で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、-CO-R^{11a}で置換されてもよい}、

又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 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）で置換されてもよい）である。

[0291] R^4 は、さらに好ましくは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

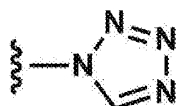
(iii) $-\text{CONH}_2$ 、

(iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0292] [化111]



[0293] で示される基

で置換されてもよい）、

(IV) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

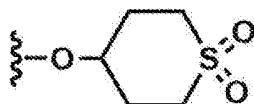
(V) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 〔ここで、 R^5 と R^6 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）で置換されてもよい〕を形成する〕、

(VI) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}

、

(VII) 式：

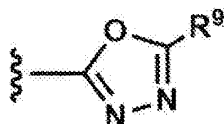
[0294] [化112]



[0295] で示される基、

(VIII) 式：

[0296] [化113]

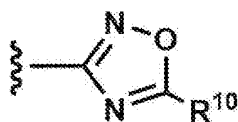


[0297] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、又は

(IX) 式：

[0298] [化114]



[0299] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

で置換されてもよい)、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、 C_{1-6} 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）で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、 $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は
(C) C_{1-4} アルコキシ
で置換されてもよい）、
(ii) C_{1-6} アルコキシ、
(iii) C_{1-6} ハロアルキル、
(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は
(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、
で置換されてもよい}、又は
(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、
(A) ヒドロキシ、又は
(B) シアノ、で置換されてもよい）
で置換されてもよい}、
である。

[0300] 式 [I] の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式 [I] の化合物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、式 [I] の化合物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。

[0301] Y^1 は、好ましくは、窒素原子である。

[0302] Y^2 は、好ましくは、窒素原子である。

[0303] Y^3 は、好ましくは、炭素原子である。

[0304] Y^4 は、好ましくは、炭素原子である。

[0305] R^1 の好ましい態様は、

(1) ヒドロキシ、

- (2) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
- (3) C_{1-4} アルコキシ、
- (4) ハロゲン、又は
- (5) C_{1-4} ハロアルキル
- である。

[0306] R^1 のより好ましい態様は、

- (1) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
- (2) ハロゲン、又は
- (3) C_{1-4} ハロアルキル
- である。

[0307] R^1 の好ましい具体例は、メチル、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。

[0308] m 個の R^2 の好ましい態様は、各々独立して、ハロゲンである。

[0309] m 個の R^2 の好ましい具体例は、フッ素、又は塩素である。

[0310] m は、好ましくは、0、又は1である。

[0311] n 個の R^3 の好ましい態様は、各々独立して、ハロゲンである。

[0312] n 個の R^3 の好ましい具体例は、フッ素、又は塩素である。

[0313] n は、好ましくは、0、又は1である。

[0314] R^4 は、好ましくは、

- (a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、
- (I) ヒドロキシ、
- (II) シアノ、
- (III) オキソ、
- (IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、
- (i) ヒドロキシ、
- (ii) カルボキシ、

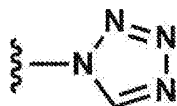
(iii) $-\text{CONH}_2$ 、

(iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0315] [化115]



[0316] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

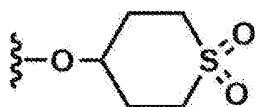
(VIII) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(IX) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

[0317]

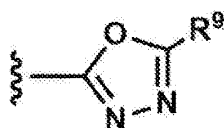
[化116]



[0318] で示される基、

(XI) 式：

[0319] [化117]

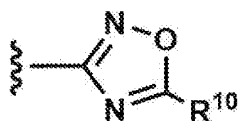


[0320] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0321] [化118]



[0322] （式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである）

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい）

、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

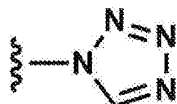
(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

(iii) $-CONH_2$ 、(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0323] [化119]



[0324] で示される基

で置換されてもよい)、

(III) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-$ C_{1-4} アルキルで置換されてもよい)、

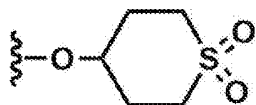
(IV) カルボキシ、

(V) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(VI) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(VII) 式：

[0325] [化120]



[0326] で示される基

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキソ、

(II) C_{1-6} アルキル、

(III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

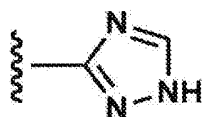
(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、及び

(IV) 式：

[0327] [化121]



[0328] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい）である。

[0329] R^4 は、より好ましくは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

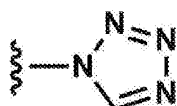
(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

- (ii) カルボキシ、
- (iii) $-\text{CONH}_2$ 、
- (iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、
- (v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は
- (vi) 式：

[0330] [化122]



[0331] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

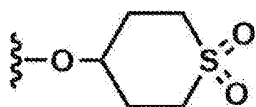
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(IX) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

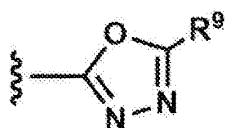
[0332] [化123]



[0333] で示される基、

(XI) 式：

[0334] [化124]

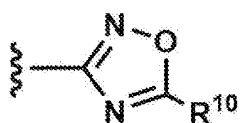


[0335] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0336] [化125]



[0337] （式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである）

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい）

、

(b) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、又は

(ii) -SO₂-C₁₋₄アルキル、

で置換されてもよい）、

(III)カルボキシ、又は

(IV) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキシ、

(II) C_{1-6} アルキル、及び

(III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、
からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11a}$ {ここで、 R^{11a} は、

(i) 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) シアノ、

で置換されてもよい)、又は

(ii) C_{1-6} アルコキシ、である} で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11a}$ で置換されてもよい}、

又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 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）で置換されてもよい）である。

[0338] R^4 は、さらに好ましくは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

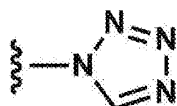
(iii) $-\text{CONH}_2$ 、

(iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0339] [化126]



[0340] で示される基

で置換されてもよい）、

(IV) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

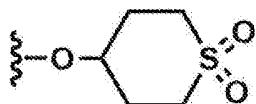
(V) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 〔ここで、 R^5 と R^6 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）で置換されてもよい〕を形成する〕、

(VI) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}

、

(VII) 式：

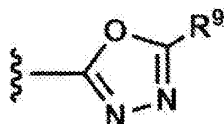
[0341] [化127]



[0342] で示される基、

(VIII) 式：

[0343] [化128]

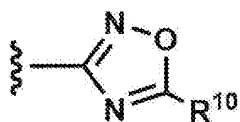


[0344] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、又は

(IX) 式：

[0345] [化129]



[0346] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

で置換されてもよい)、

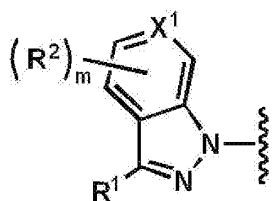
(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、 $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

- (i) 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、又は
 (C) C_{1-4} アルコキシ
 で置換されてもよい）、
 (ii) C_{1-6} アルコキシ、
 (iii) C_{1-6} ハロアルキル、
 (iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は
 (v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、
 で置換されてもよい}、又は
 (d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、
 (A) ヒドロキシ、又は
 (B) シアノ
 で置換されてもよい）で置換されてもよい}
 である。

[0347] 式 [1] における式：

[0348] [化130]



[0349] で示される部分構造としては、好ましくは、

X^1 は、炭素又は窒素原子であり；

m は、0、又は1であり；

R^1 は、

- (1) ヒドロキシ、
 - (2) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
 - (3) C_{1-4} アルコキシ、
 - (4) ハロゲン、又は
 - (5) C_{1-4} ハロアルキル
- であり；及び
- m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンである。

[0350] より好ましくは、

X^1 は、炭素又は窒素原子であり；

m は、0、又は1であり；

R^1 は、

- (1) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
 - (2) ハロゲン、又は
 - (3) C_{1-4} ハロアルキル
- であり；及び
- m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンである。

[0351] 式 [I I I] の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式 [I I I] の化合物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、式 [I I I] の化合物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。

[0352] R^1 の好ましい態様は、

- (1) C_{1-4} アルキル、
 - (2) C_{1-4} ハロアルキル、又は
 - (3) C_{3-6} シクロアルキル
- である。

[0353] R^1 のより好ましい態様は、 C_{1-4} アルキル、である。

[0354] R^1 の好ましい具体例は、メチルである。

[0355] m 個の R^2 の好ましい態様は、各々独立して、

- (1) シアノ、
 - (2) C_{1-4} アルキル、
 - (3) C_{1-4} アルコキシ、又は
 - (4) ハロゲン、
- である。

[0356] m 個の R^2 のより好ましい態様は、各々独立して、ハロゲンである。

[0357] m 個の R^2 の好ましい具体例は、フッ素、又は塩素である。

[0358] m は、好ましくは、0、又は1である。

[0359] n 個の R^3 の好ましい態様は、各々独立して、ハロゲンである。

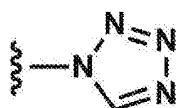
[0360] n 個の R^3 の好ましい具体例は、フッ素、又は塩素である。

[0361] R^4 は、好ましくは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

- (I) ヒドロキシ、
- (II) シアノ、
- (III) オキソ、
- (IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、
 - (i) ヒドロキシ、
 - (ii) カルボキシ、
 - (iii) $-CONH_2$ 、
 - (iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 - (v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は
 - (vi) 式：

[0362] [化131]



[0363] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

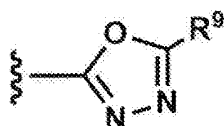
[0364] [化132]



[0365] で示される基、

(XI) 式：

[0366] [化133]

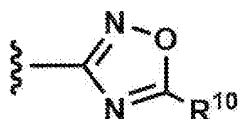


[0367] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0368] [化134]



[0369] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

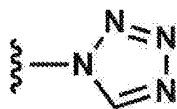
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0370] [化135]



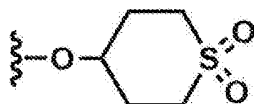
[0371] で示される基

で置換されてもよい)、

(III) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

- (IV) カルボキシ、
 (V) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 (VI) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は
 (VII) 式：

[0372] [化136]



[0373] で示される基

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

- (I) オキシ、
 (II) C_{1-6} アルキル、
 (III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、
 (i) 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、又は
 (C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

- (ii) C_{1-6} アルコキシ、
 (iii) C_{1-6} ハロアルキル、

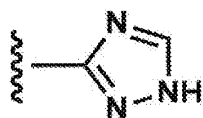
(iv) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置
 換されてもよい)、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、
 及び

(IV) 式：

[0374]

[化137]



[0375] で示される基

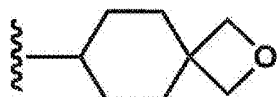
からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(d) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい）、又は

(e) 式：

[0376] [化138]



[0377] で示される基

である。

[0378] R^4 は、より好ましくは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、又は

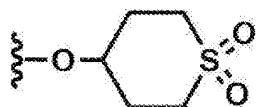
(iii) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、

で置換されてもよい）、

(IV) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(V) 式：

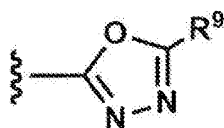
[0379] [化139]



[0380] で示される基、及び

(VI) 式：

[0381] [化140]



[0382] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキルである}

で示される基、

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C₁₋₆アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、又は

(iii) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

で置換されてもよい)、又は

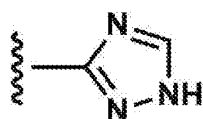
(III)カルボキシ、

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

式：

[0383] [化141]



[0384] で示される基、

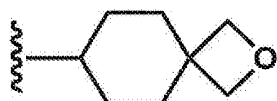
で置換されてもよい]、

(d) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環

基、又は

(e) 式：

[0385] [化142]



[0386] で示される基

である。

[0387] 式 [I V] の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式 [I V] の化合物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、式 [I V] の化合物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。

[0388] Y^1 は、好ましくは、窒素原子である。

[0389] Y^2 は、好ましくは、窒素原子である。

[0390] Y^3 は、好ましくは、炭素原子である。

[0391] Y^4 は、好ましくは、炭素原子である。

[0392] R^1 の好ましい態様は、 C_{1-4} アルキルである。

[0393] R^1 の好ましい具体例は、メチルである。

[0394] m は、好ましくは、0である。

[0395] n 個の R^3 の好ましい態様は、各々独立して、ハロゲンである。

[0396] n 個の R^3 の好ましい具体例は、フッ素である。

[0397] n は、好ましくは、0、又は1である。

[0398] R^4 は、好ましくは、 C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

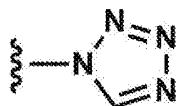
(iii) $-\text{CONH}_2$ 、

(iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0399] [化143]



[0400] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}

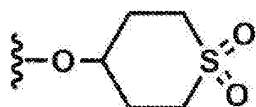
、

(IX) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

[0401]

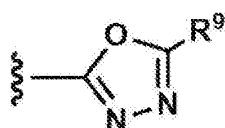
[化144]



[0402] で示される基、

(XI) 式：

[0403] [化145]

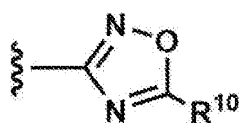


[0404] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0405] [化146]

[0406] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、である。

[0407] R^4 は、より好ましくは、 C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは

、

(I) ヒドロキシ、又は

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、又は

(ii) カルボキシ、

で置換されてもよい)

である。

[0408] 式 [I I] の化合物の好ましい態様の一つは、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1である）；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0、又は1であり；

n は、0、又は1であり；

R^1 は、

(1) ヒドロキシ、

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

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、又は

(5) C_{1-4} ハロアルキル

であり；

m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンであり；

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり；

R^4 は、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

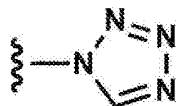
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0409] [化147]



[0410] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

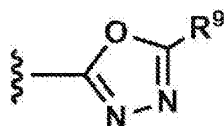
[0411] [化148]



[0412] で示される基、

(XI) 式：

[0413] [化149]

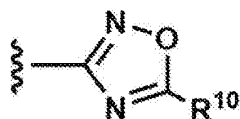


[0414] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0415] [化150]



[0416] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

(iii) $-CONH_2$ 、

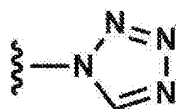
(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0417]

[化151]



[0418] で示される基

で置換されてもよい)、

(III) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-$ C_{1-4} アルキルで置換されてもよい)、

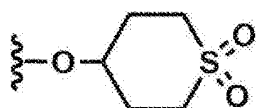
(IV) カルボキシ、

(V) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(VI) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(VII) 式：

[0419] [化152]



[0420] で示される基

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキソ、

(II) C_{1-6} アルキル、

(III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

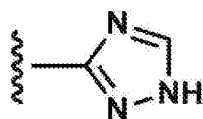
(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、及び

(IV) 式：

[0421] [化153]



[0422] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい）である、式 [I I] の化合物である。

[0423] 式 [I I] の化合物のより好ましい態様の一つは、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1である）；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0、又は1であり；

n は、0、又は1であり；

R¹は、

(1) C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又はC₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）、

(2) ハロゲン、又は

(3) C₁₋₄ハロアルキル

であり；

m個のR²は、各々独立して、ハロゲンであり；

n個のR³は、各々独立して、ハロゲンであり；

R⁴は、

(a) C₄₋₆シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

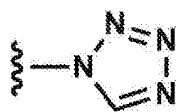
(iii) -CONH₂、

(iv) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

(v) -SO₂-C₁₋₄アルキル、又は

(vi) 式：

[0424] [化154]



[0425] で示される基

で置換されてもよい）、

(V) C₁₋₆アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は-SO₂-C₁₋₄アルキルで置換されてもよい）、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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）

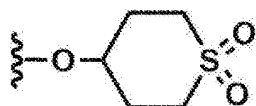
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}、

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

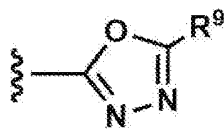
[0426] [化155]



[0427] で示される基、

(XI) 式：

[0428] [化156]

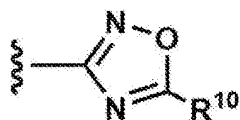


[0429] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0430] [化157]

[0431] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、又は

(ii) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、

で置換されてもよい)、

(III)カルボキシ、又は

(IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキソ、

(II) C_{1-6} アルキル、及び(III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、
 からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい）、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、
 該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11a}$ {ここで、 R^{11a} は、

(i) 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) シアノ、

で置換されてもよい）、又は

(ii) C_{1-6} アルコキシ、である} で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {
 ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11a}$ で置換されてもよい}、
 又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環
 基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-C_{1-6}$ 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）で置換されてもよい）、
 である、式 [I I] の化合物である。

[0432] 式 [I I] の化合物のさらに好ましい態様の一つは、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1である）；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0、又は1であり；

n は、0、又は1であり；

R^1 は、

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

(2) ハロゲン、又は

(3) C_{1-4} ハロアルキル

であり；

m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンであり；

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり；

R^4 は、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

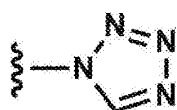
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0433] [化158]



[0434] で示される基

で置換されてもよい）、

(IV) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

(V) $-CO-NR^5R^6$ 〔ここで、 R^5 と R^6 は、これらが結合する窒素原子と一緒になって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、 C_{1-6} 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）で置換されてもよい} を形成する〕、

(VI) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}

、

(VII) 式：

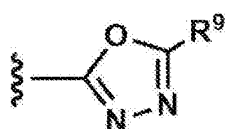
[0435] [化159]



[0436] で示される基、

(VIII) 式：

[0437] [化160]

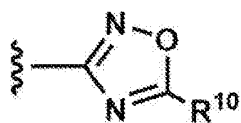


[0438] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、又は

(IX) 式：

[0439] [化161]



[0440] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

で置換されてもよい）、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、 C_{1-6} 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）で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、 $-CO-R^{11}$ 〔ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい）、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である〕、又は
で置換されてもよい〕、又は

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル〔ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、

(A) ヒドロキシ、又は

(B) シアノ、で置換されてもよい）

で置換されてもよい〕

である、式〔I〕の化合物である。

[0441] 式〔I〕の化合物の好ましい態様の一つは、

X^1 は、炭素又は窒素原子であり；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0、又は1であり；

n は、0、又は1であり；

R^1 は、

(1) ヒドロキシ、

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

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、又は

(5) C_{1-4} ハロアルキル

であり；

m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンであり；

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり；

R^4 は、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

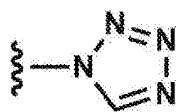
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0442] [化162]



[0443] で示される基

で置換されてもよい）、

(V) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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）

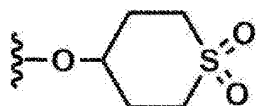
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}、

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

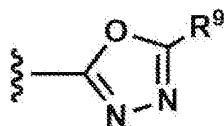
[0444] [化163]



[0445] で示される基、

(XI) 式：

[0446] [化164]

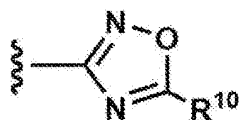


[0447] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0448] [化165]

[0449] (式中、R¹⁰は、C₁₋₄アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C₁₋₆アルキル (ここで、該アルキルは、

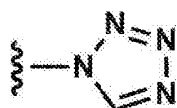
(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

(iii) -CONH₂、(iv) -CO-C₁₋₄アルコキシ、(v) -SO₂-C₁₋₄アルキル、又は

(vi) 式：

[0450] [化166]



[0451] で示される基

で置換されてもよい)、

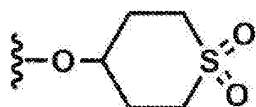
(III) C₁₋₆アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は-SO₂-C₁₋₄アルキルで置換されてもよい)、

(IV) カルボキシ、

(V) -CO-C₁₋₄アルコキシ、(VI) -O-C₁₋₆ハロアルキル、又は

(VII) 式：

[0452] [化167]



[0453] で示される基

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキシ、

(II) C₁₋₆アルキル、(III) -CO-R¹¹ {ここで、R¹¹は、(i) 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、又は

(C) C₁₋₄アルコキシ

で置換されてもよい)、

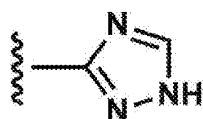
(ii) C₁₋₆アルコキシ、(iii) C₁₋₆ハロアルキル、

(iv) C₃₋₆シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、及び

(IV) 式：

[0454] [化168]



[0455] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい〕
、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-C(R^{11})_2-$ で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-C(R^{11})_2-$ で置換されてもよい}、
又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基 (ここで、該縮合環基は、 $-C(R^{11})_2-$ で置換されてもよい)
である、式 [I] の化合物である。

[0456] 式 [I] の化合物のより好ましい態様の一つは、

X^1 は、炭素又は窒素原子であり；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0、又は1であり；

n は、0、又は1であり；

R^1 は、

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

(2) ハロゲン、又は

(3) C_{1-4} ハロアルキル、であり；

m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンであり；

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり；

R^4 は、

(a) C_{4-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

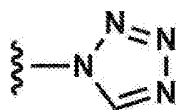
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0457] [化169]



[0458] で示される基

で置換されてもよい）、

(V) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-CO-NR^5R^6$ {ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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）

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい}、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}、

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

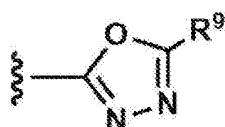
[0459] [化170]



[0460] で示される基、

(XI) 式：

[0461] [化171]

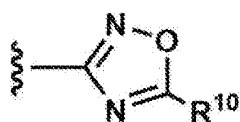


[0462] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0463] [化172]



[0464] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、又は

(ii) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、

で置換されてもよい)、

- (III)カルボキシ、又は
- (IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、
- で置換されてもよい}、
- (c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、
- (I) オキシ、
- (II) C_{1-6} アルキル、及び
- (III) $-\text{CO}-\text{R}^{\text{II}}$ {ここで、 R^{II} は、
- (i) 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、又は
- (C) C_{1-4} アルコキシ
- で置換されてもよい)、
- (ii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iii) C_{1-6} ハロアルキル、
- (iv) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は
- (v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、
- からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい)、
- (d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-\text{CO}-\text{R}^{\text{IIa}}$ {ここで、 R^{IIa} は、
- (i) 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) シアノ、
- で置換されてもよい)、又は
- (ii) C_{1-6} アルコキシ、である} で置換されてもよい}、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {
ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-C(R^{11a})_2$ で置換されてもよい}、
又は

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環
基（ここで、該縮合環基は、 $-C(R^{11b})_2$ 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）で置換されてもよい）
である、式 [I] の化合物である。

[0465] 式 [I] の化合物のさらに好ましい態様の一つは、

X^1 は、炭素又は窒素原子であり；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0、又は1であり；

n は、0、又は1であり；

R^1 は、

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

(2) ハロゲン、又は

(3) C_{1-4} ハロアルキル

であり；

m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンであり；

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり；

R^4 は、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

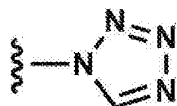
(iii) $-\text{CONH}_2$ 、

(iv) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0466] [化173]



[0467] で示される基

で置換されてもよい)、

(IV) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(V) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 と R^6 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、 C_{1-6} 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) で置換されてもよい} を形成する]、

(VI) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}

、

(VII) 式：

[0468] [化174]

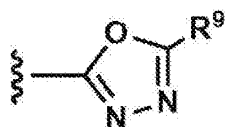


[0469] で示される基、

(VIII) 式：

[0470]

[化175]

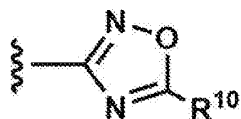


[0471] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、又は

(IX) 式：

[0472] [化176]



[0473] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

で置換されてもよい)、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、 C_{1-6} 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）で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、 $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、
で置換されてもよい}、又は

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、
該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、

(A) ヒドロキシ、又は

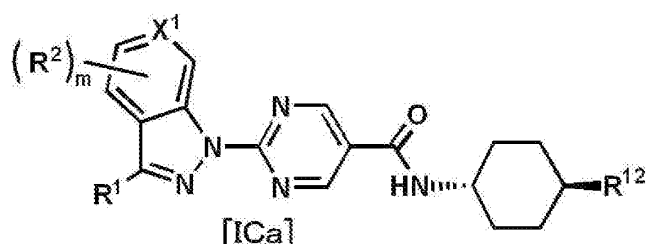
(B) シアノ、で置換されてもよい}

で置換されてもよい}

である、式 [I] の化合物である。

[0474] 式 [I C] の化合物の好ましい態様の一つは、式 [I C a] :

[0475] [化177]



[0476] (式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^{12} 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。

[0477] 式 [I C] の化合物のより好ましい態様の一つは、

前記式 [I C a] における、 X^1 、 R^1 、 R^2 及び m は、前記における定義と同義であり :

R^{12} は、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) カルボキシ、

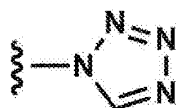
(c) $-CONH_2$ 、

(d) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(e) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(f) 式：

[0478] [化178]



[0479] で示される基

で置換されてもよい)、

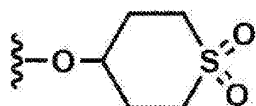
(4) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(5) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 と R^6 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、 C_{1-6} 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) で置換されてもよい} を形成する]、

(6) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(7) 式：

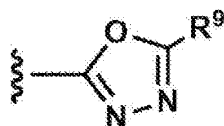
[0480] [化179]



[0481] で示される基、

(8) 式：

[0482] [化180]



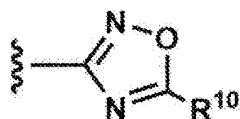
[0483] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換さ

れてもよい) である}

で示される基、又は

(9) 式 :

[0484] [化181]



[0485] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基である、

化合物である。

[0486] 式 [I I I] の化合物の好ましい態様の一つは、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり
(ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3
及び Y^4 の窒素原子の総数は、0、1又は2である) ;

m は、0、又は1であり ;

n は、0、1又は2であり ;

R^1 は、

(1) C_{1-4} アルキル、

(2) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(3) C_{3-6} シクロアルキル

であり ;

m 個の R^2 は、各々独立して、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、又は

(4) ハロゲン

であり ;

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり ;

R^4 は、

(a) C₄₋₆シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C₁₋₆アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

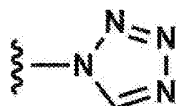
(iii) -CONH₂、

(iv) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

(v) -SO₂-C₁₋₄アルキル、又は

(vi) 式：

[0487] [化182]



[0488] で示される基

で置換されてもよい）、

(V) C₁₋₆アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は-SO₂-C₁₋₄アルキルで置換されてもよい）、

(VI) カルボキシ、

(VII) -CO-NR⁵R⁶〔ここで、R⁵及びR⁶は、各々独立して、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）であるか、あるいは、R⁵とR⁶が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C₁₋₆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）

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい〕

を形成してもよい]、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル(ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい)である}、

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

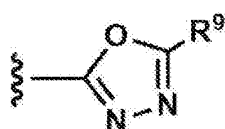
[0489] [化183]



[0490] で示される基、

(XI) 式：

[0491] [化184]

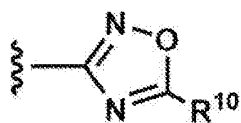


[0492] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル(ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0493] [化185]



[0494] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

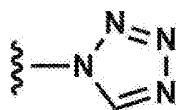
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0495] [化186]



[0496] で示される基

で置換されてもよい）、

(III) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

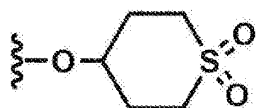
(IV) カルボキシ、

(V) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(VI) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(VII) 式：

[0497] [化187]



[0498] で示される基

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキソ、

(II) C_{1-6} アルキル、

(III) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(i) 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、又は

(C) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

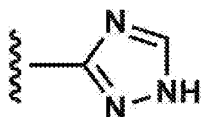
(iii) C_{1-6} ハロアルキル、

(iv) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、及び

(IV) 式：

[0499] [化188]



[0500] で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]

、

(d) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基 (ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい)、又は

(e) 式：

[0501] [化189]



[0502] で示される基

である、式 [I I I] の化合物である。

[0503] 式 [I I I] の化合物のより好ましい態様の一つは、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり
(ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3
及び Y^4 の窒素原子の総数は、0、1又は2である) ;

m は、0、又は1であり ;

n は、0、1又は2であり ;

R^1 は、 C_{1-4} アルキルであり ;

m 個の R^2 は、各々独立して、ハロゲンであり ;

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり ;

R^4 は、

(a) C_{4-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、又は

(iii) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、

で置換されてもよい) 、

(IV) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(V) 式 :

[0504] [化190]

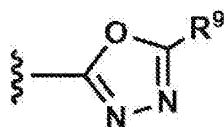


[0505] で示される基、及び

(VI) 式 :

[0506]

[化191]

[0507] {式中、R⁹は、C₁₋₄アルキルである}

で示される基、

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

、

(b) C₅₋₈架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C₁₋₆アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、又は

(iii) -CO-C₁₋₄アルコキシ、

で置換されてもよい)、又は

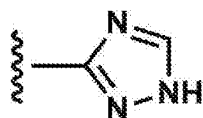
(III)カルボキシ、

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

式：

[0508] [化192]



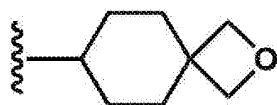
[0509] で示される基、

で置換されてもよい]、

(d) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環
基、又は

(e) 式：

[0510] [化193]



[0511] で示される基

である、式 [I I I] の化合物である。

[0512] 式 [I V] の化合物の好ましい態様の一つは、

X^1 、 X^5 及び X^6 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、 X^5 及び X^6 の窒素原子の総数は1である）；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0であり；

n は、0、又は1であり；

R^1 は、 C_{1-4} アルキルであり；

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり；

R^4 は、 C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキシ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

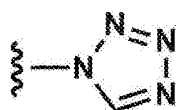
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[0513] [化194]



[0514] で示される基

で置換されてもよい)、

(V) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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)

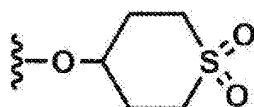
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい]、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

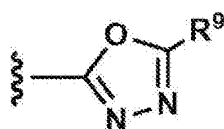
[0515] [化195]



[0516] で示される基、

(XI) 式：

[0517] [化196]

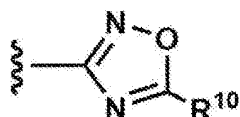


[0518] {式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[0519] [化197]



[0520] (式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)

である、式 [I V] の化合物である。

[0521] 式 [I V] の化合物のより好ましい態様の一つは、

X^1 、 X^5 及び X^6 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、 X^5 及び X^6 の窒素原子の総数は1である）；

Y^1 及び Y^2 は、窒素原子であり；

Y^3 及び Y^4 は、炭素原子であり；

m は、0であり；

n は、0、又は1であり；

R^1 は、 C_{1-4} アルキルであり；

n 個の R^3 は、各々独立して、ハロゲンであり；

R^4 は、 C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、又は

(II) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、又は

(ii) カルボキシ、

で置換されてもよい）で置換されてもよい）、

である、式 [I V] の化合物である。

[0522] 「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技術分野で周知であり、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 Salts: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002);
- (c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

公知の方法に従って、本願発明化合物と、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。

[0523] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩酸、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。

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、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、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。

[0524] 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。

[0525] 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。

[0526] 「製薬上許容される塩」の好ましい態様は以下の通りである。

無機酸との塩としては、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸との塩が例示される。

有機酸との塩としては、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-ヒドロキシー-1-エタンスルホン酸との塩が例示される。

無機塩基との塩としては、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例示される。

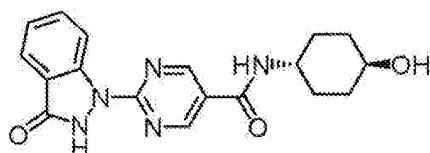
有機塩基との塩としては、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチルグルカミン又はリジンとの塩が例示される。

[0527] 本願発明化合物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、本願発明化合物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り、水和物も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、本願発明化合物又はその医薬上許容される塩の水和物、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。

[0528] 具体的には、本願発明化合物の半水和物、1水和物、2水和物又は1エタノール和物、或いは本願発明化合物のナトリウム塩の1水和物又は2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。

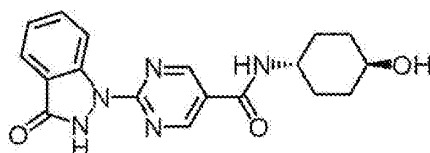
[0529] 本願発明化合物は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、本願発明化合物は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。例えば、以下の式：

[0530] [化198]



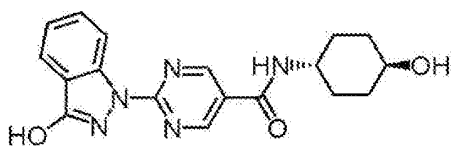
[0531] で表記した構造は、他に注釈等の言及がない限り、
(1)

[0532] [化199]



[0533] (2)

[0534] [化200]



[0535] 又は

(3) これらの混合物

として存在することを意味する。

[0536] 本願発明化合物は、炭素二重結合を有する場合がある。その場合、本願発明化合物は、E体、Z体、又はE体とZ体の混合物として存在し得る。

[0537] 本願発明化合物は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体を有する場合がある。その場合、本願発明化合物は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

[0538] 本願発明化合物は、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、本願発明化合物は、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又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。

[0539] 本願発明化合物は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、本願発明化合物は、個々のアトロプ異性体又はアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

[0540] 本願発明化合物は、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、本願発明化合物は、上記の異性体をあらゆる比率で含む得る。

[0541] 本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造又は化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在し得る上記の異性体すべてを含む。

[0542] 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等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、又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もし得る。

[0543] 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、当技術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又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反応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、当技術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、又は、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)を行うことにより得ることもできる。

[0544] 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又は中間体を用いてもよい。

[0545] 本願発明化合物は、同位体元素 (^2H (D)、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 等) で標識されていてもよい。例えば、式 [1] の化合物がメチル基を有する場合、当該メチル基は $-\text{CD}_3$ 基に置き換えられ、このようにして得られた化合物も本願発明に包含される。

[0546] 本願発明化合物又はその製薬上許容される塩は、実質的に精製された、本願発明化合物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%以上の化学純度に精製された、本願発明化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0547] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、本願発明化合物又はその製薬上許容される塩を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することにより製造してもよい。該医薬組成物中の本願発明化合物又はその製薬上許容される塩の含量は、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。

[0548] 本願発明化合物又はその製薬上許容される塩を含む医薬組成物（以下、本明細書において「本発明の医薬組成物」ともいう）の剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、又は外用剤、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。

[0549] 「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、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用いてもよい。

[0550] 「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-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種以上の組合せ等が挙げられる。

「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。

[0551] 本発明の医薬組成物は、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、静脈投与、筋肉内、皮下等）に投与することができる。本願発明化合物又はその製薬上許容される塩の投与量（以下、本明細書において「薬学上有効量」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、及びこれらの組合せにより適宜変更しうる。例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である本願発明化合物として、1日あたり、通常約0.01mgから1gの範囲で

ある。これらの量を1回から数回に分けて投与することができる。

[0552] 本願発明化合物又はその製薬上許容される塩は、H-PGDS阻害作用を有することから、H-PGDS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る。H-PGDS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としては、例えば、末梢動脈疾患（例えば、間欠性跛行及び包括的高度慢性下肢虚血）、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患が挙げられる。

[0553] 「H-PGDSを阻害する」とは、H-PGDSとしての機能を阻害して、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に基づいて、H-PGDSの機能を阻害することを意味する。「H-PGDSを阻害する」は、好ましくは、「ヒトH-PGDSを阻害する」である。

[0554] 「H-PGDS阻害剤」とは、H-PGDSの機能を阻害する物質を意味する。例えば、H-PGDS阻害剤は、末梢動脈疾患（例えば、間欠性跛行及び包括的高度慢性下肢虚血）、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療及び／又は予防に有用であることが期待される。

[0555] 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、さらには再発の防止も含む。

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意味する。

[0556] 本明細書のある箇所において開示される一つの態様と別の箇所が開示される態様とが矛盾のない限り、これらの任意の二以上の組合せも、本発明に含まれることを意図する。

[0557] 本発明のH-PGD S阻害剤又は医薬組成物における有効成分の好ましい具体的な態様としては、本願発明化合物又はその製薬上許容される塩が挙げられる。

[0558] [本願発明化合物又はその製薬上許容される塩の一般製法]

式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩、式 [I I] の化合物又はその製薬上許容される塩、式 [I I I] の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式 [I V] の化合物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、式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩、式 [I I] の化合物又はその製薬上許容される塩、式 [I I I] の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式 [I V] の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造法に限定されるものではない。

[0559] 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。

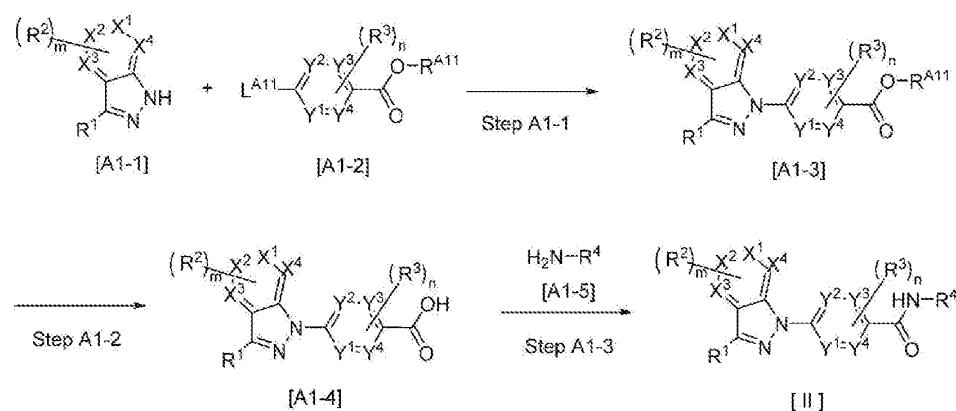
[0560] 本明細書において、室温とは温度を制御していない状態の温度を指し、一つの態様として1℃から40℃が挙げられる。

[0561] 製造方法A1：化合物 [II] 又はその塩の製造方法

化合物 [II] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法A1によって製造することができる。

[0562]

[化201]



[0563] [式中、

X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Y³及びY⁴は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり
 (ここで、X¹、X²、X³及びX⁴の窒素原子の総数は、0、又は1であり、Y¹、Y²、Y³
 及びY⁴の窒素原子の総数は、0、1又は2である)、

R^{A11}は、カルボキシの保護基(例えば、メチル、エチル及びtert-ブチル)であ
 り、

L^{A11}は、脱離基{例えば、ハロゲン、ボロン酸、及びボロン酸エステル(例え
 ば、ボロン酸ピナコールエステル)}であり、

R¹、R²、R³、R⁴、m及びnは、前記における定義と同義である]

[0564] (工程A1-1)

化合物[A1-3]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、必要に応じて金属触媒を加え、反応
 させることにより得ることができる。

[0565] 溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド
 、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン及び
 それらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミ
 ドである。

[0566] 塩基としては、例えば、tert-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸セシ
 ム及びピリジンが挙げられる。好ましい塩基は、炭酸カリウムである。

[0567] 金属触媒としては、例えば、ヨウ化銅(I)及び酢酸銅(II)が挙げられる。

[0568] 反応温度は、例えば20℃から120℃であり、好ましくは20℃から90℃である。

[0569] 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により製造してもよい。

[0570] 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により製造してもよい。

[0571] (工程A1-2)

化合物 [A1-4] 又はその塩は、化合物 [A1-3] 又はその塩のR^{A11}を脱保護反応で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、R^{A11}の種類に応じて適した条件で実施すればよい。例えば、R^{A11}がエチルの場合、化合物 [A1-4] 又はその塩は、化合物 [A1-3] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、加水分解することにより製造することができる。

[0572] 塩基としては、例えば、水酸化リチウム・一水和物、水酸化ナトリウム、及び水酸化カリウムが挙げられる。

[0573] 溶媒としては、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、水、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、及び水の混合溶媒である。

[0574] 反応温度は、例えば、20℃から80℃であり、好ましくは20℃から30℃である。

[0575] (工程A1-3)

化合物 [II] 又はその塩は、化合物 [A1-4] 又はその塩と化合物 [A1-5] 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ができる。

[0576] 縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、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 (WSC・HCl)、ジイソプロピルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、

1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、0- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU)、ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム (PyBOP)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (COMU)、及びジフェニルホスホリルアジドが挙げられる。好ましい縮合剤は、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 (WSC・HCl) である。

[0577] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

[0578] 溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

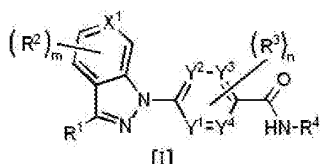
[0579] 反応温度は、例えば、20℃から30℃である。

[0580] 化合物 [A1-5] 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により製造してもよく、例えば、後述の製造方法B1からB4により得ることができる。

[0581] 化合物 [A1-5] 又はその塩に替えて、公知の反応で化合物 [A1-5] 又はその塩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 [II] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を変換することによって化合物 [II] 又はその塩を製造してもよい。

[0582] 製造方法A1a：化合物 [I] 又はその塩の製造方法

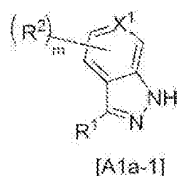
[0583] [化202]



[0584] (式中、各記号は、前記における定義と同義である)

[0585] 化合物 [A1-1] 又はその塩に替えて、化合物 [A1a-1] 又はその塩を用いて製造方法A1を実施することにより、化合物 [I] 又はその塩を製造することができる。

[0586] [化203]



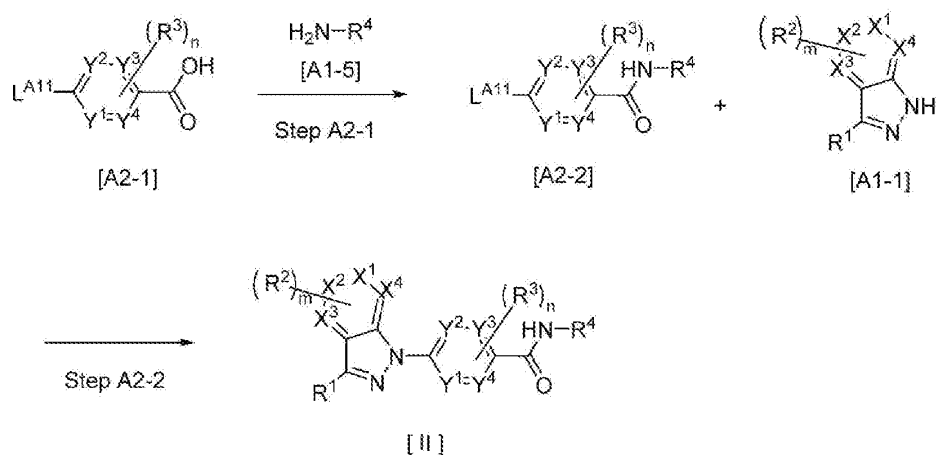
[0587] (式中、各記号は、前記における定義と同義である)

[0588] 化合物 [A1a-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により製造してもよい。

[0589] 製造方法A2：化合物 [II] 又はその塩の製造方法の別法

化合物 [II] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法A2によって製造することもできる。

[0590] [化204]



[0591] [式中、

X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Y³及びY⁴は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり
(ここで、X¹、X²、X³及びX⁴の窒素原子の総数は、0、又は1であり、Y¹、Y²、Y³及びY⁴の窒素原子の総数は、0、1又は2である)、

L^{A11}、R¹、R²、R³、R⁴、m及びnは、前記における定義と同義である]

[0592] (工程A2-1)

化合物 [A2-2] 又はその塩は、化合物 [A2-1] 又はその塩と化合物 [A1-5] 又はその塩を、工程A1-3に従って反応させることにより製造することができる。

[0593] 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により製造してもよい。

[0594] (工程A2-2)

化合物 [II] 又はその塩は、化合物 [A2-2] 又はその塩と化合物 [A1-1] 又はその塩を、工程A1-1に従って反応させることにより製造することができる。

[0595] 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により製造してもよい。

[0596] 化合物 [A1-5] 又はその塩に替えて、公知の反応で化合物 [A1-5] 又はその塩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 [II] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を変換することによって化合物 [II] 又はその塩を製造してもよい。

[0597] 製造方法A2a：化合物 [I] 又はその塩の製造方法の別法

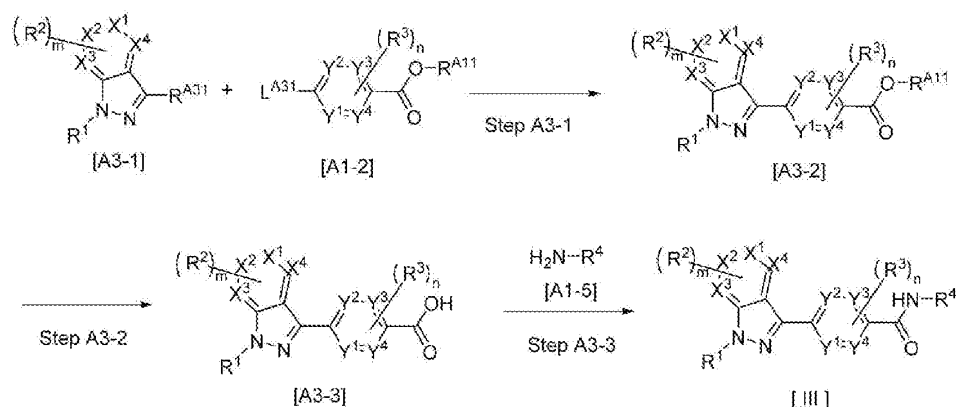
化合物 [A1-1] 又はその塩に替えて、化合物 [A1a-1] 又はその塩を用いて製造方法A2を実施することにより、化合物 [I] 又はその塩を製造することができる。

[0598] 製造方法A3：化合物 [III] 又はその塩の製造方法

化合物 [III] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法A3によって製造することができる。

[0599]

[化205]



[0600] [式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の窒素原子の総数は、0、又は1であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の窒素原子の総数は、0、1又は2である）、

L^{A31} は、脱離基 {例えば、ハロゲン、ボロン酸、及びボロン酸エステル（例えば、ボロン酸ピナコールエステル）} であり、

R^{A31} は、ハロゲン、ボロン酸、又はボロン酸エステル（例えば、ボロン酸ピナコールエステル）} であり（ここで、 L^{A31} が、ハロゲンの場合、 R^{A31} は、ボロン酸又はボロン酸エステルであり、 L^{A31} が、ボロン酸又はボロン酸エステルの場合、 R^{A31} は、ハロゲンである）、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A11} 、 m 及び n は、前記における定義と同義である]

[0601] (工程A3-1)

化合物 [A3-2] 又はその塩は、化合物 [A3-1] 又はその塩と化合物 [A1-2] 又はその塩を、溶媒中、塩基及び触媒の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0602] 溶媒としては、例えば、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、及びそれらと水の混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、1,2-ジメトキシエタンと水の混

合溶媒である。

[0603] 塩基としては、例えば、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、及び酢酸テトラブチルアンモニウムが挙げられる。好ましい塩基は、リン酸カリウムである。

[0604] 触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド、（ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウムジクロリドー塩化メチレン錯体、及び（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩が挙げられる。好ましい触媒は、（ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウムジクロリドー塩化メチレン錯体である。

[0605] 反応温度は、例えば、70℃から100℃である。

[0606] 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により製造してもよい。

[0607] （工程A3-2）

化合物 [A3-3] 又はその塩は、化合物 [A3-2] 又はその塩を、工程A1-2に従って反応させることにより製造することができる。

[0608] （工程A3-3）

化合物 [III] 又はその塩は、化合物 [A3-3] 又はその塩と化合物 [A1-5] 又はその塩を、工程A1-3に従って反応させることにより製造することができる。

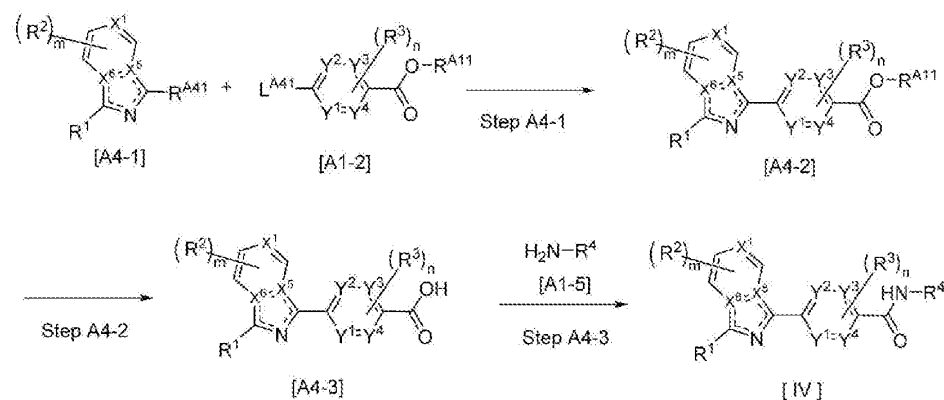
[0609] 化合物 [A1-5] 又はその塩に替えて、公知の反応で化合物 [A1-5] 又はその塩に変換することができる官能基又は保護された官能基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [III] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を変換することによって化合物 [III] 又はその塩を製造してもよい。

[0610] 製造方法A4：化合物 [IV] 又はその塩の製造方法

化合物 [IV] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法A4によって製造

することができる。

[0611] [化206]



[0612] [式中、

X¹、X⁵、X⁶、Y¹、Y²、Y³及びY⁴は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、X⁵及びX⁶の窒素原子の総数は1であり、Y¹、Y²、Y³及びY⁴の窒素原子の総数は、0、1又は2である）、

L^{A41}は、脱離基 {例えば、ハロゲン、ボロン酸、及びボロン酸エステル（例えば、ボロン酸ピナコールエステル）} であり、

R^{A41}は、水素、ハロゲン、ボロン酸、又はボロン酸エステル（例えば、ボロン酸ピナコールエステル）} であり（ここで、L^{A41}が、ハロゲンの場合、R^{A41}は、水素、ボロン酸又はボロン酸エステルであり、L^{A41}が、ボロン酸又はボロン酸エステルの場合、R^{A41}は、水素又はハロゲンである）、

R¹、R²、R³、R⁴、R^{A11}、m及びnは、前記における定義と同義である]

[0613] (工程A4-1)

化合物 [A4-2] 又はその塩は、化合物 [A4-1] 又はその塩と化合物 [A1-2] 又はその塩を、工程A3-1に従って反応させることにより製造することができる。

[0614] 化合物 [A4-1] 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により製造してもよい。

[0615] (工程A4-2)

化合物 [A4-3] 又はその塩は、化合物 [A4-2] 又はその塩を、工程A1-2に

従って反応させることにより製造することができる。

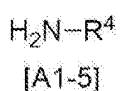
[0616] (工程A4-3)

化合物 [IV] 又はその塩は、化合物 [A4-3] 又はその塩と化合物 [A1-5] 又はその塩を、工程A1-3に従って反応させることにより製造することができる。

[0617] 化合物 [A1-5] 又はその塩に替えて、公知の反応で化合物 [A1-5] 又はその塩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 [IV] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を変換することによって化合物 [IV] 又はその塩を製造してもよい。

[0618] 製造方法B：化合物 [A1-5] 又はその塩の製造方法

[0619] [化207]

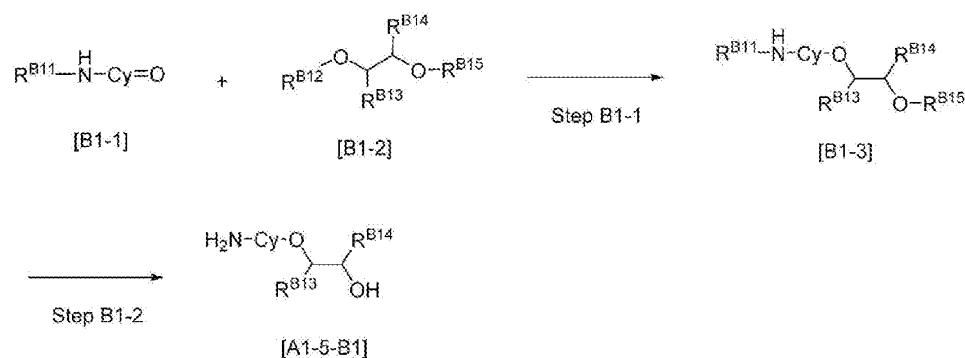


[0620] (式中、 R^4 は、前記における定義と同義である)

[0621] 一例として、[A1-5] 又はその塩は、以下の製造方法B1からB4により得ることができる。いずれの製造方法においても、出発原料は、市販品であるか、又は市販品から公知の方法により製造してもよい。

[0622] 製造方法B1：化合物 [A1-5-B1] 又はその塩の製造方法

[0623] [化208]



[0624] [式中、

R^{B11}は、アミノの保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル）であり、
R^{B12}は、ヒドロキシの保護基（例えば、トリメチルシリル）であり、
R^{B13}及びR^{B14}は、各々独立して、水素又はC₁₋₄アルキルであり、
R^{B15}は、ヒドロキシの保護基（例えば、ベンジル）であり、
Cy=Oは、環Cyを構成する同一炭素原子上の二つの水素がオキソで置換された
基であり、
環Cyは、前記における定義と同義である]

[0625] （工程B1-1）

化合物 [B1-3] 又はその塩は、化合物 [B1-1] 又はその塩と化合物 [B1-2]
] 又はその塩を、溶媒中、酸及び還元剤と反応させることにより製造すること
ができる。

[0626] 酸としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルが
挙げられる。

[0627] 還元剤としては、例えば、トリエチルシラン、及びトリメチルシランが挙
げられる。好ましい還元剤は、トリエチルシランである。

[0628] 溶媒としては、例えば、アセトニトリル、及びジクロロメタンが挙げられ
る。好ましい溶媒は、アセトニトリルである。

[0629] 反応温度は、例えば、0℃から10℃である。

[0630] 化合物 [B1-1] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で
製造してもよい。

[0631] 化合物 [B1-2] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で
製造してもよい。

[0632] （工程B1-2）

化合物 [A1-5-B1] 又はその塩は、化合物 [B1-3] 又はその塩のR^{B11}及びR^{B15}
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、R^{B11}及びR^{B15}の各々の種類に適した条件で実施すればよい。例えば、R^{B11}が
、ベンジルオキシカルボニルであり、R^{B15}が、ベンジルの場合、化合物 [A1-5-
B1] 又はその塩は、化合物 [B1-3] 又はその塩を、接触水素化反応に付する

ことにより得ることができる。例えば、化合物 [A1-5-B1] 又はその塩は、化合物 [B1-2] 又はその塩を溶媒中、水素雰囲気下、触媒の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0633] 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールである。

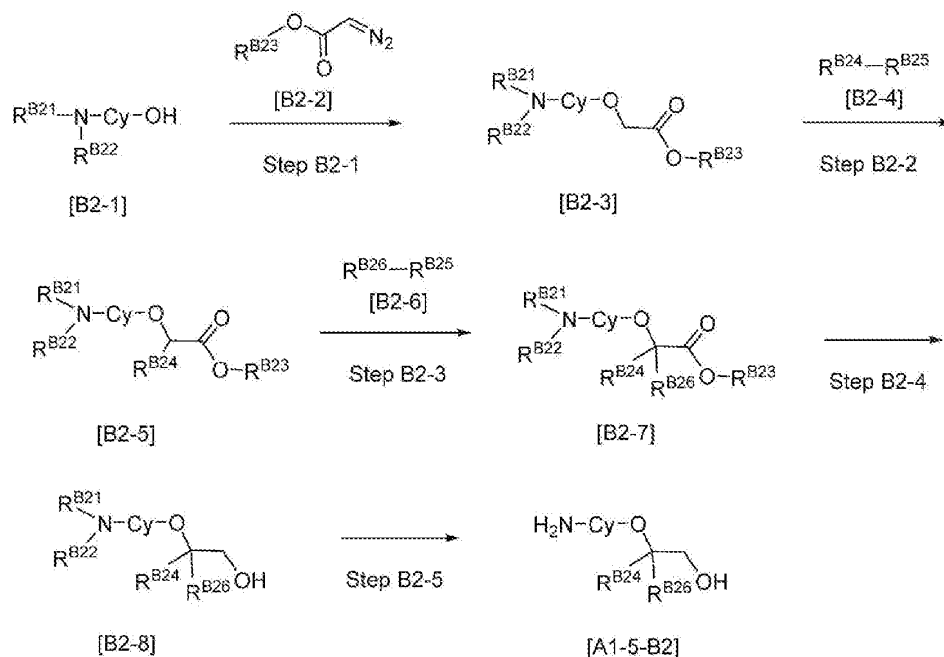
[0634] 水素ガスの圧力としては、例えば、1から10気圧であり、好ましくは、1から4気圧である。

[0635] 触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、及び水酸化パラジウム-炭素が挙げられる。好ましい触媒は、水酸化パラジウム-炭素である。

[0636] 反応温度は、例えば、20℃から30℃である。

[0637] 製造方法B2：化合物 [A1-5-B2] 又はその塩の製造方法

[0638] [化209]



[0639] [式中、

R^{B21} 及び R^{B22} は、各々独立して、アミノの保護基（例えば、ベンジル）であり、
 R^{B23} 、 R^{B24} 及び R^{B26} は、各々独立して、 C_{1-4} アルキルであり、

R^{B25}は、各々独立して、ハロゲンであり、
環Cyは前記における定義と同義である]

[0640] (工程B2-1)

化合物 [B2-3] 又はその塩は、化合物 [B2-1] 又はその塩と化合物 [B2-2] を溶媒中、金属触媒の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0641] 溶媒としては、例えば、ジクロロメタンが挙げられる。

[0642] 金属触媒としては、例えば、酢酸ロジウム (II)、及びオクタン酸ロジウム (II) が挙げられる。好ましい金属触媒は、酢酸ロジウム (II) である。

[0643] 反応温度は、例えば、20℃から40℃である。

[0644] 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により製造してもよい。

[0645] 化合物 [B2-2] は市販品であるか、又は市販品から公知の方法により製造してもよい。

[0646] (工程B2-2)

化合物 [B2-5] 又はその塩は、化合物 [B2-3] 又はその塩と化合物 [B2-4] を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0647] 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ヘキサメチルりん酸トリアミド、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

[0648] 塩基としては、例えば、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、及びリチウムジイソプロピルアミドが挙げられる。

[0649] 反応温度は、例えば、-78℃から30℃である。

[0650] 化合物 [B2-4] は市販品であるか、又は市販品から公知の方法により製造してもよい。

[0651] (工程B2-3)

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]

] を、工程B2-2に従って反応させることにより得ることができる。

[0652] 化合物 [B2-6] は市販品であるか、又は市販品から公知の方法により製造してもよい。

[0653] (工程B2-4)

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、還元することにより製造することができる。

[0654] 還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、及び水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。好ましい還元剤は、水素化リチウムアルミニウムである。

[0655] 溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0656] 反応温度は、例えば、0℃から20℃であり、好ましくは0℃から10℃である。

[0657] (工程B2-5)

化合物 [A1-5-B2] 又はその塩は、化合物 [B2-8] 又はその塩の R^{B21} 及び R^{B22} を、脱保護反応で除去することにより得ることができる。脱保護反応は、 R^{B21} 及び R^{B22} 各の各々の種類に応じて適した条件で実施すればよい。例えば、 R^{B21} 及び R^{B22} が、ベンジルの場合、化合物 [A1-5-B2] 又はその塩は、化合物 [B2-8] 又はその塩を溶媒中、水素雰囲気下、触媒の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0658] 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒である。

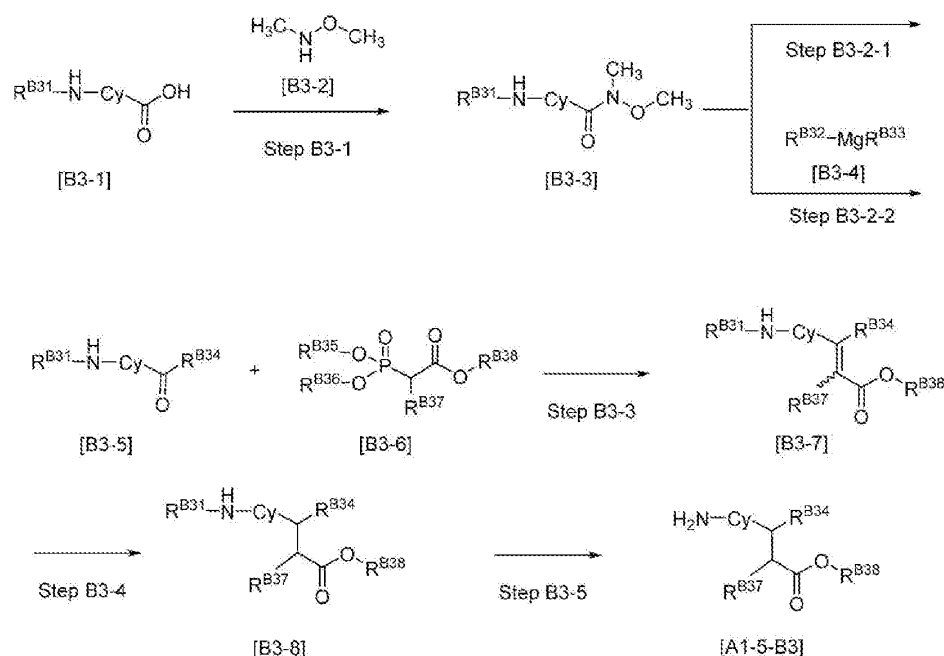
[0659] 水素ガスの圧力としては、例えば、1から10気圧であり、好ましくは、1から4気圧である。

[0660] 触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、及び水酸化パラジウム-炭素が挙げられる。好ましい触媒は、水酸化パラジウム-炭素である。

[0661] 反応温度は、例えば、20℃から30℃である。

[0662] 製造方法B3：化合物 [A1-5-B3] 又はその塩の製造方法

[0663] [化210]



[0664] [式中、

R^{B31} は、アミノの保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルであり、好ましくは、tert-ブトキシカルボニルである）であり、

R^{B32} 及び R^{B38} は、各々独立して、 C_{1-4} アルキルであり、

R^{B33} は、ハロゲンであり、

R^{B34} 、 R^{B35} 、 R^{B36} 及び R^{B37} は、各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

環Cyは、前記における定義と同義である]

[0665] (工程B3-1)

化合物 [B3-3] 又はその塩は、化合物 [B3-1] 又はその塩と化合物 [B3-2] 又はその塩を溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0666] 溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、ヘキサン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホ

ルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ピリジン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

[0667] 縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、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 (WSC・HCl)、ジイソプロピルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU)、ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム (PyBOP)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (COMU)、及びジフェニルホスホリルアジドが挙げられる。好ましい縮合剤は、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 (WSC・HCl) である。

[0668] 塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。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。

[0669] 反応温度は、例えば、0℃から60℃であり、好ましくは、0℃から40℃である。

[0670] 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により製造してもよい。

[0671] 化合物 [B3-2] 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により製造してもよい。

[0672] (工程B3-2-1)

R^{B34}が、水素である場合、化合物 [B3-5] 又はその塩は、化合物 [B3-3] 又はその塩を溶媒中で還元反応させることにより得ることができる。

[0673] 溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

。

[0674] 還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム、及び水素化リチウムアルミニウムが挙げられる。好ましい還元剤は、水素化リチウムアルミニウムである。

[0675] 反応温度は、例えば、 -78°C から 40°C であり、好ましくは、 -78°C から 0°C である。

[0676] (工程B3-2-2)

R^{B34} が、 C_{1-4} アルキルである場合、化合物[B3-5]又はその塩は、化合物[B3-3]又はその塩と化合物[B3-4]を溶媒中で反応させることにより得ることができる。

[0677] 溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

。

[0678] 反応温度は、例えば、 -78°C から 40°C であり、好ましくは、 0°C から 20°C である。

[0679] 化合物[B3-4]は市販品であるか、又は市販品から公知の方法により製造してもよい。

[0680] (工程B3-3)

化合物[B3-7]又はその塩は、化合物[B3-5]又はその塩と化合物[B3-6]又はその塩を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0681] 溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

[0682] 塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、及びn-ブチルリチウムが挙げられる。好ましい塩基は、水素化ナトリウムである。

[0683] 反応温度は、例えば、 -78°C から 100°C であり、好ましくは、 0°C から 70°C である。

[0684] 化合物 [B3-6] 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により製造してもよい。

[0685] (工程B3-4)

化合物 [B3-8] 又はその塩は、化合物 [B3-7] 又はその塩を、接触水素化反応に付することにより得ることができる。例えば、化合物 [B3-8] 又はその塩は、化合物 [B3-7] 又はその塩を溶媒中、水素雰囲気下、触媒の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0686] 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒である。

[0687] 水素ガスの圧力としては、例えば、1から10気圧であり、好ましくは、1から4気圧である。

[0688] 触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、及び水酸化パラジウム-炭素が挙げられる。好ましいパラジウム触媒は、パラジウム-炭素である。

[0689] 反応温度は、例えば、 0°C から 70°C であり、好ましくは、 0°C から 40°C である。

[0690] (工程B3-5)

化合物 [A1-5-B3] 又はその塩は、化合物 [B3-8] 又はその塩の R^{B31} を脱保護反応により除去することで製造することができる。脱保護反応は、 R^{B31} の種類に適した条件で実施すればよい。例えば、 R^{B31} が、tert-ブトキシカルボニルの場合、化合物 [A1-5-B3] 又はその塩は、化合物 [B3-8] 又はその塩を溶媒中、酸と反応させることにより得ることができる。

[0691] 溶媒としては、例えば、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、メタノール、シクロペンチルメチルエーテル、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、酢酸エチル、メタノール、又はそれらの混合溶媒である。

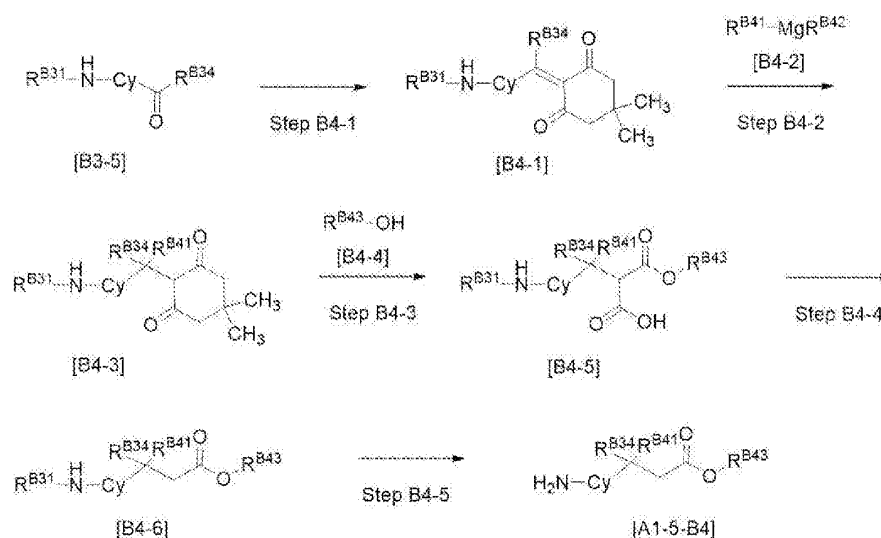
[0692] 酸としては、例えば、塩化水素、硫酸、及びトリフルオロ酢酸が挙げられ

る。好ましい酸は、塩化水素である。

[0693] 反応温度は、例えば、0℃から50℃であり、好ましくは、0℃から30℃である。

[0694] 製造方法B4：化合物 [A1-5-B4] 又はその塩の製造方法

[0695] [化211]



[0696] [式中、

R^{B41} 及び R^{B43} は、各々独立して、 C_{1-4} アルキルであり、

R^{B42} は、ハロゲンであり、

R^{B31} 、 R^{B34} 及び環 Cy は、前記における定義と同義である]

[0697] (工程B4-1)

化合物 [B4-1] 又はその塩は、化合物 [B3-5] 又はその塩とメルドラム酸を溶媒中、ルイス酸及び塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。

[0698] 溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

[0699] ルイス酸としては、例えば、四塩化チタンが挙げられる。

[0700] 塩基としては、例えば、ピペリジン、モルホリン、及びピリジンが挙げら

れる。好ましい塩基は、ピリジンである。

[0701] 反応温度は、例えば、0℃から50℃であり、好ましくは、0℃から30℃である。

[0702] 化合物 [B3-5] 又はその塩は、製造方法B3の工程B3-1、及び工程B3-2-1又はB3-2-2に従って得ることができる。

[0703] (工程B4-2)

化合物 [B4-3] 又はその塩は、化合物 [B4-1] 又はその塩と化合物 [B4-2] を溶媒中で反応させることにより得ることができる。R^{B34}が、C₁₋₄アルキルの場合、反応系に臭化銅 (I) を添加することが好ましい。

[0704] 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

[0705] 反応温度は、例えば、0℃から40℃である。

[0706] 化合物 [B4-2] は市販品であるか、又は市販品から公知の方法により製造してもよい。

[0707] (工程B4-3)

化合物 [B4-5] 又はその塩は、化合物 [B4-3] 又はその塩を溶媒 [B4-4] 中で反応させることにより得ることができる。

[0708] 溶媒 [B4-4] としては、例えば、メタノール、エタノール、及びtert-ブチルアルコールが挙げられる。好ましい溶媒 [B4-4] は、メタノールである。

[0709] 反応温度は、例えば、20℃から110℃であり、好ましくは60℃から100℃である。

[0710] (工程B4-4)

化合物 [B4-6] 又はその塩は、化合物 [B4-5] 又はその塩を溶媒中、塩化ナトリウムの存在下で反応させることにより得ることができる。

[0711] 溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、水、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、ジメチルスルホキシドと水の混合溶媒である。

[0712] 反応温度は、例えば、100℃から160℃であり、好ましくは120℃から150℃である。

[0713] (工程B4-5)

化合物 [A1-5-B4] 又はその塩は、化合物 [B4-6] 又はその塩のR^{B31}を工程B3-5に従って脱保護反応で除去することにより製造することができる。

実施例

[0714] 次に、本願発明化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法を具体的に説明する。しかしながら、本願発明化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、以下に限定されるものではない。

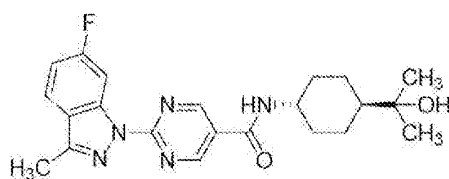
[0715] 各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離及び／又は精製することができるが、場合によっては、単離及び／又は精製せず次の工程に進むことができる。

[0716] 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。

NMRは400MHzで測定した。

[0717] 〔製造例1〕 実施例1：2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

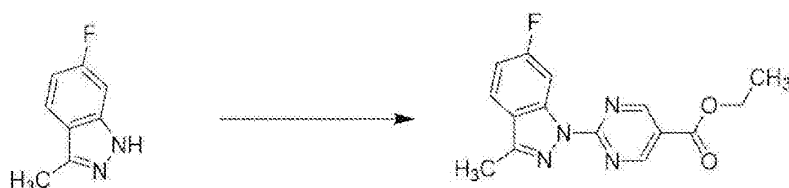
[0718] [化212]



[0719] 工程1-1：2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

[0720]

[化213]



[0721] 6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール (200 mg)、2-クロロピリミジン-カルボン酸エチル (161 mg) 及び炭酸セシウム (698 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 懸濁液を、90℃にて、4時間撹拌した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (158 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.28 (2H, s), 8.42 (1H, dd, J = 10.5, 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 10.5, 8.2, 2.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.61 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0722] 工程 1 - 2 : 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

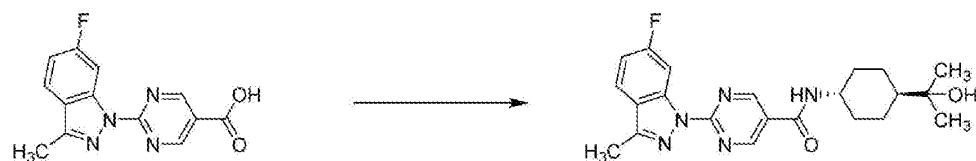
[0723] [化214]



[0724] 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (158 mg) のメタノール/テトラヒドロフラン (2.37 mL, メタノール/テトラヒドロフラン=1/2) 懸濁液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液 (0.263 mL) を加え、2時間撹拌した。この反応混合物に、室温にて、2M塩酸 (0.526 mL) 及び水を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物 (65.6 mg) を得た。

[0725] 工程 1 - 3 : 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0726] [化215]



[0727] 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸を含む粗生成物 (30 mg)、2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (22.53 mg) 及びトリエチルアミン (0.023 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 懸濁液に、室温にて、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (4.5 mg) 及び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 (31.7 mg) を加え、30分間攪拌し、終夜静置し、さらに6時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水及び酢酸エチルを加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を水で2回洗浄し、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、スラリー精製した後に、固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (8.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.40 (1H, dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz), 7.29 (1H, ddd, $J = 10.2, 8.6, 2.0$ Hz), 4.05 (1H, br s), 3.81–3.68 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.96 (2H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.86 (2H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.40–1.26 (2H, m), 1.25–1.00 (3H, m), 1.06 (6H, s). MS(M+H):412 MS(M-H):410

[0728] 工程 1 – 4 : 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

[0729] [化216]

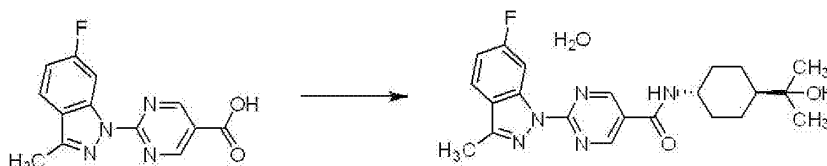


[0730] 工程 1 – 1 と同様に合成した2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (177.68 g) のテトラヒドロフラン／

水 (2.132 L, テトラヒドロフラン／水＝2／1) 懸濁液に、室温にて、4M水酸化リチウム水溶液 (192 mL) を滴下し、窒素気流下、2時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、2M塩酸 (385 mL) 及び水 (1060 mL) を順次滴下した後、6時間攪拌し、終夜静置した。析出した固体をろ取し、水 (1440 mL) で洗浄し、3日間風乾した後、60℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (166.22 g) を得た。

[0731] 工程 1－5：2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド 1水和物

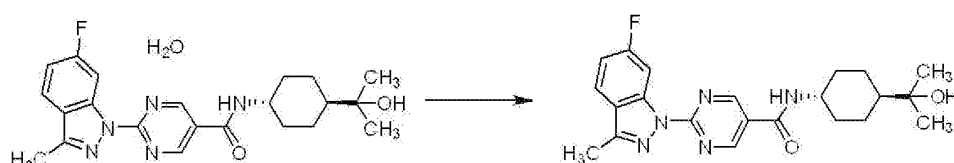
[0732] [化217]



[0733] 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (150 g)、2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (104 g) 及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (75 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.95 L) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (115 mL)、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 (158 g) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (75 mL) を加え、窒素気流下、5時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、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 (52.8 g) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (75 mL) 加え、窒素気流下、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、5.0重量%重曹水溶液 (4.2 L) を滴下し、2時間攪拌した。固体をろ取し、水 (1.5 L) で洗浄し、2日間風乾した後、60℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物の結晶 (α晶、219.92 g) を得た。

[0734] 工程 1－6：2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0735] [化218]



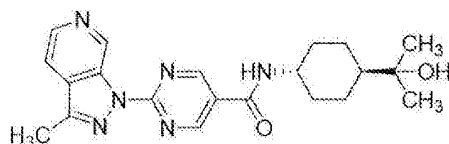
[0736] 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド 1水和物の結晶 (α 晶、37.4 g) のアセトニトリル (748 mL) 懸濁液を、アルゴン雰囲気下、室温にて、2日間攪拌した。析出した固体を窒素による加圧濾過によりろ取し、60℃にて減圧乾燥することにより、表題化合物の結晶 (β 晶、34.42 g) を得た。

[0737] 工程 1 - 7 : 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド 1水和物

[0738] 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド 1水和物の結晶 (α 晶、500 mg) のテトラヒドロフラン/水 (6.0 mL, テトラヒドロフラン/水=5/1) 懸濁液を、75℃にて、溶液になるまで、攪拌した。この反応混合物に、同温にて、水 (4.0 mL) を滴下し、30分間攪拌した後、室温に戻して、1時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (5.0 mL) を滴下し、3時間攪拌した。析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物の結晶 (γ 晶、466.6 mg) を得た。

[0739] [製造例 2] 実施例 2 : N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0740] [化219]



[0741] 工程 2 - 1 : 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル

[0742] [化220]

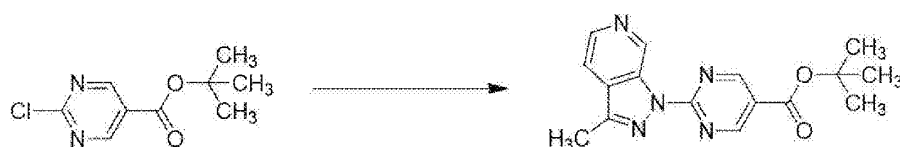


[0743] 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸 (2.0 g) 及びN,N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.462 g) のtert-ブチルアルコール／クロロホルム (30 mL, tert-ブチルアルコール／クロロホルム=2/1) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (5.51 g) を室温にて加え、60℃にて、90分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水、クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。この有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン／酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (990 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.13 (2H, s), 1.57 (9H, s).

[0744] 工程 2 - 2 : 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル

[0745] [化221]



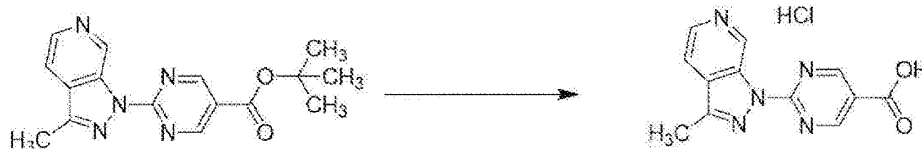
[0746] 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル (100 mg)、3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (62 mg) 及び炭酸セシウム (182 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液を、室温にて、30分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10.01 (1H, s), 9.29 (2H, s), 8.55 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.67 (3H, s), 1.61 (9H, s).

[0747] 工程 2 - 3 : 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-

5-カルボン酸 1塩酸塩

[0748] [化222]



[0749] 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg) の酢酸エチル (0.26 mL) 懸濁液に、室温にて、4M 塩化水素／酢酸エチル溶液 (1.3 mL) を加え、6時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物を減圧濃縮した。残渣に、室温にて、トリフルオロ酢酸 (0.65 mL) を加え、5時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル溶液を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (97.8 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.73 (1H, br s), 10.06 (1H, s), 9.34 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.15–8.08 (1H, m), 2.70 (3H, s).

[0750] 工程2-4: N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0751] [化223]



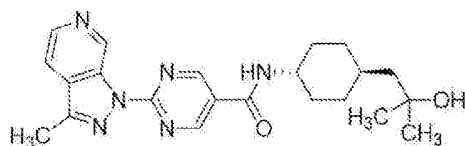
[0752] 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 1塩酸塩 (30 mg)、2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (19.41 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (4.2 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (29.6 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.0215 mL) を加え、45分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 水／アセトニトリ

ル＝95／5から0／100)にて精製することにより、表題化合物(35.1 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.99 (1H, s), 9.28 (2H, s), 8.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.05 (1H, br s), 3.81–3.68 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.97 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 1.86 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 1.40–1.26 (2H, m), 1.25–1.03 (3H, m), 1.06 (6H, s). MS(M+H):395 MS(M-H):393

[0753] [製造例3] 実施例3: N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0754] [化224]



[0755] 工程3-1: 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル

[0756] [化225]



[0757] 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸 (2.0 g) 及びN,N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.462 g) のtert-ブチルアルコール／クロロホルム (30 mL, tert-ブチルアルコール／クロロホルム＝2／1) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (5.51 g) を室温にて加え、60℃にて、90分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水、クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。この有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン／酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (990 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.13 (2H, s), 1.57 (9H, s).

[0758] 工程 3 - 2 : 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル

[0759] [化226]

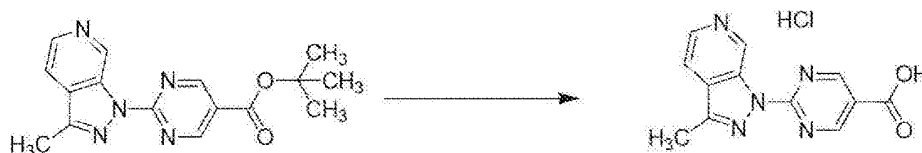


[0760] 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル (100 mg)、3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (62 mg) 及び炭酸セシウム (182 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液を、室温にて、30分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10.01 (1H, s), 9.29 (2H, s), 8.55 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.67 (3H, s), 1.61 (9H, s).

[0761] 工程 3 - 3 : 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 1塩酸塩

[0762] [化227]

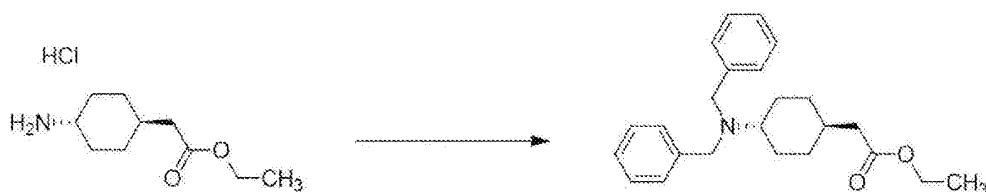


[0763] 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル (130 mg) の酢酸エチル (0.26 mL) 懸濁液に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル溶液 (1.3 mL) を加え、6時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物を減圧濃縮した。残渣に、室温にて、トリフルオロ酢酸 (0.65 mL) を加え、5時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル溶液を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (97.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 13.73 (1H, br s), 10.06 (1H, s), 9.34 (2H, s), 8.62 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.15-8.08 (1H, m), 2.70 (3H, s).

[0764] 工程 3 - 4 : 2-(トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)酢酸エチル

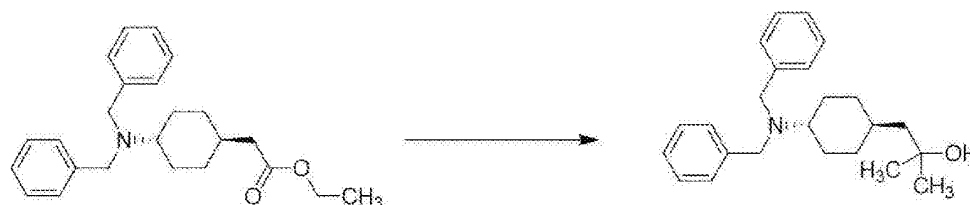
[0765] [化228]



[0766] 2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)酢酸エチル 1塩酸塩 (3.0 g) 及び炭酸カリウム (5.99 g) のアセトニトリル (30 mL) 懸濁液に、室温にて、臭化ベンジル (3.4 mL) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (30 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) を加え、分層した後、水層を酢酸エチル (10 mL) で抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=96/4から74/26) にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物 (5.068 g) を得た。

[0767] 工程 3 - 5 : 1-(トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-オール

[0768] [化229]



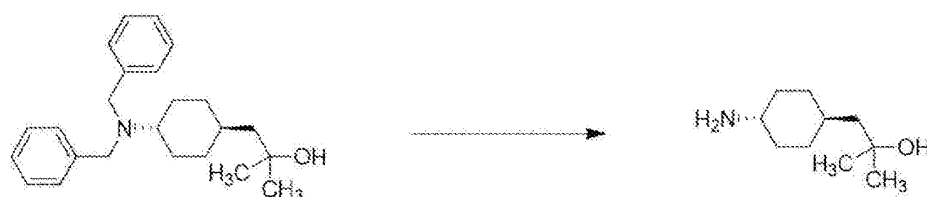
[0769] 2-(トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)酢酸エチルを含む粗生成物 (3.847g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの3.0 Mテトラヒドロフラン溶液 (11 mL) を加え、徐々に室温に戻して、終夜撹拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=94/6から53/47) にて精製す

ることにより、表題化合物 (1.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 7.35–7.26 (8H, m), 7.21–7.17 (2H, m), 3.96 (1H, s), 3.57 (4H, s), 2.38–2.31 (1H, m), 1.85–1.76 (4H, m), 1.42–1.31 (3H, m), 1.21–1.15 (2H, m), 1.06 (6H, s), 0.82–0.73 (2H, m).

[0770] 工程 3 – 6 : 1-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-オール

[0771] [化230]

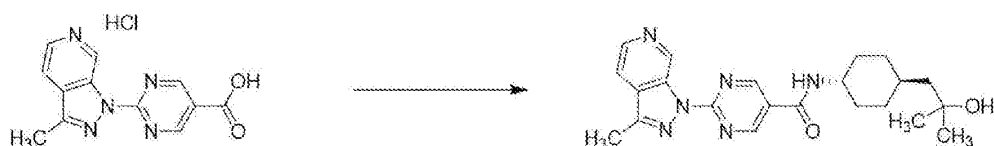


[0772] 1-(トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-オール (1.45 g) のメタノール (20 mL) 溶液に、室温にて、20% 水酸化パラジウム-炭素 (368 mg) を加えた。1気圧の水素雰囲気下、室温にて、終夜攪拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を (692 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 3.98 (1H, br s), 2.44–2.37 (1H, m), 1.76–1.67 (4H, m), 1.47 (2H, br s), 1.34–1.22 (4H, m), 1.07 (6H, s), 0.99–0.84 (3H, m).

[0773] 工程 3 – 7 : N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0774] [化231]



[0775] 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 1塩酸塩 (30 mg)、1-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-2-メチルプ

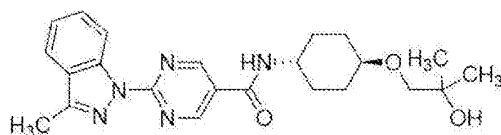
ロパン-2-オール (21.14 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (4.5 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (31.7 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.0215 mL) を加え、45分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：水／アセトニトリル=95／5から0／100) にて精製することにより、表題化合物 (22.4 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 9.99 (1H, s), 9.27 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.04 (1H, br s), 3.82-3.69 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.88 (4H, d, J = 10.6 Hz), 1.50-1.22 (5H, m), 1.21-0.98 (2H, m), 1.11 (6H, s).

MS(M+H):409 MS(M-H):407

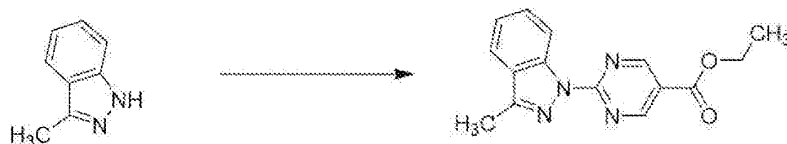
[0776] [製造例4] 実施例4 : N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0777] [化232]



[0778] 工程4-1 : 2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

[0779] [化233]



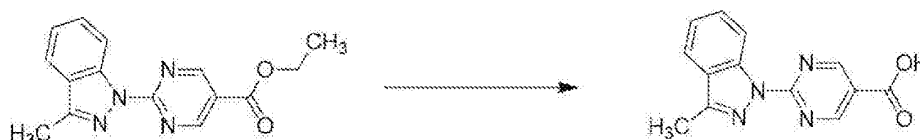
[0780] 3-メチル-1H-インダゾール (5.0 g)、2-クロロピリミジン-カルボン酸エチル (8.47 g) 及び炭酸セシウム (24.65 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 懸濁液を、90℃にて、3時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて

、水、酢酸エチル及びクロロホルムを加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸マグネシウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝85／15から0／100）にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物（9.5 g）を得た。この表題化合物を含む粗生成物（9.5 g）に、n-ヘキサン／酢酸エチル（30 mL、n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）を加え、スラリー精製した後に、固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物（7.8 g）を得た。この表題化合物を含む粗生成物（7.8 g）のクロロホルム溶液を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム）にて精製することにより、表題化合物（6.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.26 (2H, s), 8.69–8.67 (1H, m), 7.90–7.88 (1H, m), 7.66–7.62 (1H, m), 7.43–7.39 (1H, m), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.62 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0781] 工程4－2：2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

[0782] [化234]



[0783] 2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル（3.0 g）のテトラヒドロフラン（60 mL）溶液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液（15.94 mL）を加え、3時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液（5.31 mL）を加え、1時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、2M塩酸（21.25 mL）を加え、30分間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、30分間攪拌した後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物（2.47 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.64 (1H, br s), 9.26 (2H, s), 8.70 (1H, d, $J =$

8.2 Hz), 7.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.66–7.62 (1H, m), 7.41 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (3H, s).

[0784] 工程4－3：トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール

[0785] [化235]

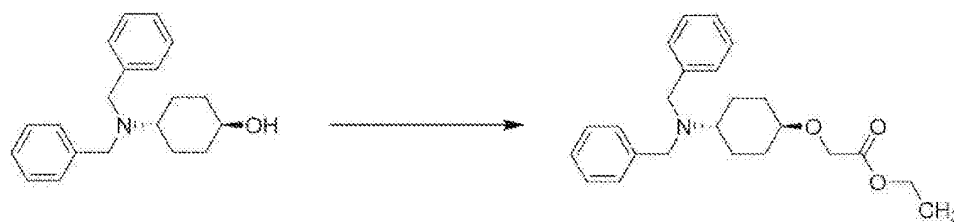


[0786] トランス-4-アミノシクロヘキサン-1-オール (5.0 g) 及び炭酸カリウム (13.2 g) のアセトニトリル (80 mL) 懸濁液に、室温にて、臭化ベンジル (10.9 mL) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (100 mL) を加え、析出した固体をろ取し、水 (40 mL) で3回洗浄し、80℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (12.88 g) を得た。出発原料であるトランス-4-アミノシクロヘキサン-1-オール (5.0 g) から同様の製法にて、表題化合物 (10.38 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.35–7.27 (8H, m), 7.21–7.17 (2H, m), 4.43 (1H, br s), 3.55 (4H, s), 3.36–3.29 (1H, m), 2.39–2.31 (1H, m), 1.83–1.76 (4H, m), 1.43–1.37 (2H, m), 1.03–0.93 (2H, m).

[0787] 工程4－4：2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } 酢酸エチル

[0788] [化236]



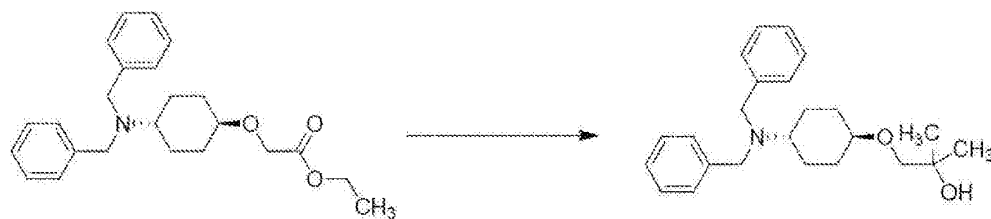
[0789] トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール (5.0 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、室温にて、酢酸ロジウム(II)二量体 (22.4 mg) を加えた後、15重量%ジアゾ酢酸エチル／トルエン溶液 (57.5 mL) を2時

間かけて滴下し、2時間攪拌した。この反応混合物を、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝93／7から40／60）にて精製することにより、表題化合物（5.779 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.32 (4H, m), 7.31–7.24 (4H, m), 7.23–7.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.07 (2H, s), 3.60 (4H, s), 3.32–3.20 (1H, m), 2.58–2.47 (1H, m), 2.13–2.05 (2H, m), 1.96–1.87 (2H, m), 1.43–1.16 (7H, m).

[0790] 工程4－5：1- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } -2-メチルプロパン-2-オール

[0791] [化237]



[0792] 2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } 酢酸エチル (5.779 g) のテトラヒドロフラン (57.8 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの1.02 Mテトラヒドロフラン溶液 (44.6 mL) を加え、同温にて、2時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチルを加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝93／7から40／60）にて精製することにより、表題化合物（4.04 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.33 (4H, m), 7.32–7.25 (4H, m), 7.23–7.17 (2H, m), 3.60 (4H, s), 3.24 (2H, s), 3.22–3.12 (1H, m), 2.57–2.47 (1H, m), 2.33 (1H, s), 2.10–2.01 (2H, m), 1.96–1.86 (2H, m), 1.43–1.33 (2H,

m), 1.20-1.10 (8H, m).

[0793] 工程4-6: 1-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール

[0794] [化238]



[0795] 1- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ} -2-メチルプロパン-2-オール (3.715 g) のメタノール/テトラヒドロフラン (40 mL, メタノール/テトラヒドロフラン=1/1) 溶液に、室温にて、20% 水酸化パラジウム-炭素 (310 mg) を加えた。1気圧の水素雰囲気下、室温にて、終夜攪拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を (1.926 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.17 (1H, br s), 3.18-3.11 (2H, m), 2.55-2.48 (2H, m), 1.92-1.86 (2H, m), 1.75-1.68 (2H, m), 1.47 (2H, br s), 1.20-1.09 (2H, m), 1.06-0.96 (2H, m), 1.04 (6H, s).

[0796] 工程4-7: N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0797] [化239]



[0798] 2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (30 mg)、1-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール (27 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (16 mg) 及び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 (35 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液を終夜攪拌した。この反応混合物に、

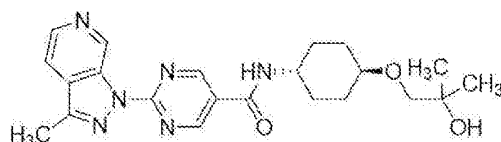
室温にて、飽和重曹水（2.0 mL）及び水（3.0 mL）を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物（44.8 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.65–7.61 (1H, m), 7.42–7.38 (1H, m), 4.22 (1H, s), 3.85–3.76 (1H, m), 3.29–3.22 (1H, m), 3.19 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.06–2.01 (2H, m), 1.95–1.91 (2H, m), 1.45–1.23 (4H, m), 1.08 (6H, s).

MS(M+H):424 MS(M-H):422

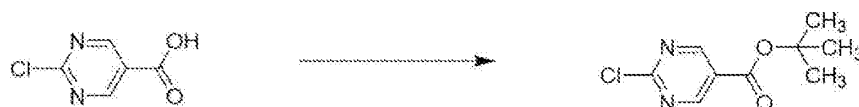
[0799] [製造例5] 実施例5：N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0800] [化240]



[0801] 工程5－1：2-クロロピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル

[0802] [化241]

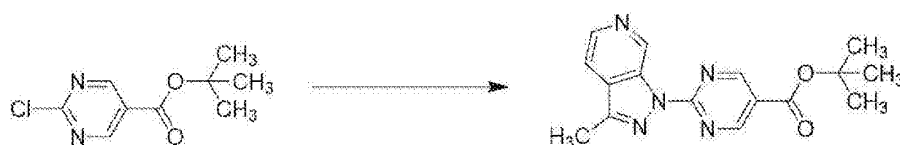


[0803] 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸（2.0 g）及びN,N-ジメチル-4-アミノピリジン（0.462 g）のtert-ブチルアルコール／クロロホルム（30 mL, tert-ブチルアルコール／クロロホルム＝2／1）溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル（5.51 g）を室温にて加え、60℃にて、90分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水、クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。この有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（990 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 9.13 (2H, s), 1.57 (9H, s).

[0804] 工程 5 - 2 : 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル

[0805] [化242]



[0806] 2-クロロピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル (500 mg)、3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (310 mg) 及び炭酸セシウム (911 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 懸濁液を、室温にて、1時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (618 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 10.01 (1H, s), 9.29 (2H, s), 8.55 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz), 2.67 (3H, s), 1.60 (9H, s).

[0807] 工程 5 - 3 : 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 1塩酸塩

[0808] [化243]

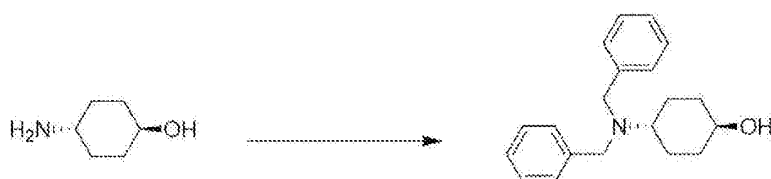


[0809] 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸tert-ブチル (618 mg) のトリフルオロ酢酸 (3.09mL) 溶液を2時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル溶液を加え、1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (563 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 13.77 (1H, br s), 10.08 (1H, s), 9.35 (2H, s), 8.66 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.72 (3H, s).

[0810] 工程 5 - 4 : トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール

[0811] [化244]

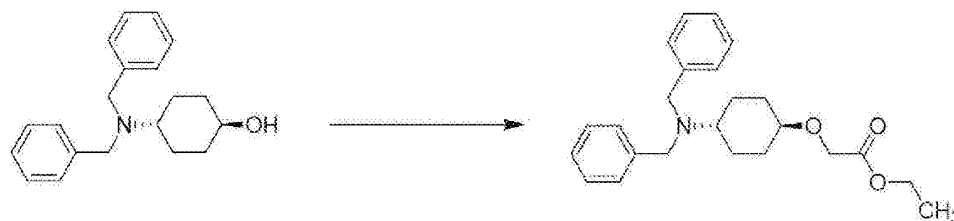


[0812] トランス-4-アミノシクロヘキサン-1-オール (5.0 g) 及び炭酸カリウム (13.2 g) のアセトニトリル (80 mL) 懸濁液に、室温にて、臭化ベンジル (10.9 mL) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (100 mL) を加え、析出した固体をろ取し、水 (40 mL) で3回洗浄し、80℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (12.88 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 7.35–7.27 (8H, m), 7.21–7.17 (2H, m), 4.43 (1H, br s), 3.55 (4H, s), 3.36–3.29 (1H, m), 2.39–2.31 (1H, m), 1.83–1.76 (4H, m), 1.43–1.37 (2H, m), 1.03–0.93 (2H, m).

[0813] 工程5-5: 2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } 酢酸エチル

[0814] [化245]



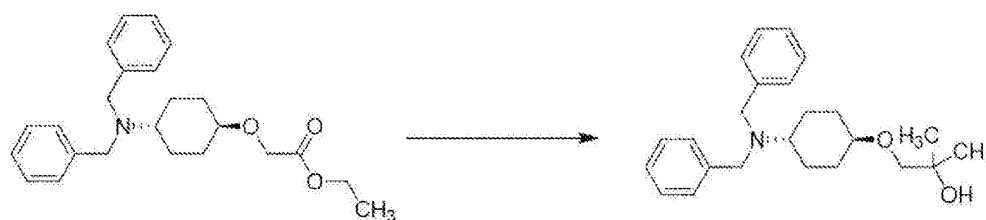
[0815] トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール (5.0 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、室温にて、酢酸ロジウム(II)二量体 (22.4 mg) を加えた後、15重量%ジアゾ酢酸エチル/トルエン溶液 (57.5 mL) を2時間かけて滴下し、2時間撹拌した。この反応混合物を、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 93/7から40/60) にて、精製することにより、表題化合物 (5.779 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.32 (4H, m), 7.31–7.24 (4H, m), 7.23–7.17 (2H

, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.07 (2H, s), 3.60 (4H, s), 3.32–3.20 (1H, m), 2.58–2.47 (1H, m), 2.13–2.05 (2H, m), 1.96–1.87 (2H, m), 1.43–1.16 (7H, m).

[0816] 工程 5 – 6 : 1- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } -2-メチルプロパン-2-オール

[0817] [化246]



[0818] 2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } 酢酸エチル (5.779 g) のテトラヒドロフラン (57.8 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの 1.02 M テトラヒドロフラン溶液 (44.6 mL) を加え、同温にて、2 時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチルを加え、分液した後、水層を 1 回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n -ヘキサン/酢酸エチル = 93/7 から 40/60) にて精製することにより、表題化合物 (4.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.33 (4H, m), 7.32–7.25 (4H, m), 7.23–7.17 (2H, m), 3.60 (4H, s), 3.24 (2H, s), 3.22–3.12 (1H, m), 2.57–2.47 (1H, m), 2.33 (1H, s), 2.10–2.01 (2H, m), 1.96–1.86 (2H, m), 1.43–1.33 (2H, m), 1.20–1.10 (8H, m).

[0819] 工程 5 – 7 : 1-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール

[0820]

[化247]

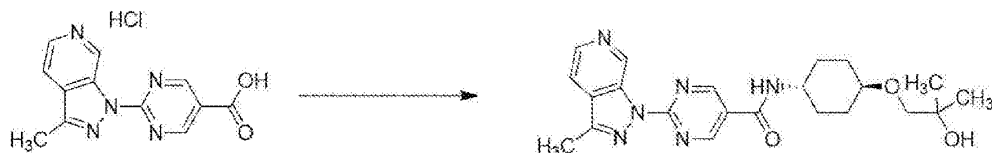


[0821] 1- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ} -2-メチルプロパン-2-オール (3.715 g) のメタノール (20 mL) 溶液に、室温にて、20% 水酸化パラジウム-炭素 (310 mg) を加えた。1気圧の水素雰囲気下、室温にて、終夜撹拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を (1.926 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 4.17 (1H, br s), 3.18-3.11 (2H, m), 2.55-2.48 (2H, m), 1.92-1.86 (2H, m), 1.75-1.68 (2H, m), 1.47 (2H, br s), 1.20-1.09 (2H, m), 1.06-0.96 (2H, m), 1.04 (6H, s).

[0822] 工程5-8: N-(トランス-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0823] [化248]



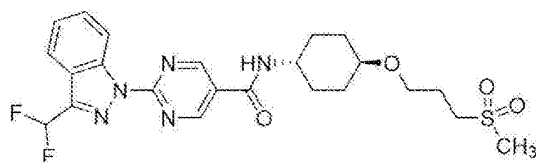
[0824] 2-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 1塩酸塩 (30 mg)、1-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール (23.11 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (4.2 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (29.6 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.0215 mL) を加え、2時間撹拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、70℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (41.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 9.99 (1H, s), 9.27 (2H, s), 8.58 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.20 (1H, br s), 3.87–3.74 (1H, m), 3.51–3.22 (1H, m), 3.19 (2H, s), 2.67 (3H, s), 2.04 (2H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.93 (2H, d, $J = 10.5$ Hz), 1.48–1.20 (4H, m), 1.07 (6H, s).

MS(M+H):425 MS(M-H):423

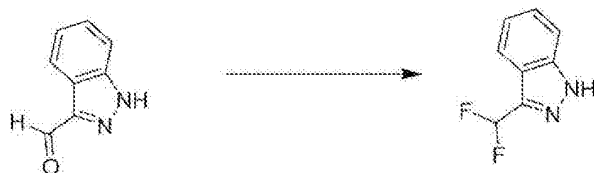
[0825] [製造例6] 実施例6: 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0826] [化249]



[0827] 工程6-1: 3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール

[0828] [化250]



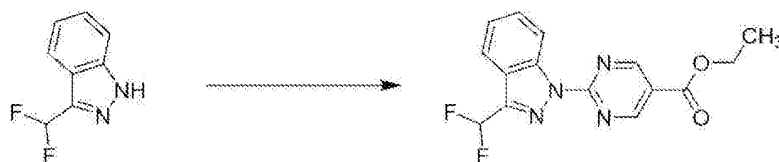
[0829] 1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (1.5 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、氷冷下、三フッ化N, N-ジエチルアミノ硫黄 (2.71 mL) を加え、徐々に室温に戻して、5時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和重曹水を滴下した後、酢酸エチルを加え、分層し、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸マグネシウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5 から80/20) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0から85/15) にて精製することにより、表題化合物

(343 mg) を得た。出発原料である1H-インダゾール-3-カルボキシアリドから同様の製法にて、表題化合物 (673 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.59 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 53.9$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0830] 工程6-2: 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

[0831] [化251]



[0832] 3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール (0.95 g)、2-クロロピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.1 g) 及び炭酸セシウム (2.2 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液を、室温にて、4時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、水を加え、1時間攪拌した後、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (1.73 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.38 (2H, s), 8.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 54.0$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0833] 工程6-3: 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

[0834] [化252]



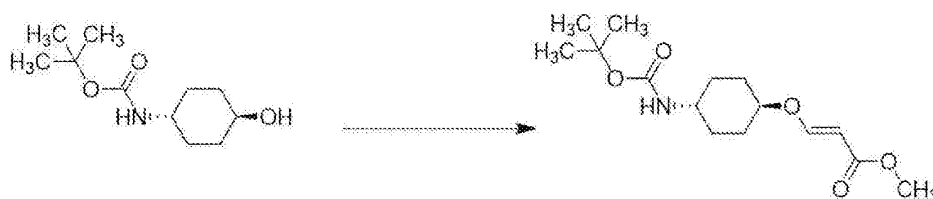
[0835] 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.73 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下、2M水

酸化ナトリウム水溶液 (5.03 mL) を加え、徐々に室温に戻して、6時間撹拌した。この反応混合物に、氷冷下、2M塩酸 (5.0 mL) を加え、1時間撹拌した後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (1.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.80 (1H, br s), 9.35 (2H, s), 8.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78–7.74 (1H, m), 7.56 (1H, t, $J = 54.0$ Hz), 7.56–7.51 (1H, m).

[0836] 工程6-4: (E)-3-((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)オキシ)アクリル酸メチル

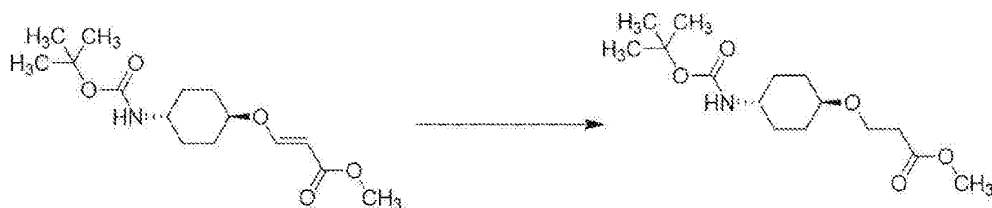
[0837] [化253]



[0838] (トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル (5.0 g) 及び1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン (0.261 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液に、室温にて、プロパルギル酸メチル (1.935 mL) を滴下し、1時間撹拌した後、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチルを加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、及び飽和食塩水で1回順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物を含む粗生成物 (7.42 g) を得た。

[0839] 工程6-5: 3-((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)オキシ)プロピオン酸メチル

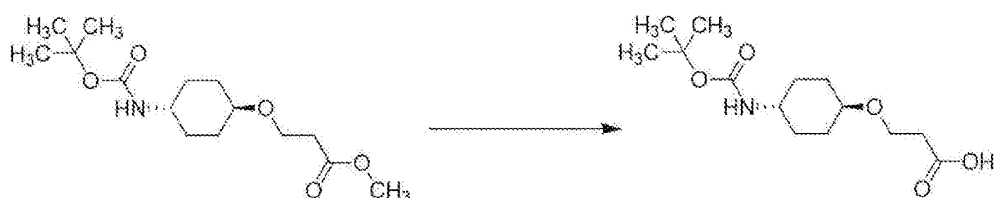
[0840] [化254]



[0841] (E)-3-((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)オキシ)アクリル酸メチルを含む粗生成物 (2.0 g) のメタノール (9.37 mL) 溶液に、室温にて、10% パラジウム-炭素 (187 mg) を加えた。1気圧の水素雰囲気下、室温にて、3時間攪拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を含む粗生成物を (1.71 g) を得た。

[0842] 工程 6 - 6 : 3-((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)オキシ)プロピオン酸

[0843] [化255]



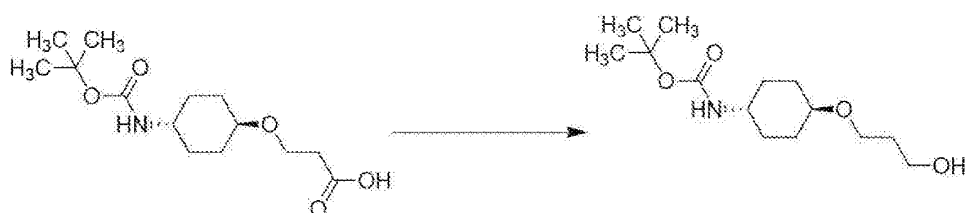
[0844] 3-((トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)プロピオン酸メチルを含む粗生成物 (0.974 mg) のメタノール (9.14 mL) 溶液に、室温にて、4M水酸化ナトリウム水溶液 (1.13 mL) を加え、45分間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物を、減圧濃縮した。残渣に、水及び酢酸エチルを加え、分層した後、水層に、2M塩酸 (2.4 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物 (0.94 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.04 (1H, br s), 6.69 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.58 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.22-3.10 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.94-1.85 (2H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.24-1.07 (4H, m).

[0845] 工程 6 - 7 : (トランス-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

[0846]

[化256]

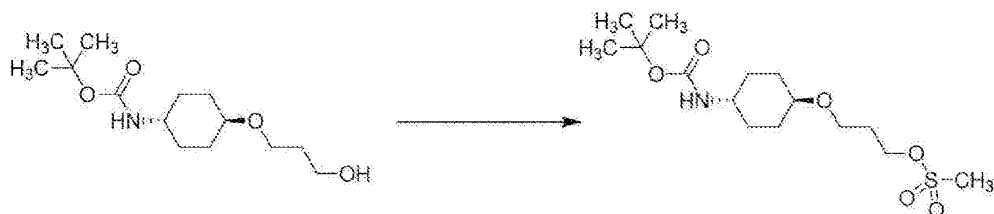


- [0847] 3-((トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)プロピオン酸 (0.94 g) 及びトリエチルアミン (0.384 mL) のテトラヒドロフラン (7.548 mL) 溶液に、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (0.362 mL) を加え、30分間攪拌した。この反応混合物をろ過することにより、不溶物を取り除いた。ろ液に対して、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.298 g) / 0.05M水酸化ナトリウム水溶液 (0.3774 mL) を滴下し、2時間攪拌した後、徐々に室温に戻し、90分間攪拌した。この反応混合物に、飽和重曹水、水及び酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物 (0.774 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.68 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.32 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.46–3.38 (4H, m), 3.23–3.05 (2H, m), 1.95–1.86 (2H, m), 1.80–1.70 (2H, m), 1.65–1.55 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.22–1.04 (4H, m).

- [0848] 工程 6 – 8 : 3-((トランス-4-((tert-ブチル-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)プロピル メタンスルホナート

[0849] [化257]



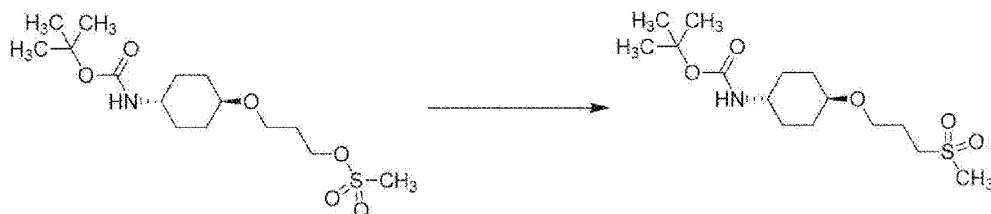
- [0850] (トランス-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル (370 mg) 及びトリエチルアミン (0.238 mL) のテトラヒドロフラン

(1.55 mL) 溶液に対して、氷冷下、メタンスルホン酸無水物 (297 mg) を加え、室温に戻して、90分間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水及び酢酸エチルを加え、分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物 (420 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 6.70 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.46 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.23-3.06 (2H, m), 3.15 (3H, s), 1.97-1.81 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.23-1.05 (4H, m).

[0851] 工程 6-9: (トランス-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

[0852] [化258]



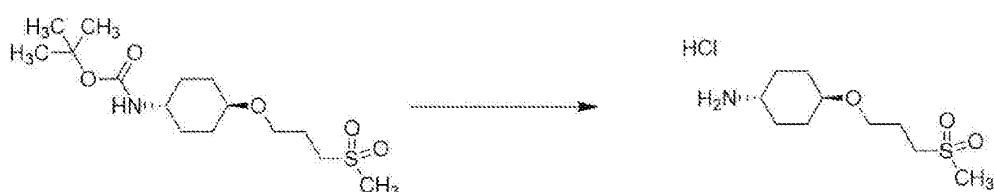
[0853] 3-((トランス-4-((tert-ブチル-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)プロピル メタンスルホナート (420 mg)、メタンスルフィン酸ナトリウム (242 mg) 及びヨウ化ナトリウム (186 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.987 mL) 懸濁液を、70℃にて、1時間攪拌した後、100℃にて、3時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、60℃にて、減圧乾燥することにより、表題化合物 (220 mg) を得た。

工程 6-8 及び工程 6-9 を別途実施し、表題化合物 (47.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 6.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.47 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.24-3.06 (4H, m), 2.97 (3H, s), 1.98-1.81 (4H, m), 1.81-1.67 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.23-1.07 (4H, m).

[0854] 工程 6-10: トランス-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)シクロヘキサン-1-アミン 1 塩酸塩

[0855] [化259]

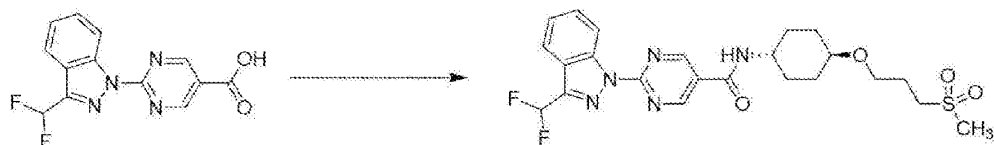


[0856] (トランス-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル (253 mg) の酢酸エチル (1.265 mL) 懸濁液に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル溶液 (1.265 mL) を加え、2時間攪拌し、終夜静置した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、60℃にて、1時間減圧乾燥することにより、表題化合物 (202 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.87 (3H, br s), 3.50 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.24–3.15 (1H, m), 3.14–3.07 (2H, m), 3.03–2.91 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.04–1.82 (6H, m), 1.40–1.27 (2H, m), 1.26–1.13 (2H, m).

[0857] 工程 6 – 1 1 : 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0858] [化260]



[0859] 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (30 mg)、トランス-4-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)シクロヘキサン-1-アミン 1 塩酸塩 (33.7 mg) 及びトリエチルアミン (0.0261 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 懸濁液に、室温にて、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (4.22 mg) 及び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 (29.7 mg) を加え、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥した。この固体をジメチルスルホキシドに溶解し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラ

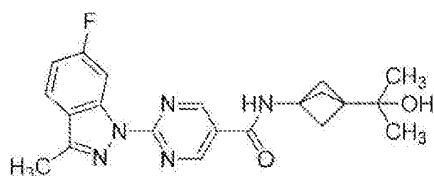
フィー（展開溶媒：水／アセトニトリル＝95／5から0／100）にて精製することにより、表題化合物（38.5 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 53.9$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.86–3.76 (1H, m), 3.53 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.30–3.25 (1H, m), 3.16–3.11 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.07–2.02 (2H, m), 1.97–1.87 (4H, m), 1.46–1.36 (2H, m), 1.33–1.23 (2H, m).

MS(M+H):508 MS(M-H):506

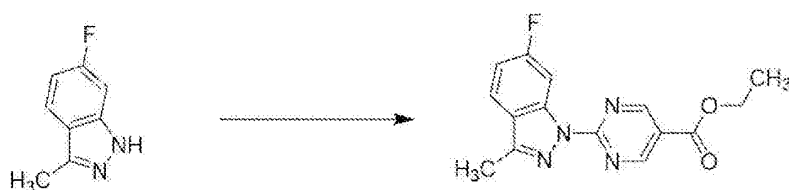
[0860] [製造例 7] 実施例 7：2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0861] [化261]



[0862] 工程 7 – 1：2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

[0863] [化262]



[0864] 6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール（1.5 g）、2-クロロピリミジン-カルボン酸エチル（2.05 g）及び炭酸セシウム（6.51 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）懸濁液を、室温にて、3時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取り、減圧乾燥した。この固体をクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(展開溶媒：クロロホルム)にて精製することにより、表題化合物 (2.65 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 9.30 (2H, s), 8.44 (1H, dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz), 7.31 (1H, td, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.61 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0865] 工程 7-2: 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

[0866] [化263]

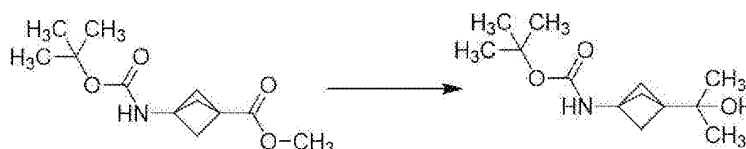


[0867] 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (2.65 g) のテトラヒドロフラン (53 mL) 溶液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (13.24 mL) を加え、3時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (4.41 mL) を加え、1時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、2M塩酸 (17.65 mL) を加え、30分間攪拌した後、終夜静置し、減圧濃縮した。残渣に、水を加え、30分間攪拌し、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (2.38 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 13.68 (1H, br s), 9.27 (2H, s), 8.44 (1H, dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz), 7.31 (1H, td, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 2.61 (3H, s).

[0868] 工程 7-3: (3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0869] [化264]

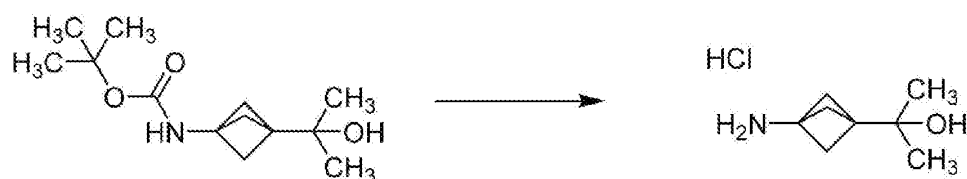


[0870] 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの1.02Mテトラヒドロフラン溶液 (33 mL) を加え、同温にて、1時間攪拌した後、室温に戻して、2時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) を加えた。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチル (40 mL) を加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物 (2.0 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.34 (1H, br s), 4.07 (1H, br s), 1.70 (6H, s), 1.37 (9H, s), 1.02 (6H, s).

[0871] 工程 7-4 : 2-(3-アミノビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール 1 塩酸塩

[0872] [化265]

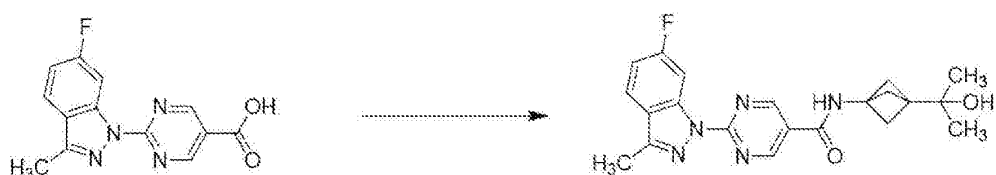


[0873] (3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (414 mg) の酢酸エチル (4.0 mL) 溶液に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル溶液 (4.0 mL) を加え、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチル (10 mL) を加え、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (271 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.79 (3H, br s), 4.21 (1H, br s), 1.80 (6H, s), 1.05 (6H, s).

[0874] 工程 7-5 : 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0875] [化266]



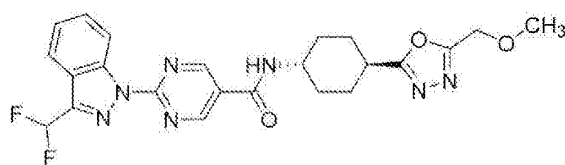
[0876] 2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (30 mg)、2-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール 1 塩酸塩 (28 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (16 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (36 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.030 mL) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和重曹水 (2.0 mL) 及び水 (3.0 mL) を加え、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (42.7 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.24 (1H, br s), 9.22 (2H, s), 8.39 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.32-7.26 (1H, m), 4.20 (1H, s), 2.61 (3H, s), 1.96 (6H, s), 1.09 (6H, s).

MS(M+H):396 MS(M-H):394

[0877] [製造例8] 実施例8: 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0878] [化267]



[0879] 工程8-1: 3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール

[0880]

[化268]

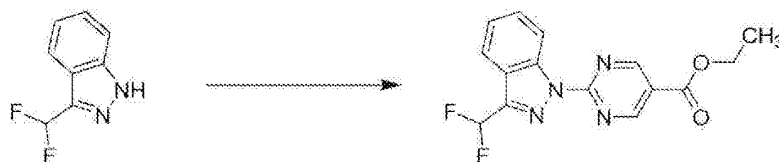


[0881] 1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (1.5 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、氷冷下、三フッ化N, N-ジエチルアミノ硫黄 (2.71 mL) を加え、徐々に室温に戻して、5時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和重曹水を滴下した後、酢酸エチルを加え、分層し、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸マグネシウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5 から80/20) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0から85/15) にて精製することにより、表題化合物 (343 mg) を得た。出発原料である1H-インダゾール-3-カルボキシアルデヒドから同様の製法にて、表題化合物 (673 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 13.59 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 53.9$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0882] 工程8-2: 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

[0883] [化269]



[0884] 3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール (0.95 g)、2-クロロピリミジン-カルボン酸エチル (1.1 g) 及び炭酸セシウム (2.2 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液を、室温にて、4時間攪拌した。この反応混合物に

、室温にて、水を加え、1時間攪拌した後、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (1.73 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.38 (2H, s), 8.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 54.0$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0885] 工程 8-3 : 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

[0886] [化270]

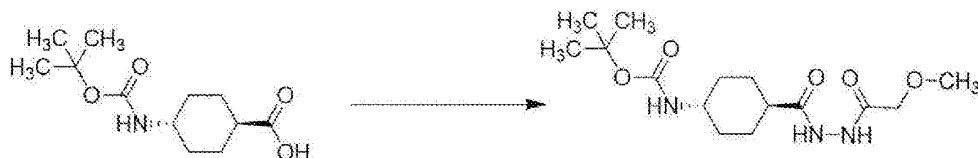


[0887] 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.73 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下、2M水酸化ナトリウム水溶液 (5.03 mL) を加え、徐々に室温に戻して、6時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、2M塩酸 (5.0 mL) を加え、1時間攪拌した後、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (1.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 13.80 (1H, br s), 9.35 (2H, s), 8.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.56 (1H, t, $J = 54.0$ Hz), 7.56-7.51 (1H, m).

[0888] 工程 8-4 : (トランス-4-(2-(2-メトキシアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

[0889] [化271]

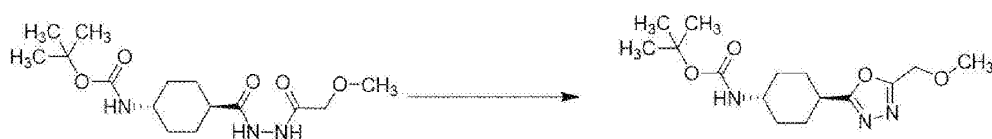


[0890] トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (800 mg)、メトキシ酢酸ヒドラジド (411 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (134 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (819 mg) に、水浴下、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 及びトリエチルアミン (732 mg) を加え、10分間攪拌した後、室温にて、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (20 mL) を加え、1時間攪拌した後、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (650 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 9.64 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.87 (2H, s), 3.31 (3H, s), 3.22-3.09 (1H, m), 2.14-2.01 (1H, m), 1.85-1.68 (4H, br m), 1.46-1.30 (11H, m), 1.21-1.09 (2H, m).

[0891] 工程8-5 : (トランス-4-(5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

[0892] [化272]

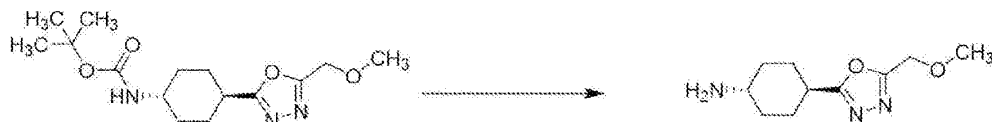


[0893] (トランス-4-(2-(2-メトキシアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル (650 mg)、六塩化エタン (701 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.054 mL) のアセトニトリル (12 mL) 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (725 mg) を2回に分けて加え、15分間攪拌した後、室温にて、30分間攪拌し、70℃にて、3時間攪拌した。この反応混合物に、水浴下、六塩化エタン (350 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) 及びトリフェニルホスフィン (370 mg) を加え、80℃にて、2時間攪拌した。この反応混合物に、水浴下、トルエン及び水を加え、分層し、有機層を5重量%硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧濃縮した。残渣に、室温にて、酢酸エチルを加え、ろ過によって不溶物を取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開

溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝34/66) にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物 (480 mg) を得た。

[0894] 工程 8－6：トランス-4-(5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキサン-1-アミン

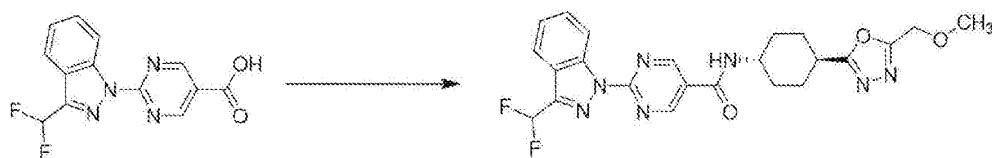
[0895] [化273]



[0896] (トランス-4-(5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチルを含む粗生成物 (480 mg) の酢酸エチル (1.0 mL) 溶液に、室温にて、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、3時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を加え、40℃にて、1時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、残渣に、酢酸エチル及びWakogel (登録商標) 50NH₂ (1.5 g) を加え、30分間攪拌し、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をBond Elut SCX (Agilent technologies) (展開溶媒：メタノールから1Mアンモニア/メタノール溶液) にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物 (190 mg) を得た。

[0897] 工程 8－7：2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(トランス-4-(5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0898] [化274]



[0899] トランス-4-(5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキサン-1-アミンを含む粗生成物 (51 mg)、2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (50 mg)、トリエチルアミン (52.3 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (25.8 mg) 及び1-

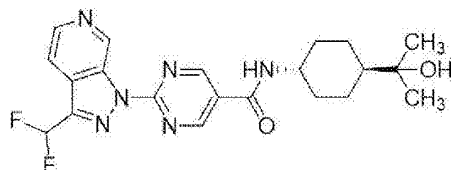
エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (49.5 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) 懸濁液を、室温にて、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥した。この固体に、n-ヘキサン／酢酸エチル (n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1) 溶液を加え、スラリー精製した。固体をろ取し、減圧乾燥した。この固体をメタノールに溶解し、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル／メタノール=100／0から97／3) にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物を得た。表題化合物を含む粗生成物に、酢酸エチルを加え、スラリー精製し、固体をろ取し、減圧乾燥することにより表題化合物 (22 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.33 (2H, s), 8.79 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J = 53.0$ Hz), 7.56-7.49 (1H, m), 4.63 (2H, s), 3.95-3.85 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.06-2.96 (1H, m), 2.24-2.22 (2H, br m), 2.18-2.16 (2H, br m), 1.75-1.46 (4H, m).

MS(M+H):484 MS(M-H):482

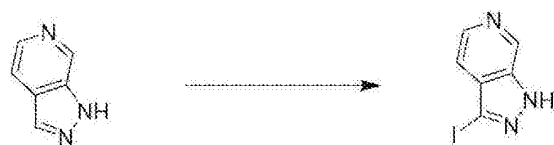
[0900] [製造例9] 実施例9：2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0901] [化275]



[0902] 工程9-1：3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

[0903] [化276]

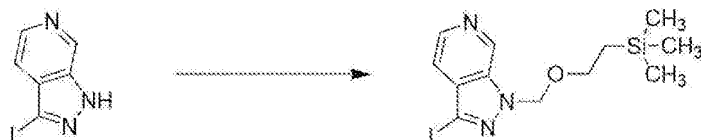


[0904] 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (4.95 g) 及び炭酸カリウム (17.23 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (49.5 mL) 懸濁液に、氷冷下、ヨウ素 (10.55 g) を加え、室温にて、3時間攪拌した。10重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (300 mL) に、室温にて、反応混合物を加え、1時間攪拌し、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (8.66 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 14.06 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

[0905] 工程9-2: 3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

[0906] [化277]



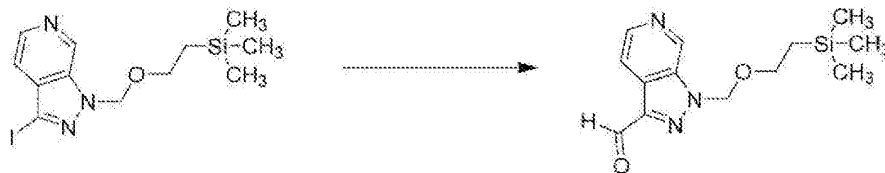
[0907] 水素化ナトリウム (0.612 g, 60重量%オイルディスパージョン) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 懸濁液に、氷冷下、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (3.0 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を滴下し、室温にて、1時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (2.7 mL) を加え、室温にて、2時間攪拌した。水 (60 mL) に、室温にて、反応混合物及び酢酸エチルを加え、分層し、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10から50/50) にて精製することにより、表題化合物 (2.55 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.26 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.88 (2H, s), 3.54 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.80 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), -0.12 (9H, s).

[0908] 工程9-3: 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-

c]ピリジン-3-カルバルデヒド

[0909] [化278]

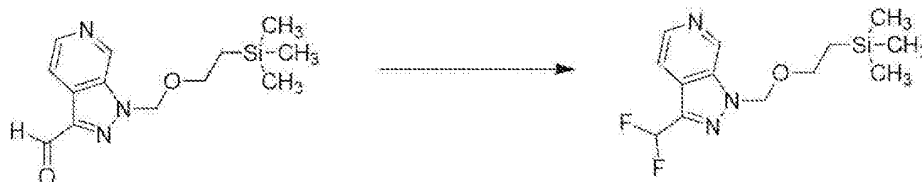


[0910] 3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (1.1 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、氷塩浴冷却下、イソプロピルマグネシウムクロリドの2.0 Mテトラヒドロフラン溶液 (2.198 mL) を滴下し、1時間攪拌した。同温にて、N,N-ジメチルホルムアミド (0.908 mL) を加え、2時間攪拌した。この反応混合物に、同温にて、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。室温にて、酢酸エチルを加え、分層し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10から0/100) にて精製することにより、表題化合物 (0.26 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.42 (1H, s), 9.44 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.22 (2H, s), 3.64 (2H, t, J = 7.9 Hz), 0.85 (2H, t, J = 7.9 Hz), -0.10 (9H, s).

[0911] 工程9-4: 3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

[0912] [化279]



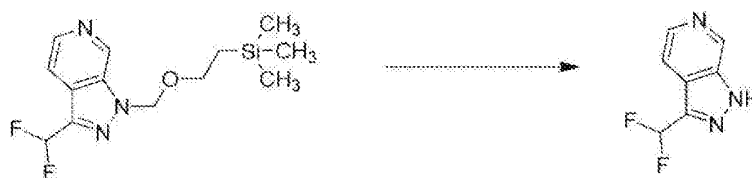
[0913] 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルバルデヒド (260 mg) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に、氷冷下、Deoxo-Fluor (登録商標) (0.518 mL) を滴下し、同温にて、1時間攪拌した

後、室温にて、4時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和重曹水をゆっくり加えた。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝90／10から0／100）にて精製することにより、表題化合物（260 mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 9.34 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.75 (1H, t, J = 52.5 Hz), 5.99 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.9 Hz), 0.86 (2H, t, J = 7.9 Hz), -0.08 (9H, s).

[0914] 工程9-5 : 3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

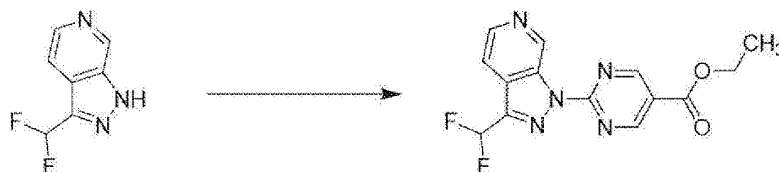
[0915] [化280]



[0916] 3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (260 mg) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、室温にて、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、終夜攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、残渣に、クロロホルム及びトリエチルアミン (0.182 mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー {展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル (5% 2Mアンモニア／メタノール溶液含有) = 90／10から0／100} にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物 (83 mg) を得た。

[0917] 工程9-6 : 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

[0918] [化281]

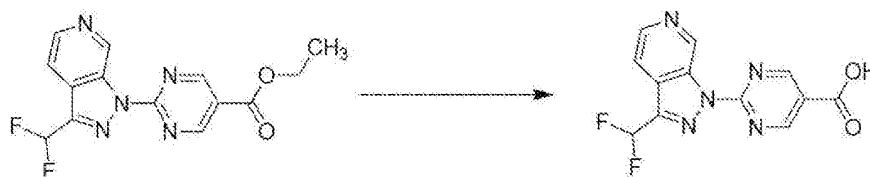


[0919] 3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンを含む粗生成物 (54 mg)、2-クロロピリミジン-カルボン酸エチル (59.6 mg) 及び炭酸セシウム (156 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 懸濁液を、室温にて、1時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水を加え、析出した固体をろ取り、水で洗浄した後、減圧乾燥した。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20から0/100) にて精製することにより、表題化合物 (70 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.13 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.42 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.63 (1H, t, J = 53.1 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[0920] 工程 9-7: 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

[0921] [化282]

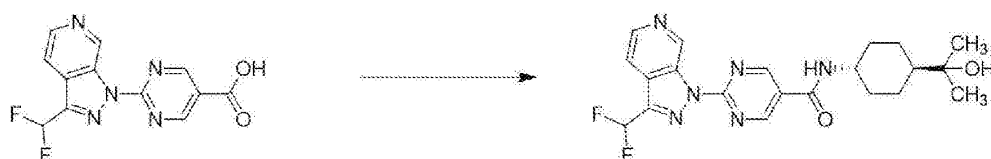


[0922] 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (70 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (0.329 mL) を加え、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、1M塩酸 (0.658 mL) を加え、1時間攪拌した後、析出した固体をろ取り、水で洗浄し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (33 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.88 (1H, br s), 10.15 (1H, s), 9.41 (2H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 53.1 Hz).

[0923] 工程 9-8: 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)-N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0924] [化283]



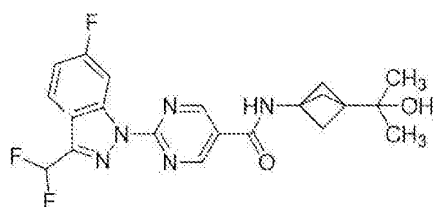
[0925] 2-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (33 mg) 及び2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (26.7 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.33 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.0237 mL)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (15.42 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (26.1 mg) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (2.0 mL) 及び飽和重曹水 (1.0 mL) を加え、1時間撹拌した後、析出した固体をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (42 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.12 (1H, s), 9.35 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.62 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 53.3 Hz), 4.06 (1H, s), 3.81-3.70 (1H, m), 1.99-1.85 (4H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 1.22-1.11 (3H, m), 1.05 (6H, s).

MS(M+H):431 MS(M-H):429

[0926] [製造例10] 実施例10 : 2-(3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

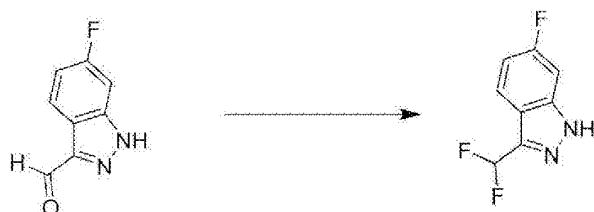
[0927] [化284]



[0928] 工程10-1 : 3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾール

[0929]

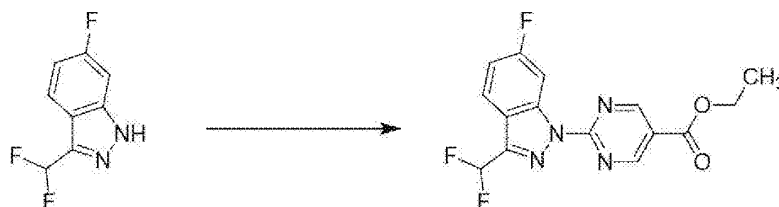
[化285]



[0930] 6-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (500 mg) のジクロロメタン (15 mL) 懸濁液に、氷冷下、三フッ化N, N-ジエチルアミノ硫黄 (0.805 mL) を加え、室温に戻して、4時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和重曹水 (10 mL) 及び水 (5 mL) を加えた。この反応混合物に、室温にて、クロロホルムを加え、分層し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=92/8から34/66) にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物 (205 mg) を得た。

[0931] 工程 10-2: 2-(3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

[0932] [化286]



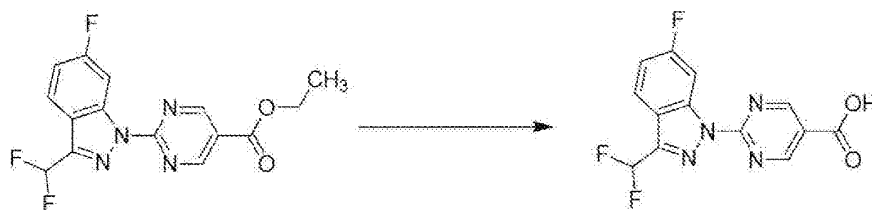
[0933] 3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾールを含む粗生成物 (205 mg)、2-クロロピリミジン-カルボン酸エチル (206 mg) 及び炭酸セシウム (456 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) 懸濁液を、60℃にて、5時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (25 mL) を加え、析出した固体をろ取り、減圧乾燥した。この固体をクロロホルムに溶解させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=92/8から34/66) にて2回精製することにより、表題化合物 (275 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.39 (2H, s), 8.57 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 8.

05 (1H, dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 53.4$ Hz), 7.48–7.42 (1H, m), 4.42 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0934] 工程 1 O – 3 : 2-(3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)ピリジン-5-カルボン酸

[0935] [化287]

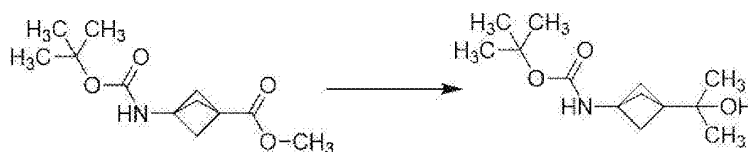


[0936] 2-(3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)ピリジン-5-カルボン酸エチル (275 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (0.85 mL) を加え、8時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、1M塩酸 (1.7 mL) 及び水 (15 mL) を加え、終夜静置した。析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (210 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 13.84 (1H, br s), 9.36 (2H, s), 8.56 (1H, dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 53.2$ Hz), 7.47–7.42 (1H, m).

[0937] 工程 1 O – 4 : (3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0938] [化288]



[0939] 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの1.02 Mテトラヒドロフラン溶液 (33 mL) を加え、同温にて、1時間攪拌した後、室温に戻して、2時間攪拌した。この反応混合物に

、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液（40 mL）を加えた。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチル（40 mL）を加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチル（10 mL）で抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物（2.0 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7.34 (1H, br s), 4.07 (1H, br s), 1.70 (6H, s), 1.37 (9H, s), 1.02 (6H, s).

[0940] 工程 10-5 : 2-(3-アミノビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール 1 塩酸塩

[0941] [化289]

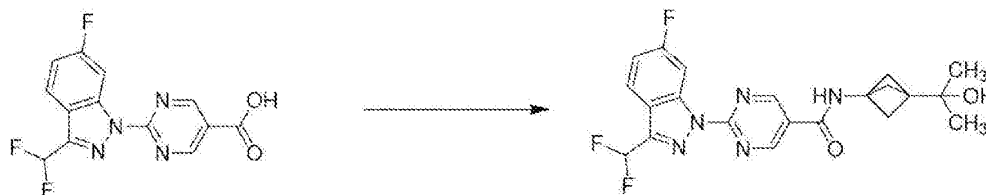


[0942] (3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル（414 mg）の酢酸エチル（4.0 mL）溶液に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル溶液（4.0 mL）を加え、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチル（10 mL）を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物（271 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8.79 (3H, br s), 4.21 (1H, br s), 1.80 (6H, s), 1.05 (6H, s).

[0943] 工程 10-6 : 2-(3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0944] [化290]



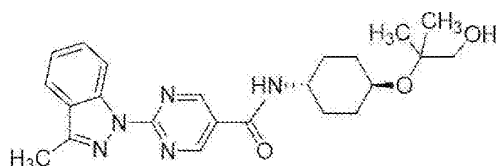
[0945] 2-(3-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (62 mg)、2-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール 1 塩酸塩 (48 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (31 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (49 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.050 mL) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和重曹水 (1.0 mL) 及び水 (12 mL) を加え、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (74.5 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.33 (1H, br s), 9.30 (2H, s), 8.52 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.46-7.41 (1H, m), 4.21 (1H, s), 1.96 (6H, s), 1.09 (6H, s).

MS(M+H):432 MS(M-H):430

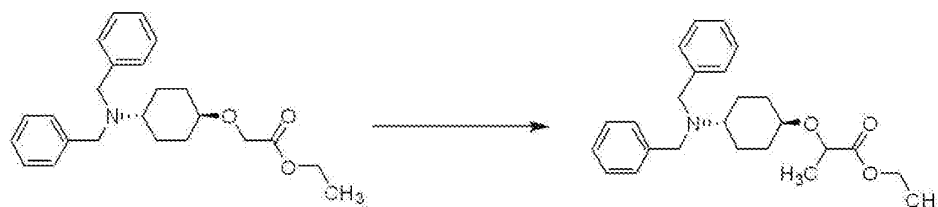
[0946] [製造例 1 1] 実施例 2 2 9 : N-(トランス-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0947] [化291]



[0948] 工程 1 1 - 1 : 2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } -プロピオン酸エチル

[0949] [化292]



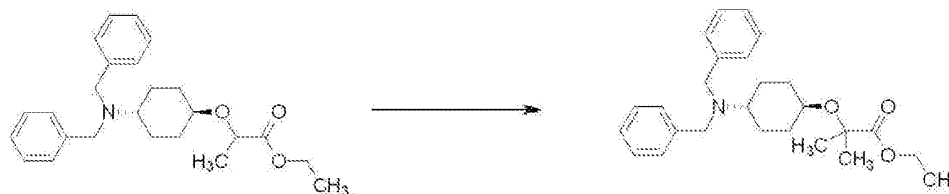
[0950] リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの1.13 M n-ヘキサン溶液 (7.81 mL) に、-78℃にて、製造例 4 の工程 4 - 4 と同様に合成した2- { [トラン

ス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ} 酢酸エチル (1.53 g) のテトラヒドロフラン (15.3 mL) 溶液を滴下し、同温にて、20分間攪拌した。この反応混合物に、同温にて、ヨウ化メチル (1.003 mL) を滴下し、1時間攪拌した後、室温に戻して、終夜静置した。この反応混合物に、水、及び酢酸エチルを加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝98／2から80／20）にて精製することにより、表題化合物 (422 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.33-7.26 (8H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 4.13-4.00 (3H, m), 3.55 (4H, s), 3.25-3.15 (1H, m), 2.44-2.31 (1H, m), 2.07-1.88 (2H, m), 1.85-1.73 (2H, m), 1.46-1.30 (2H, m), 1.25-1.13 (6H, m), 1.10-0.88 (2H, m).

[0951] 工程 1 1 - 2 : 2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ} -2-メチルプロピオン酸エチル

[0952] [化293]



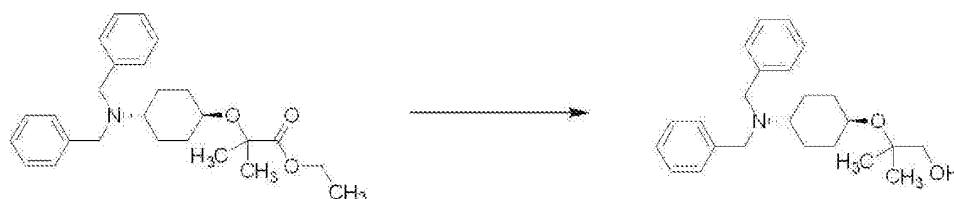
[0953] ジイソプロピルアミドリチウムの2.0 M テトラヒドロフラン／n-ヘプタン／エチルベンゼン溶液 (1.174 mL) に、 -78°C にて、2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ} プロピオン酸エチル (422 mg) のテトラヒドロフラン (4.22 mL) 溶液を滴下し、同温にて、30分間攪拌した。この反応混合物に、同温にて、ヨウ化メチル (0.267 mL) を滴下した後、ヘキサメチルリン酸トリアミド (0.204 mL) を加え、40分間攪拌した。この反応混合物を室温に戻して、1時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、水、及び酢酸エチルを加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開

溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝98／2から78／22）にて精製することにより、表題化合物（388 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7.36–7.24 (8H, m), 7.23–7.16 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.55 (4H, s), 3.27–3.20 (1H, m), 2.37–2.30 (1H, m), 1.95–1.84 (2H, m), 1.81–1.71 (2H, m), 1.50–1.35 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.19 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.11–0.97 (2H, m).

[0954] 工程 1 1 – 3 : 2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } -2-メチルプロパン-1-オール

[0955] [化294]



[0956] 水素化リチウムアルミニウム (76 mg) のテトラヒドロフラン (3.88 mL) 懸濁液に、氷冷下、2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } -2-メチルプロピオン酸エチル (388 mg) のテトラヒドロフラン (1.94 mL) 溶液を滴下し、室温に戻して、1時間攪拌した後、終夜静置した。この反応混合物に、氷冷下、水 (0.076 mL)、4M水酸化ナトリウム水溶液 (0.076 mL) 及び水 (0.228 mL) を順次加え、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を (329 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7.36–7.25 (8H, m), 7.22–7.16 (2H, m), 4.45 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.55 (4H, s), 3.49–3.34 (1H, m), 3.16 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 2.39–2.30 (1H, m), 1.86–1.71 (4H, m), 1.51–1.39 (2H, m), 1.12–0.93 (8H, m).

[0957] 工程 1 1 – 4 : 2-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-1-オール

[0958]

[化295]

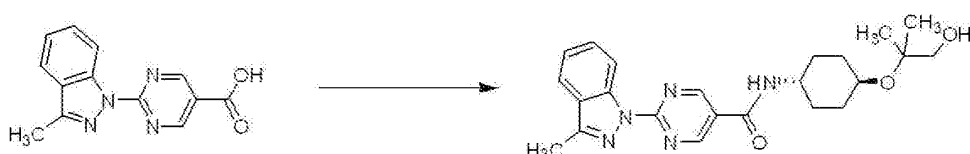


[0959] 2- { [トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル] オキシ} -2-メチルプロパン-1-オール (150 mg) のテトラヒドロフラン／メタノール (1.5 mL, テトラヒドロフラン／メタノール=1/1) 溶液に、室温にて、20% 水酸化パラジウム-炭素 (15 mg) を加えた。1気圧の水素下、室温にて、終夜撹拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を (68.8 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.46 (1H, t, J = 5.1 Hz), 3.48-3.35 (2H, m), 3.17 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.25-1.91 (2H, m), 1.77-1.63 (4H, m), 1.25-0.96 (10H, m).

[0960] 工程 1 1 - 5 : N-(トランス-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[0961] [化296]



[0962] 製造例 4 の工程 4 - 2 と同様に合成した2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (30 mg)、2-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-1-オール (24.31 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (4.82 mg) 及び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 (33.9 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 懸濁液を3時間撹拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (3.0 mL) を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、70℃で減圧乾燥することにより、

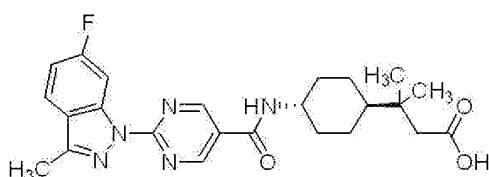
より、表題化合物を含む粗生成物 (41.6 mg) を得た。この粗生成物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 水/アセトニトリル=95/5から0/100) にて精製することにより、表題化合物 (23.9 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.21 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 4.53 (1H, br s), 3.82-3.67 (1H, m), 3.58-3.45 (1H, m), 3.22 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.97-1.76 (4H, m), 1.51-1.22 (4H, m), 1.09 (6H, s).

MS(M+H):424 MS(M-H):422

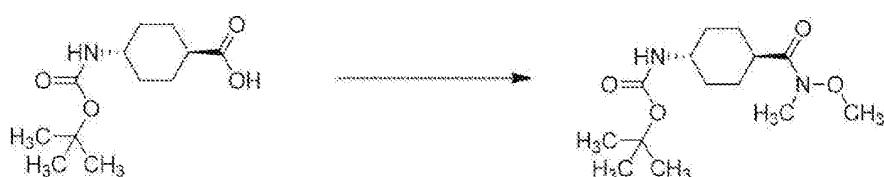
[0963] [製造例 1 2] 実施例 2 4 1: 3-(トランス-4-(2-(6-フルオロ3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)シクロヘキシル)-3-メチル酪酸の製造

[0964] [化297]



[0965] 工程 1 2 - 1: {トランス-4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチル

[0966] [化298]



[0967] 窒素雰囲気下、トランス-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (25.0 g)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (13.1 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (23.3 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド (250 mL) 溶液に、水冷下、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物 (20.5 g)、及び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 (25.7 g) を順次分割投入し、7日間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和重曹水／水 (250 mL, 飽和重曹水／水=1／2) を滴下し、攪拌した。析出した固体をろ取し、水 (300 mL) で洗浄し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (24.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.40–4.33 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.48–3.39 (1H, m), 3.17 (3H, s), 2.64–2.57 (1H, m), 2.11–2.07 (2H, m), 1.86–1.81 (2H, m), 1.67–1.57 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.14 (2H, ddd, $J = 24.9, 12.7, 3.4$ Hz).

[0968] 工程 1 2 – 2 : (トランス-4-アセチルシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

[0969] [化299]

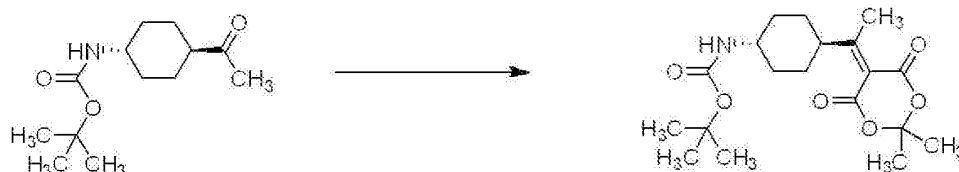


[0970] アルゴン雰囲気下、{トランス-4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチル (3.0 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの1.02Mテトラヒドロフラン溶液 (22.6 mL) を加え、3時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水 (20 mL)、水 (10 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) を加え、分層した後、水層を、酢酸エチル (20 mL) で1回抽出した。併せた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過により硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物 (2.464 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.17–3.07 (1H, m), 2.27–2.20 (1H, m), 2.08 (3H, s), 1.87–1.76 (4H, m), 1.37 (9H, s), 1.26–1.09 (4H, m).

[0971] 工程 1 2 – 3 : (トランス-4-(1-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イルデン)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

[0972] [化300]

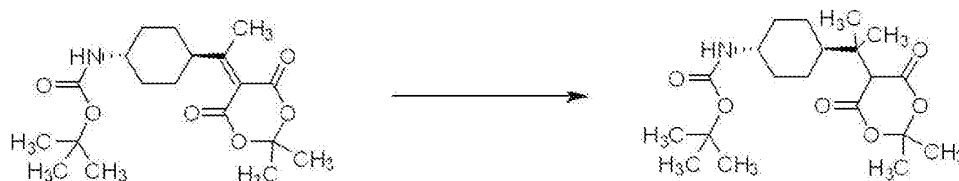


[0973] テトラヒドロフラン (20 mL) に、氷冷下、四塩化チタン(IV)の1.0 Mジクロロメタン溶液 (31 mL) を加えた。この反応混合物に、氷冷下、(トランス-4-アセチルシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル (2.464 g) と2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (1.619 g) のテトラヒドロフラン (28 mL) 溶液及びピリジン (4.54 mL) を加えた後、室温に戻して、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和塩化アンモニウム水 (30 mL)、水 (15 mL) 及び酢酸エチル (60 mL) を加え、分液した後、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣に、酢酸エチル (3.0 mL)、n-ヘキサン (30 mL) 及び水 (10 mL) を加え、1時間スラリー攪拌した後、固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (2.254 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.42-3.35 (1H, m), 3.32-3.22 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.85-1.81 (2H, m), 1.67 (6H, s), 1.60-1.49 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.24-1.14 (2H, m).

[0974] 工程 1 2 - 4 : (トランス-4-(2-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)プロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

[0975] [化301]



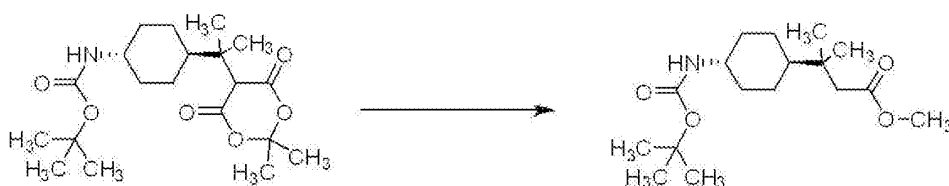
[0976] 臭化銅(I) (2.64 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの1.0 Mテトラヒドロフラン溶液 (37 mL) を加えた。この反応混合物に、氷冷下、(トランス-4-(1-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イリデン)エチル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチ

ル (2.254 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を加え、90分間攪拌した後、室温に戻して、90分間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和塩化アンモニウム水溶液 (60 mL) 及び酢酸エチル (80 mL) を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=92/8から34/66) にて精製することにより、表題化合物 (217 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 6.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.81 (1H, s), 3.12 (1H, m), 1.82-1.77 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.69-1.60 (3H, m), 1.65 (3H, s), 1.37 (9H, s), 1.13-1.02 (4H, m), 1.02 (6H, s).

[0977] 工程 1 2 - 5 : 3-(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-メチル酪酸メチル

[0978] [化302]

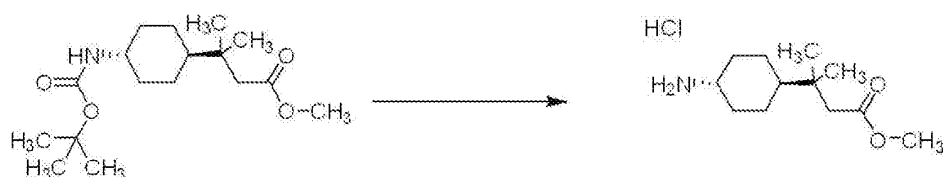


[0979] (トランス-4-(2-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)プロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル (205 mg) のメタノール (6.0 mL) 溶液を、80℃にて、8時間攪拌し、終夜静置した。この反応混合物を減圧濃縮した。残渣に、ジメチルスルホキシド (2.0 mL)、水 (0.2 mL) 及び塩化ナトリウム (70 mg) を加え、140℃で、7時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (15 mL) 及び酢酸エチル (15 mL) を加え、分層した後、水層を1回、酢酸エチル (5.0 mL) で抽出した。併せた有機層を水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮することにより、表題化合物を含む粗生成物 (179 mg) を得た。

[0980] 工程 1 2 - 6 : 3-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-3-メチル酪酸メチル
1塩酸塩

[0981]

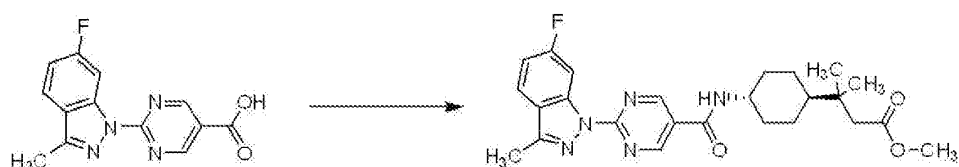
[化303]



- [0982] 3-(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-メチル酪酸メチルを含む粗生成物 (179 mg) の酢酸エチル (2.0 mL) 溶液に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル (2.0 mL) 溶液を加え、終夜撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮することにより、表題化合物 (131 mg) を得た。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.95 (3H, br s), 3.57 (3H, s), 2.92-2.85 (1H, m), 2.21 (2H, s), 1.99-1.96 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.33-0.96 (5H, m), 0.90 (6H, s).

- [0983] 工程 1 2 - 7 : 3-(トランス-4-(2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)シクロヘキシル)-3-メチル酪酸メチル

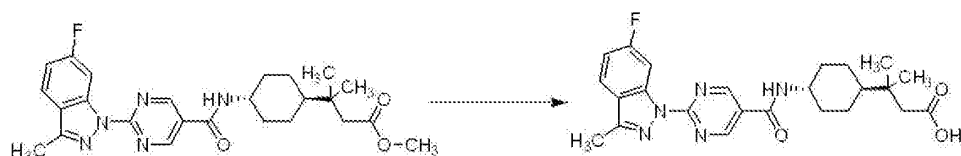
[0984] [化304]



- [0985] 製造例 1 の工程 1 - 2 と同様に合成した2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (50 mg)、3-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-3-メチル酪酸メチル1塩酸塩 (55 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (25 mg) 及び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 (55 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.040 mL) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和重曹水 (2.0 mL) 及び水 (3.0 mL) を順次加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物 (77 mg) を得た。

[0986] 工程 12-8 : 3-(トランス-4-(2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)シクロヘキシル)-3-メチル酪酸

[0987] [化305]



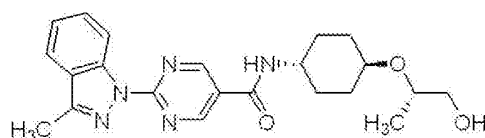
[0988] 3-(トランス-4-(2-(6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)シクロヘキシル)-3-メチル酪酸メチルを含む粗生成物 (30 mg)、ヨウ化ナトリウム (67 mg) 及びクロロトリメチルシラン (0.05 mL) のアセトニトリル (2.0 mL) 懸濁液を、85℃にて、7時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、ヨウ化ナトリウム (63 mg) 及びクロロトリメチルシラン (0.05 mL) を加え、85℃にて、9時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (4.0 mL) 及び1M塩酸 (0.5 mL) を順次加え、固体を取り出した。この固体をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒：水／アセトニトリル＝90／10から0／100) にて精製することにより、表題化合物 (7.3 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 9.27-9.26 (2H, m), 8.83-8.73 (1H, br m), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.31-7.26 (1H, m), 3.75-3.65 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.94-1.90 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.85 (2H, s), 1.48-1.41 (1H, m), 1.36-1.27 (2H, m), 1.11-1.02 (2H, m), 0.91 (6H, s).

MS(M+H):454 MS(M-H):452

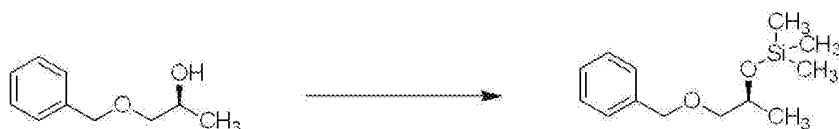
[0989] [製造例 13] 実施例 306 : N-(トランス-4-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

[0990] [化306]



[0991] 工程 1 3 - 1 : (S)-((1-(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)オキシ)トリメチルシラン

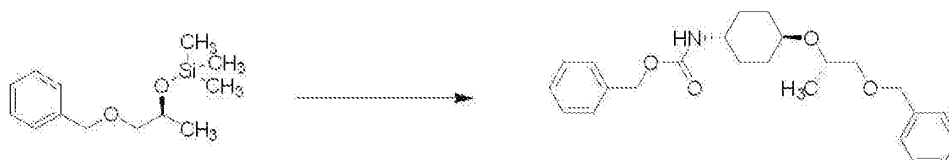
[0992] [化307]



[0993] (S)-1-ベンジルオキシ-2-プロパノール (500 mg)、トリエチルアミン (0.922 mL) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に、水浴下にて、トリメチルシリルクロリド (0.408 mL) を加え、攪拌し、終夜静置した。この反応混合物に、室温にて、n-ヘキサン／酢酸エチル (n-ヘキサン／酢酸エチル=10/1) を加え、攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮することで表題化合物を含む粗生成物 (767.8 mg) を得た。

[0994] 工程 1 3 - 2 : (トランス-4-((S)-1-(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

[0995] [化308]

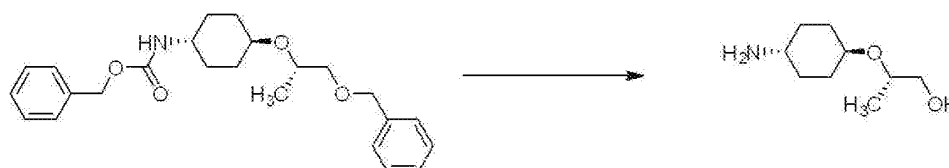


[0996] (S)-((1-(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)オキシ)トリメチルシランを含む粗生成物 (767.8 mg)、(4-オキソシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (1481 mg) 及びトリエチルシラン (1045 mg) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、氷冷下にて、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (1.094 mL) のアセトニトリル (2.0 mL) 溶液を滴下し、同温にて、3時間攪拌した。この反応混合物に、1M塩酸及び酢酸エチルを加え、分層し、有機層を、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン／酢酸エチル=80/20から76/24) にて精製することにより、表題化合物 (504.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7.39–7.26 (10H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.48 (2H, s), 3.74–3.65 (1H, m), 3.40–3.23 (4H, m), 1.91–1.85 (2H, m), 1.82–1.75 (2H, m), 1.21–1.14 (4H, m), 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0997] 工程 1 3 – 3 : (S)-2-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)プロパン-1-オール

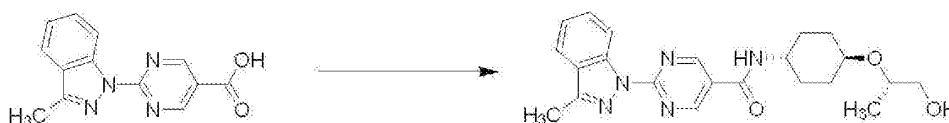
[0998] [化309]



[0999] (トランス-4-((S)-1-(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (504 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、室温にて、20% 水酸化パラジウム–炭素 (178 mg) を加えた。4気圧の水素下、室温にて、終夜攪拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣のメタノール (10 mL) 溶液に、室温にて、20% 水酸化パラジウム–炭素 (178 mg) を加えた。4気圧の水素下、室温にて、2日間攪拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を、Bond Elut SCX (Agilent technologies) (展開溶媒：メタノール, 1Mアンモニア/メタノール溶液) にて精製することにより、表題化合物 (176 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 4.45 (1H, br s), 3.49–3.42 (1H, m), 3.34–3.14 (4H, m), 1.85–1.70 (4H, m), 1.61 (2H, br s), 1.18–0.95 (4H, m), 0.99 (3H, d, $J = 5.0$ Hz).

[1000] 工程 1 3 – 4 : N-(トランス-4-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)シクロヘキシル)-2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[1001] [化310]



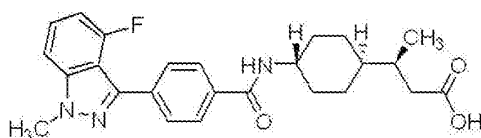
[1002] 製造例4の工程4-2と同様に合成した2-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (40 mg) 及び(S)-2-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)プロパン-1-オール (32.7 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン (0.0329 mL)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (21.41 mg) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (36.2 mg) を順次加え、同温にて、20時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水 (0.6 mL) を加え、逆相シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: 水(0.1%ギ酸含有)/アセトニトリル=100/0から60/40) にて精製し、濃縮した。析出した固体をろ取り、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより、表題化合物 (46.2 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.20 (2H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.39-7.37 (1H, m), 4.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.80-3.73 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 3.39-3.31 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.97-1.89 (4H, m), 1.43-1.20 (4H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.2 Hz).

MS(M+H):410 MS(M-H):408

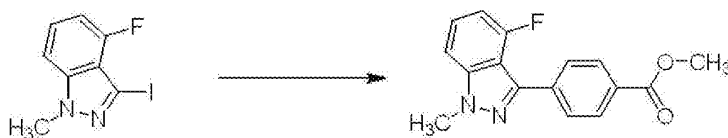
[1003] [製造例14] 実施例335: (S)-3-(トランス-4-(4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸アミド)シクロヘキシル)ブタン酸の製造

[1004] [化311]



[1005] 工程14-1: 4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸メチル

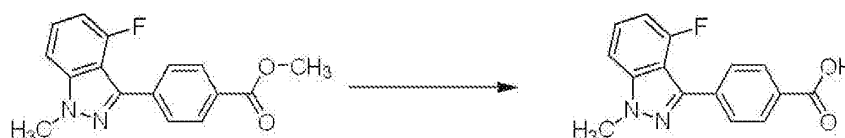
[1006] [化312]



[1007] 窒素雰囲気下、4-ブromo-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (202 mg)、(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (359 mg)、リン酸カリウム (769 mg) 及び [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (I) ジクロリド-ジクロロメタン付加物 (74 mg) の1,2-ジメトキシエタン/水 (5.0 mL, 1,2-ジメトキシエタン/水=4/1) 懸濁液を、マイクロウェーブ照射下、100℃にて、45分間撹拌した。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=100/0から70/30) にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物 (352 mg) を得た。

[1008] 工程 14-2: 4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸

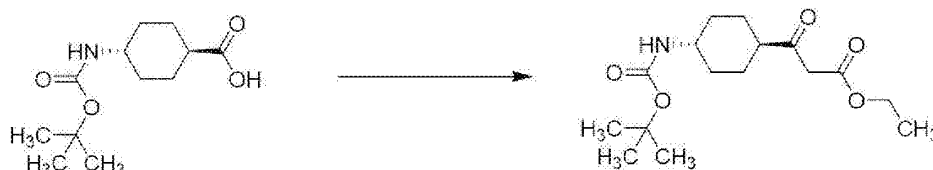
[1009] [化313]



[1010] 4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸メチルを含む粗生成物 (352 mg) のメタノール (3.0 mL) 溶液を、マイクロウェーブ照射下、100℃にて、20分間撹拌した。この反応混合物に、室温にて、固体が析出するまで1M塩酸を加え、析出した固体をろ取し、60℃で減圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物 (315 mg) を得た。

[1011] 工程 14-3: 3-(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-オキソプロピオン酸エチル (エノール-ケト1/9 mixtureと推定)

[1012] [化314]



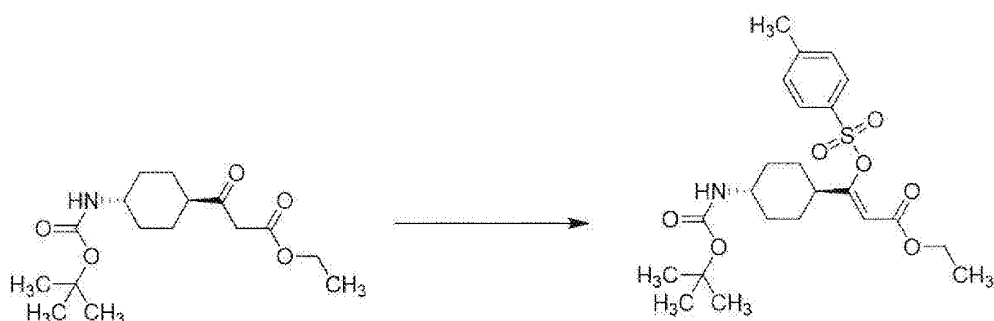
[1013] 窒素雰囲気下、トランス-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (200 g) のテトラヒドロフラン (900 mL) 溶液に、室温にて、1,1'-カルボニルジイミダゾール (140 g) を7分間で、分割投入した。その際、テトラヒドロフラン (100 mL) を用いて、洗い込みをした。1.5時間

攪拌後、室温にて、マロン酸エチルカリウム（196 g）を2分間で、分割投入し、塩化マグネシウム（110 g）を2分間で、分割投入した。その際、テトラヒドロフラン（200 mL）を用いて、洗い込みをした。反応混合物を室温にて、26時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、20重量%クエン酸水溶液（1000 mL）を加え、20分間攪拌し、酢酸エチル（1000 mL）を加え、分層した後、有機層を10重量%クエン酸水溶液（1000 mL）、水（1000 mL）、7.5重量%重曹水溶液（1000 mL）、及び飽和食塩水（1000 mL）で順次洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣に、n-ヘキサン／酢酸エチル（800 mL、n-ヘキサン／酢酸エチル=1／3）を加え、溶解させ、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、表題化合物（247 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.14 (0.1H, s), 4.95 (0.1H, s), 4.36 (1H, br s), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.47 (1.8H, s), 3.40 (1H, br s), 2.49-2.33 (0.9H, m), 2.16-2.05 (2H, m), 2.01-1.93 (2H, m), 1.93-1.89 (0.1H, m), 1.53-1.36 (11H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.17-1.07 (2H, m).

[1014] 工程 14-4: (Z)-3-(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-(トシルオキシ)アクリル酸エチル

[1015] [化315]



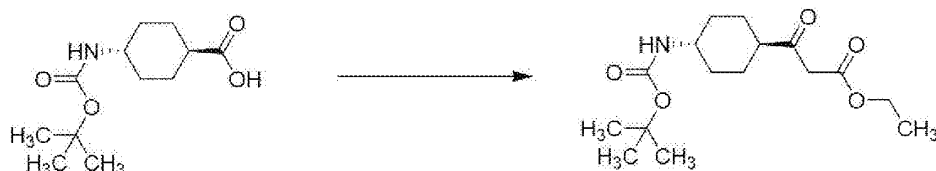
[1016] 窒素雰囲気下、3-(トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-3-オキソプロピオン酸エチル（234.4 g）のアセトニトリル／トルエン（937 mL、アセトニトリル／トルエン=1／3）溶液に、室温にて、テトラメチルエチレンジアミン（169 mL）、及びリチウムクロリド（47.5 g）を

加え、30分間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下にて、p-トルエンスルホニルクロリド (214 g) のアセトニトリル／トルエン (468 mL, アセトニトリル／トルエン=1／3) 溶液を20分間で、滴下した。その際、アセトニトリル／トルエン (4118 mL, アセトニトリル／トルエン=1／3) を用いて、洗い込みをした。2時間攪拌後、氷冷下にて、5.0重量%重曹水溶液 (1172 mL) を1分間で、滴下した。この反応混合物に、トルエン (937 mL) を加え、分層した後、有機層を水 (234 mL)、及び飽和食塩水 (1172 mL) で順次洗浄した。この有機層を、硫酸ナトリウム (234 g) で乾燥し、カルボラフィン-20 (23 g) を加えた後、ろ過により、硫酸ナトリウム、及びカルボラフィン-20を取り除き、減圧濃縮した。残渣に、酢酸エチル (200 mL) を加え、85℃にて、溶解させ、さらに酢酸エチル (150 mL) を加えた。50℃にて、n-ヘキサン (1050 mL) を滴下し、40℃にて、種晶を添加した。この懸濁液に、40℃にて、n-ヘキサン (2100 mL) を滴下した後、同温で2時間攪拌し、室温に戻して、15時間攪拌した。析出した固体をろ取し、n-ヘキサン／酢酸エチル (500 mL, n-ヘキサン／酢酸エチル=19／1) で洗浄し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (302 g) を得た。

[1017] 表題化合物 ((Z)-3-{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-(p-トルエンスルホニルオキシ)アクリル酸エチル) の種晶の合成

[1018] 工程 1 4 - 4 - 1 : 3-(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-オキソプロピオン酸エチル

[1019] [化316]

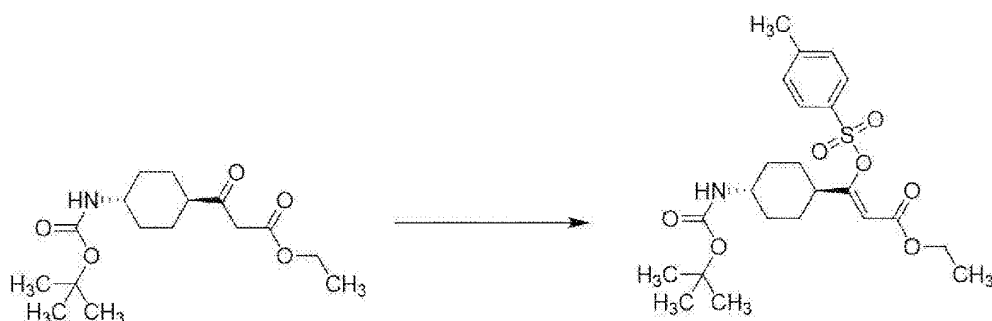


[1020] トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、室温にて、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (700 mg) を加え、1時間攪拌後、室温にて、マロン酸

エチルカリウム (839 mg)、及び塩化マグネシウム (470 mg) を加え、室温にて、1時間、70℃にて、3時間撹拌した。この反応混合物に、室温にて、10重量%クエン酸水溶液 (5.0 mL) を加え、15分間撹拌し、酢酸エチル (5.0 mL) を加え、分層した後、有機層を10重量%クエン酸水溶液 (5.0 mL) で1回、水 (5.0 mL) で1回、飽和重曹水溶液 (3.0 mL) で3回、及び飽和食塩水で1回、順次洗浄した。この有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣に、n-ヘキサン/酢酸エチル (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) を加え、溶解させ、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物 (1.16 g) を得た。

[1021] 工程 1 4 - 4 - 2 : (Z)-3-(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-(トシルオキシ)アクリル酸エチル

[1022] [化317]



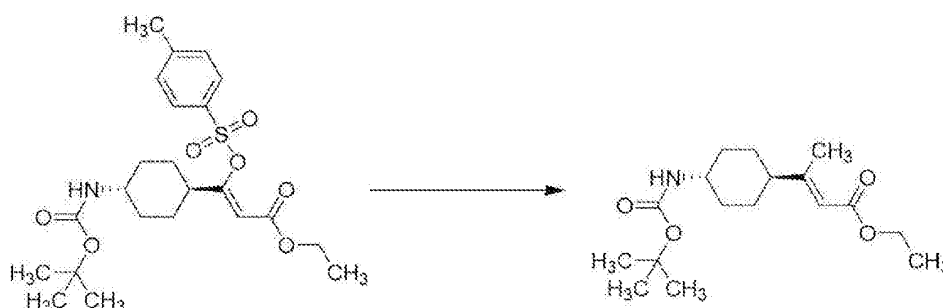
[1023] 3-(トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-3-オキソプロピオン酸エチル (1.15 g) のアセトニトリル (9.26 mL) 溶液に、室温にて、リチウムクロリド (235 mg)、及びテトラメチルエチレンジアミン (0.829 mL) を加え、15分間撹拌した。この反応混合物に、氷冷下にて、p-トルエンスルホンクロリド (1.056 g) のアセトニトリル (2.3 mL) 溶液を、滴下し、1時間撹拌した。この反応混合物に、水 (16 mL)、及びトルエン (16 mL) を加え、分層した後、有機層を水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。この有機層を、硫酸ナトリウム (234 g) で乾燥し、ろ過により、硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト

グラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝85／15から65／35）にて、精製することにより、表題化合物（1.40 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93–7.86 (2H, m), 7.38–7.31 (2H, m), 5.52–5.49 (1H, m), 4.34 (1H, br s), 4.05 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.36 (1H, br s), 2.46 (3H, s), 2.39–2.28 (1H, m), 2.10–1.98 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.29–1.15 (5H, m), 1.13–1.00 (2H, m).

[1024] 工程 14 – 5 : (E)-3-(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)-2-ブテン酸エチル

[1025] [化318]



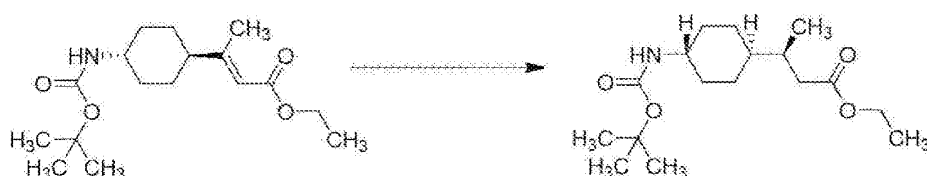
[1026] (Z)-3-(トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(トシルオキシ)アクリル酸エチル (210 g) のテトラヒドロフラン (1050 mL) 溶液に、食塩／氷冷下にて、塩化鉄(III) (3.64 g) を加え、臭化メチルマグネシウムの1.0 Mテトラヒドロフラン溶液 (1229 mL) を滴下した。この反応混合物に、食塩／氷冷下にて、10重量%クエン酸水溶液 (1000 mL) を加え、室温にて、1時間攪拌した。酢酸エチル (840 mL) 加え、分層した後、有機層を、5.0重量%重曹水溶液 (1050 mL)、水 (1050 mL)、及び飽和食塩水 (1050 mL) で順次洗浄した。この有機層を、硫酸ナトリウム (210 g) で乾燥し、カルボラフィン-20 (21 g) を加えた後、ろ過によって、硫酸ナトリウム、及びカルボラフィン-20を取り除き、減圧濃縮した。残渣にn-ヘキサン／酢酸エチル (1600 mL, n-ヘキサン／酢酸エチル＝9／1) を加え、85℃にて、溶解させ、室温に戻して、15時間攪拌した。析出した固体をろ取し、n-ヘキサン／酢酸エチル (400 mL, n-ヘキサン／酢酸エチル＝19／1) で洗浄し、減

圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物（100 g）を得た。表題化合物を含む粗生成物（40 g及び60 g）をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝95／5から50／50）にて、精製することにより、表題化合物（44.09 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.65 (1H, s), 4.37 (1H, br s), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.39 (1H, br s), 2.13 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.12–2.03 (2H, m), 1.99–1.88 (1H, m), 1.84–1.74 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.42–1.30 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20–1.06 (2H, m).

[1027] 工程 14 – 6 : (S)-3-(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)ブタン酸エチル

[1028] [化319]

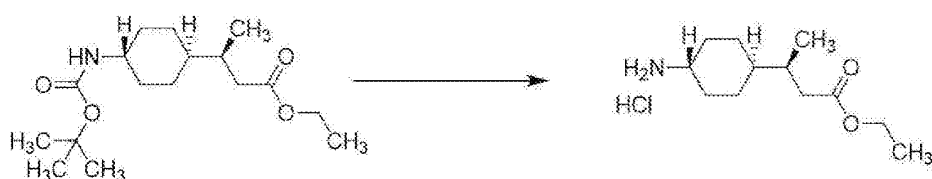


[1029] 窒素雰囲気下、ビス[η -(2,5-ノルボルナジエン)]ロジウム(I)テトラフルオロボレート（0.36 g）と(R)-1-[(Sp)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン(CAS番号：849924-76-1)（0.583 g）のメタノール（120 mL）溶液を、室温にて、1時間撹拌した。この反応混合物に、室温にて、(E)-3-(トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-2-ブテン酸エチル（30 g）のメタノール（210 mL）溶液を加え、3.9気圧水素下、2日間撹拌した。この反応混合物を、減圧濃縮した。同様の製法にて、(E)-3-(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)-2-ブテン酸エチル（14 g）から得られた濃縮物と併せて、表題化合物を含む粗生成物（46 g）を得た。

[1030] 工程 14 – 7 : (S)-3-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)ブタン酸エチル塩酸塩

[1031]

[化320]

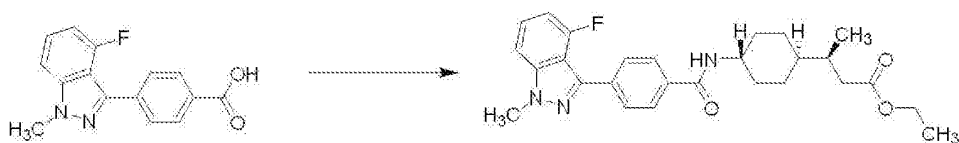


[1032] 工程14-6と同様に合成した(S)-3-(トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)ブタン酸エチルを含む粗生成物(100 g)の酢酸エチル(100 mL)溶液に、氷冷下にて、4M塩化水素/酢酸エチル(500 mL)溶液を10分間で滴下し、室温に戻して、90分間攪拌した。この反応混合物に、n-ヘキサン(300 mL)を加え、30分間攪拌し、析出した固体をろ取し、n-ヘキサン/酢酸エチル(100 mL, n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で洗浄し、減圧乾燥することにより、表題化合物(56.8 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.87 (3H, br s), 4.05 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.89 (1H, tt, $J = 11.7, 3.8$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 14.9, 5.2$ Hz), 2.05 (1H, dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz), 2.00–1.87 (2H, m), 1.83–1.71 (1H, m), 1.71–1.59 (2H, m), 1.33–1.20 (2H, m), 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.14–0.96 (3H, m), 0.83 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

[1033] 工程14-8: (S)-3-(トランス-4-(4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸アミド)シクロヘキシル)ブタン酸エチル

[1034] [化321]

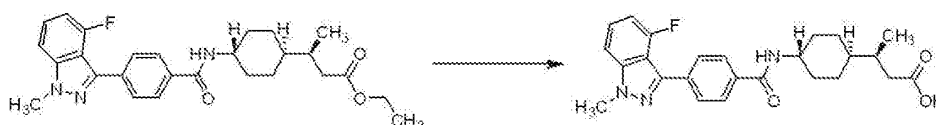


[1035] 4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸を含む粗生成物(50 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(42.6 mg)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール1水和物(31.2 mg)、及び(S)-3-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)ブタン酸エチル塩酸塩(50.8 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)懸濁液に、室温にて、トリエチルアミン(0.064 mL)を加え、3時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて

、固体が析出するまで水を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物（110 mg）を得た。

[1036] 工程 14-9 : (S)-3-(トランス-4-(4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸アミド)シクロヘキシル)ブタン酸

[1037] [化322]



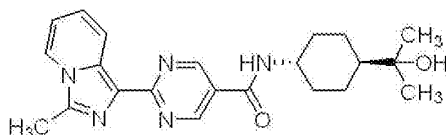
[1038] (S)-3-(トランス-4-(4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)安息香酸アミド)シクロヘキシル)ブタン酸エチルを含む粗生成物（86.6 mg）のテトラヒドロフラン／メタノール（3 mL，テトラヒドロフラン／メタノール＝1／2）溶液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液（0.463 mL）を加え、マイクロウェーブ照射下、100℃にて、20分間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、2M塩酸（0.463 mL）を加え、析出した固体をろ取し、60℃で減圧乾燥することにより、表題化合物（68.7 mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.98 (1H, br s), 8.30-8.24 (1H, m), 8.06-8.01 (2H, m), 8.00-7.95 (2H, m), 7.93-7.88 (1H, m), 7.81-7.76 (1H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.80-3.68 (1H, m), 2.35-2.27 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.94-1.86 (2H, m), 1.84-1.74 (1H, m), 1.73-1.65 (2H, m), 1.42-1.27 (2H, m), 1.25-1.06 (3H, m), 0.89-0.85 (3H, m).

MS(M+H):438 MS(M-H):436

[1039] [製造例 15] 実施例 426 : N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドの製造

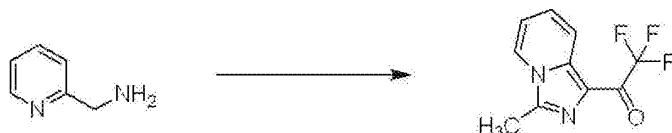
[1040] [化323]



[1041] 工程 15-1 : 2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1

-イル)エタン-1-オン

[1042] [化324]



[1043] 2-ピコリルアミン (2.098 g) 及びピリジン (6.2 mL) のクロロホルム (15 mL) 溶液に、氷冷下、塩化アセチル (1.4 mL) を滴下し、同温で20分間撹拌した。この反応混合物に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸 (5.5 mL) を滴下した後、室温にて、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和重曹水 (60 mL) を加え、分層した後、水層をクロロホルム (15 mL) で1回抽出した。併せた有機層を減圧濃縮した後、残渣にトルエン (30 mL) を加え、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=84/16から0/100) にて精製することにより、表題化合物を含む粗生成物 (1.98 g) を得た。

[1044] 工程 15-2 : 3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸

[1045] [化325]

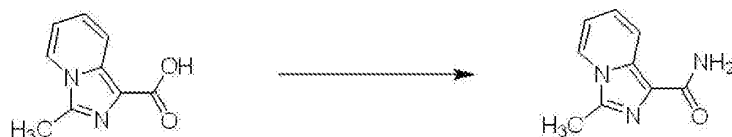


[1046] 2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エタン-1-オンを含む粗生成物 (1.98 g) のメタノール (20 mL) 溶液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、80℃にて、7時間撹拌した。この反応混合物に、室温にて、6M塩酸 (6.6 mL) を加えた後、反応混合物に含まれるメタノールを減圧濃縮した。残渣に、室温にて、1M塩酸 (7.0 mL) を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (811 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.43-8.39 (1H, m), 8.04-8.01 (1H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 2.70 (3H, s).

[1047] 工程 1 5 - 3 : 3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸アミド

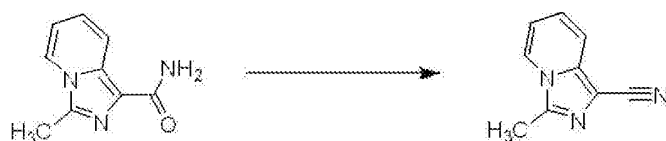
[1048] [化326]



[1049] 3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸 (510 mg) 及び塩化チオニル (3.0 mL) の混合物を、70℃にて、7時間攪拌し、室温にて、終夜静置した。この反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に、氷冷下、28% アンモニア水溶液 (5.0 mL) を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。析出した固体をろ取り、水で洗浄した後、減圧乾燥することにより、表題化合物を含む粗生成物 (352 mg) を得た。

[1050] 工程 1 5 - 4 : 3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボニトリル

[1051] [化327]



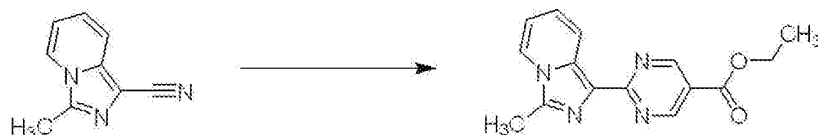
[1052] 3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸アミドを含む粗生成物 (352 mg) 及びトリエチルアミン (0.65 mL) のクロロホルム (5.0 mL) 溶液に、氷冷下にて、無水トリフルオロ酢酸 (0.37 mL) を加え、室温に戻して、終夜攪拌した。この反応混合物に、氷冷下にて、トリエチルアミン (0.33 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.20 mL) を加え、室温に戻して、終夜攪拌した。この反応混合物に、飽和重曹水 (5.0 mL) を加え、分層した後、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=88/12から0/100) にて、精製することにより、表題化合物 (254 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.41-8.39 (1H, m), 7.76-7.73 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.02-6.98 (1H, m), 2.64 (3H, s).

[1053] 工程 1 5 - 5 : 2-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-

カルボン酸エチル

[1054] [化328]



[1055] 3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボニトリル (254 mg) のメタノール (7 mL) 溶液に、室温にて、ナトリウムメトキシドの5.0 Mメタノール溶液 (0.032 mL) を加え、同温にて、5時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、ナトリウムメトキシドの5.0 Mメタノール溶液 (0.32 mL) を加え、室温にて、終夜攪拌した。この反応混合物に、室温にて、ナトリウムメトキシドの5.0 Mメタノール溶液 (0.32 mL) を加え、室温にて、終夜攪拌するという工程を2回繰り返した。この反応混合物に、室温にて、塩化アンモニウム (463 mg) を加え、72時間攪拌した後、セライトろ過し、減圧濃縮した。残渣に、室温にて、N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL)、炭酸カリウム (675 mg) 及び2-ホルミル-3-オキソプロピオン酸エチル (0.611 mL) を順次加え、100℃にて、7時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチル (20 mL) 及び水 (15 mL) を加え、分層した後、水層を酢酸エチル (10 mL) で1回抽出した。併せた有機層を水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/アセトン=66/34から34/66、次いでクロロホルム/メタノール=90/10) にて2回精製することにより、表題化合物 (230 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.16 (2H, s), 8.55–8.53 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.28–7.24 (1H, m), 7.00–6.96 (1H, m), 4.40–4.34 (2H, m), 2.70 (3H, s), 1.38–1.34 (3H, m).

[1056] 工程 15 – 6 : 2-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

[1057]

[化329]



[1058] 2-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (180 mg) のメタノール (3.0 mL) 懸濁液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 mL) を加え、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、1M塩酸 (1.4 mL) 及び水 (15.0 mL) を順次加え、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (82 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.54 (1H, br s), 9.21 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.46-8.44 (1H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 2.78 (3H, s).

[1059] 工程 15-7: N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド

[1060] [化330]



[1061] 2-(3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (30 mg)、2-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (25 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (16 mg) 及び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 (36 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液を、室温にて、終夜撹拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和重曹水 (2.0 mL) 及び水 (3.0 mL) を加え、析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物 (31.4 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.13 (2H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.23-7.19 (1H, m), 6.97-6.

93 (1H, m), 4.04 (1H, br s), 3.78-3.68 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.97-1.91 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.36-1.09 (5H, m), 1.05 (6H, s).

MS(M+H):394 MS(M-H):438

[1062] 上記製造方法及び製造例と同様の方法により、又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。各実施例化合物の構造式及び物性データを以下の表1に示す。

[1063] [表1-1]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
1		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 10.2, 8.6, 2.0 Hz), 4.05 (1H, br s), 3.81-3.68 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.96 (2H, d, J = 10.5 Hz), 1.86 (2H, d, J = 10.5 Hz), 1.40-1.26 (2H, m), 1.25-1.00 (3H, m), 1.06 (6H, s).	412	410	
2		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.39 (1H, s), 9.28 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.05 (1H, br s), 3.81-3.68 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.97 (2H, d, J = 10.2 Hz), 1.86 (2H, d, J = 10.2 Hz), 1.40-1.26 (2H, m), 1.25-1.03 (3H, m), 1.06 (6H, s).	395	393	
3		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.99 (1H, s), 9.27 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.04 (1H, br s), 3.82-3.69 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.88 (1H, d, J = 10.6 Hz), 1.50-1.22 (5H, m), 1.21-0.98 (2H, m), 1.11 (6H, s).	409	407	
4		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.22 (1H, s), 3.85-3.76 (1H, m), 3.29-3.22 (3H, m), 3.19 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.06-2.01 (2H, m), 1.95-1.91 (2H, m), 1.45-1.23 (4H, m), 1.08 (6H, s).	424	422	
5		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.99 (1H, s), 9.27 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.20 (1H, br s), 3.87-3.74 (1H, m), 3.61-3.22 (1H, m), 3.19 (2H, s), 2.67 (3H, s), 2.04 (2H, d, J = 10.5 Hz), 1.93 (2H, d, J = 10.5 Hz), 1.48-1.20 (4H, m), 1.07 (6H, s).	425	423	
6		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.86-3.76 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.30-3.25 (1H, m), 3.16-3.11 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.07-2.02 (2H, m), 1.97-1.87 (4H, m), 1.46-1.36 (2H, m), 1.33-1.23 (2H, m).	508	506	
7		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (1H, br s), 9.22 (2H, s), 8.39 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.32-7.26 (1H, m), 4.20 (1H, s), 2.61 (3H, s), 1.96 (6H, s), 1.09 (8H, s).	396	394	
8		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.33 (2H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.74 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78-7.74 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.56-7.49 (1H, m), 4.63 (2H, s), 3.95-3.85 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.06-2.96 (1H, m), 2.24-2.22 (2H, br m), 2.18-2.16 (2H, br m), 1.75-1.46 (4H, m).	484	482	

[1064] [表1-2]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
9		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.12 (1H, s), 9.35 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.62 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.6< (1H, t, J = 53.3 Hz), 4.06 (1H, s), 3.81-3.70 (1H, m), 1.99-1.85 (4H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 1.22-1.11 (3H, m), 1.05 (6H, s).	431	429	
10		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.33 (1H, br s), 9.30 (2H, s), 8.52 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.46-7.41 (1H, m), 4.21 (1H, s), 1.96 (6H, s), 1.09 (6H, s).	432	430	
11		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05-8.02 (2H, m), 7.92-7.83 (4H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 3.83-3.76 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.87-1.83 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.65-1.60 (1H, m), 1.40-1.27 (4H, m), 1.20-1.10 (1H, m).	334	Not Detected	
12		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05-8.02 (2H, m), 7.92-7.83 (4H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 3.79-3.70 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.32 (1H, dd, J = 15.0, 5.2 Hz), 2.00 (1H, dd, J = 15.0, 9.0 Hz), 1.93-1.88 (2H, m), 1.82-1.76 (1H, m), 1.70-1.68 (2H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.24-1.06 (3H, m), 0.88 (3H, d, J = 6.7 Hz).	420	Not Detected	光学活性体 (S)
13		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.81-3.73 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.88-1.80 (4H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m).	351	Not Detected	
14		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.86 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 8.76-8.73 (1H, m), 8.37-8.33 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 7.87 (1H, dt, J = 8.1, 0.9 Hz), 7.62-7.56 (1H, m), 7.35 (1H, td, J = 16.0, 8.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.88-1.85 (4H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.31-1.21 (2H, m).	351	349	
15		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97-8.96 (1H, m), 8.75 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.38-8.34 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62-7.58 (1H, m), 7.37-7.33 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.78-3.69 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.96-1.91 (2H, m), 1.87-1.83 (2H, m), 1.37-1.28 (2H, m), 1.23-1.05 (3H, m), 1.05 (6H, s).	393	391	
16		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.44-8.39 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76-7.72 (1H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 1.88-1.86 (4H, m), 1.39-1.26 (4H, m).	371	369	

[1065]

[表1-3]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
17		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.00 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.45-8.40 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76-7.72 (1H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.76-3.72 (1H, m), 1.94-1.85 (4H, m), 1.37-1.09 (5H, m), 1.05 (5H, s).	413	411	
18		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.81-3.72 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m).	352	350	
19		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.98-1.94 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.37-1.28 (2H, m), 1.24-1.06 (3H, m), 1.06 (6H, s).	394	392	
20		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09-8.06 (2H, m), 7.76-7.72 (1H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.7 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.84-3.74 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.56-1.46 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m).	362	360	
21		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40-8.37 (2H, m), 7.90-7.85 (2H, m), 7.74 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.78-3.72 (1H, m), 3.46-3.35 (1H, m), 1.89-1.84 (4H, m), 1.41-1.23 (1H, m).	355	353	
22		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.42-8.38 (2H, m), 7.90-7.85 (2H, m), 7.74 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.76-3.70 (1H, m), 1.93-1.85 (4H, m), 1.37-1.09 (5H, m), 1.05 (5H, s).	397	395	
23		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.78-3.72 (1H, m), 3.44-3.39 (1H, m), 1.88-1.85 (4H, m), 1.37-1.27 (4H, m).	372	370	
24		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.26 (2H, s), 8.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.03 (1H, s), 3.74-3.69 (1H, m), 1.95-1.85 (4H, m), 1.32-1.12 (5H, m), 1.04 (6H, s).	414	412	

[1066]

[表1-4]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
25		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (2H, s), 8.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.65 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.85-3.71 (1H, m), 3.49-3.38 (1H, m), 1.96-1.83 (4H, m), 1.47-1.20 (4H, m).	363	361	
26		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.78-3.73 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 1.92-1.85 (4H, m), 1.41-1.25 (4H, m).	356	354	
27		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.17 (3H, s), 3.77-3.72 (1H, m), 3.46-3.41 (1H, m), 1.89-1.87 (4H, m), 1.39-1.27 (4H, m).	368	366	
28		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.05 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 1.99-1.84 (4H, m), 1.36-1.10 (5H, m), 1.08 (6H, d, J = 17.2 Hz).	398	396	
29		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.89 (1H, s), 9.27 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.57 (1H, br s), 3.83-3.70 (1H, m), 3.49-3.38 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.95-1.89 (4H, m), 1.48-1.17 (4H, m).	353	351	
30		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.79-3.71 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.92-1.83 (4H, m), 1.47-1.38 (2H, m), 1.24-1.01 (3H, m), 1.05 (5H, s).	393	Not Detected	
31		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.45-7.34 (2H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.91-1.85 (4H, m), 1.43-1.21 (4H, m).	370	358	
32		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.19 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.17 (3H, s), 4.05 (1H, s), 3.79-3.68 (1H, m), 1.99-1.84 (4H, m), 1.36-1.09 (5H, m), 1.06 (6H, s).	410	408	

[1067]

[表1-5]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
33		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.81-3.72 (1H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 3.05 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.91-1.85 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21-1.23 (2H, m).	366	364	
34		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.20 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.79-3.71 (1H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 2.49-2.42 (1H, m), 1.90-1.86 (4H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m), 1.15-1.13 (4H, m).	378	376	
35		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.5, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.2, 8.2, 2.2 Hz), 4.58 (1H, br s), 3.83-3.70 (1H, m), 3.48-3.39 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.95-1.82 (4H, m), 1.46-1.20 (4H, m).	370	368	
36		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (2H, s), 8.68 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 8.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 9.0, 9.0, 2.2 Hz), 4.58 (1H, br s), 3.83-3.70 (1H, m), 3.48-3.37 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.95-1.83 (4H, m), 1.47-1.20 (4H, m).	370	368	
37		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.57-8.55 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.89-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	385	383	
38		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.94 (1H, s), 8.59-8.57 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52-7.50 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.05 (1H, s), 3.77-3.70 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.97-1.84 (4H, m), 1.37-1.10 (5H, m), 1.06 (6H, s).	427	425	
39		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 10.5 Hz), 8.10-8.02 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 7.25 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.81-3.69 (1H, m), 3.48-3.35 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.32-1.20 (4H, br m), 1.46-1.19 (4H, m).	369	367	
40		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.38 (2H, t, J = 6.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.89-3.67 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.99-1.89 (2H, br m), 1.89-1.79 (2H, br m), 1.40-1.25 (2H, br m), 1.25-1.00 (3H, br m).	411	409	

[1068]

[表1-6]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.92 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41-7.36 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 7.9, 4.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.7 Hz), 3.79-3.71 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.89-1.85 (4H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.31-1.21 (2H, m).	369	367	
42		¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.63-7.61 (1H, m), 7.18-7.15 (1H, m), 4.58 (1H, s), 3.81-3.70 (1H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.23 (4H, m).	370	368	
43		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.63-7.61 (1H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.77-3.70 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.96-1.86 (4H, m), 1.37-1.10 (5H, m), 1.06 (6H, s).	412	410	
44		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.88 (2H, t, J = 13.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 3.7 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.81-3.70 (1H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.92-1.78 (4H, br m), 1.46-1.33 (2H, br m), 1.32-1.20 (2H, br m).	368	366	
45		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.92-7.84 (2H, m), 7.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 9.0, 3.7 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.79-3.68 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.98-1.80 (4H, br m), 1.40-1.26 (2H, br m), 1.23-1.03 (9H, br m).	410	408	
46		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (2H, s), 9.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.83-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 2.00-1.95 (2H, m), 1.88-1.85 (2H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 1.25-1.02 (3H, m), 1.05 (6H, s).	448	446	
47		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.80 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.81-3.72 (1H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.88-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	365	363	
48		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.81 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.28 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.52 (3H, s), 1.97-1.85 (4H, m), 1.37-1.09 (5H, m), 1.06 (6H, s).	407	405	

[表1-7]

实施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
49		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40-8.36 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, td, J = 8.2, 5.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 10.5, 8.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.79-3.72 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.88-1.85 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	369	367	
50		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.41-8.38 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.58 (1H, td, J = 7.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 10.5, 7.2 Hz), 4.04 (1H, s), 3.77-3.70 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.95-1.84 (4H, m), 1.37-1.09 (5H, m), 1.05 (6H, s).	411	409	
51		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61-7.57 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.81-3.71 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 2.78 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m).	386	384	
52		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.06 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.70-7.68 (1H, m), 7.7-7.46 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.82-3.73 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 1.87-1.80 (4H, m), 1.55-1.46 (2H, m), 1.31-1.23 (2H, m).	371	369	
53		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.07 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.04 (1H, s), 3.79-3.70 (1H, m), 1.91-1.83 (4H, m), 1.46-1.39 (2H, m), 1.24-1.09 (3H, m), 1.05 (6H, s).	413	411	
54		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.84 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.35-8.33 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 8.2 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.80-3.70 (1H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.89-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	369	367	
55		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.85 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 12.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.05 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.96-1.84 (4H, m), 1.37-1.10 (5H, m), 1.06 (6H, s).	411	409	
56		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.89-3.79 (2H, m), 2.62 (3H, s), 1.64-1.69 (4H, m), 1.62-1.48 (4H, m).	352	350	

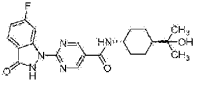
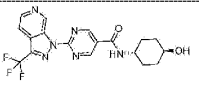
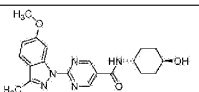
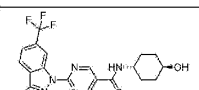
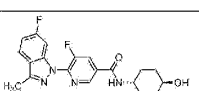
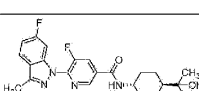
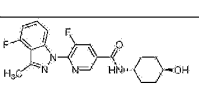
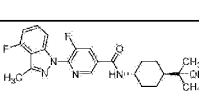
[1070]

[表1-8]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
57		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.95 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.27-8.19 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.8, 7.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 4.55 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.79-3.65 (1H, m), 3.76-3.37 (1H, m), 1.93-1.79 (4H, m), 1.45-1.18 (4H, m).	354	352	
58		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.30 (1H, td, J = 10.1, 1.8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 2.67 (3H, s), 1.90-1.86 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.31-1.23 (2H, m).	388	386	
59		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.79-3.71 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.90-1.86 (4H, m), 1.43-1.34 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m).	386	384	
60		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.07 (1H, s), 9.31 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.82-3.71 (1H, m), 3.48-3.39 (1H, m), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.23 (4H, m).	373	371	
61		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.14 (2H, s), 8.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.85-7.76 (1H, m), 7.12 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.58 (1H, d, s), 3.81-3.69 (1H, m), 3.50-3.18 (1H, m), 1.93-1.80 (4H, m), 1.46-1.17 (4H, m).	372	370	
62		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.99 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.79 (1H, s), 8.36 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.57 (1H, br s), 3.80-3.71 (1H, m), 3.45-3.39 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.89-1.84 (4H, m), 1.43-1.34 (2H, m), 1.31-1.21 (2H, m).	385	383	
63		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 7.47 (1H, td, J = 9.3, 6.0 Hz), 4.58 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.31-1.23 (2H, m).	388	386	
64		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.26 (2H, s), 9.10 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.58 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.81-3.71 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.67 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.23 (4H, m).	377	375	

[1071]

[表1-9]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
65		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 6.09-8.93 (2H, m), 8.36-8.24 (1H, m), 8.22-8.12 (1H, m), 7.59-7.48 (1H, m), 7.09-6.97 (1H, m), 4.02 (1H, s), 3.71-3.57 (1H, m), 1.97-1.74 (4H, m), 1.33-1.07 (5H, m), 1.04 (6H, s).	414	412	
66		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.16 (1H, s), 9.37 (2H, s), 8.68-8.67 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.82-3.74 (1H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 1.91-1.88 (4H, m), 1.45-1.24 (4H, m).	407	405	
67		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 4.67 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.61-3.71 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 2.55 (3H, s), 1.89-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	382	380	
68		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.27 (2H, s), 9.02-9.02 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.4, 1.3 Hz), 4.58 (1H, brs), 3.80-3.72 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.68 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.43-1.23 (4H, m).	420	418	
69		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.84 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.7, 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 7.28-7.22 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.76-3.38 (1H, m), 2.59 (3H, s), 1.88-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	387	385	
70		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.85 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 12.0 Hz), 8.00-7.92 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.79-3.70 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.96-1.84 (4H, m), 1.35-1.09 (5H, m), 1.06 (6H, s).	429	427	
71		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.84 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.99-7.92 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.59 (3H, s), 1.89-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	387	385	
72		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.85 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.99-7.92 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.77-3.69 (1H, m), 2.59 (3H, s), 1.96-1.84 (4H, m), 1.38-1.06 (5H, m), 1.05 (6H, s).	429	427	

[1072]

[表1-10]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
73		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.93 (1H, br s), 8.78 (1H, s), 8.45-8.33 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 8.10-7.93 (1H, m), 7.89-7.73 (1H, m), 7.27-7.06 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.82-3.66 (1H, m), 3.48-3.36 (1H, m), 1.96-1.74 (4H, m), 1.46-1.13 (4H, m).	389	387	
74		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73 (1H, s), 8.35-8.25 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.55 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.76-3.64 (1H, m), 3.34-3.32 (1H, m), 1.99-1.77 (4H, m), 1.42-1.16 (4H, m).	371	369	
75		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.20 (2H, s), 8.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.96 (3H, s), 3.82-3.69 (1H, m), 3.48-3.37 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.93-1.82 (4H, m), 1.47-1.17 (4H, m).	382	380	
76		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.73 (1H, s), 8.38-8.26 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.03 (1H, br s), 3.75-3.61 (1H, m), 1.96-1.77 (4H, m), 1.35-1.06 (5H, m), 1.04 (6H, s).	413	411	
77		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.26 (2H, s), 9.07 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85-7.77 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.83-3.71 (1H, m), 3.48-3.37 (1H, m), 2.68 (3H, s), 1.95-1.82 (4H, m), 1.48-1.17 (4H, m).	420	418	
78		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.35 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.70-7.42 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.81-3.73 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.31-1.23 (2H, m).	388	386	
79		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.19-8.14 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 7.25 (1H, td, J = 9.0, 2.2 Hz), 3.90-3.78 (1H, m), 2.76-2.67 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.13-2.04 (2H, m), 1.95-1.87 (2H, m), 1.70-1.58 (0H, m), 1.45-1.35 (2H, m).	378	376	
80		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.48-8.35 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 7.25 (1H, td, J = 9.0, 2.2 Hz), 3.84-3.73 (2H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.15-3.01 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.08-1.87 (8H, m), 1.47-1.24 (4H, m).	501	499	

[1073]

[表1-11]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
81		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.42 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 7.25 (1H, td, J = 9.0, 2.2 Hz), 3.82-3.72 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.99 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.01 1.87 (5H, m), 1.46 1.35 (2H, m), 1.28-1.16 (2H, m).	445	443	
82		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.82 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40-7.28 (2H, m), 4.57 (1H, s), 3.79 3.71 (1H, m), 3.46 3.39 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.89-1.87 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	387	385	
83		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68-7.62 (1H, m), 7.42 (1H, td, J = 7.6, 0.7 Hz), 4.87 (2H, s), 4.58 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.83-3.71 (1H, m), 3.49-3.38 (1H, m), 3.38 (3H, s), 1.93 1.85 (4H, br m), 1.45 1.33 (2H, br m), 1.33 1.21 (2H, br m).	382	380	
84		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.57 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.90 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.81-3.71 (1H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 1.93-1.82 (4H, br m), 1.46-1.33 (2H, br m), 1.33-1.21 (2H, br m).	368	366	
85		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 9.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.59 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.82-3.70 (1H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 2.79 (3H, s), 1.95-1.83 (4H, m), 1.49-1.19 (4H, m).	377	375	
86		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 1.9 Hz), 7.24 (1H, ddd, J = 8.3, 8.1, 1.9 Hz), 4.58 (1H, br s), 3.90 (3H, s), 3.84-3.73 (1H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 2.57 (3H, s), 1.94-1.83 (4H, m), 1.50-1.20 (4H, m).	381	379	
87		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.42 (1H, td, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.24 (1H, ddd, J = 7.9, 7.9, 1.5 Hz), 4.06 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.85-3.71 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.02 1.81 (4H, m), 1.41 1.09 (5H, m), 1.06 (6H, s).	423	421	
88		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.05 (1H, br s), 3.96 (3H, s), 3.80-3.67 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.01-1.80 (4H, m), 1.39-1.38 (5H, m), 1.05 (6H, s).	424	422	

[1074]

[表1-12]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
89		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.03 (2H, s), 8.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 5.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 9.6, 8.3 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.79-3.67 (1H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 1.93-1.79 (7H, m), 1.50-1.16 (4H, m).	372	370	
90		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.82 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 11.8, 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.56 (1H, br s), 3.95 (3H, s), 3.81-3.70 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 2.65 (3H, s), 1.93-1.81 (4H, m), 1.46-1.19 (4H, m).	399	397	
91		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.83 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 11.8, 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.06 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.79-3.67 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.00-1.80 (4H, m), 1.39-1.08 (5H, m), 1.05 (6H, s).	441	439	
92		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.27 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.38-7.34 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.81-3.72 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.92-1.86 (4H, m), 1.44-1.22 (4H, m).	386	384	
93		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.28 (2H, s), 8.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 0.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.38-7.34 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.79-3.69 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.99-1.95 (2H, m), 1.86-1.64 (2H, m), 1.37-1.04 (5H, m), 1.06 (6H, s).	428	426	
94		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.29 (2H, s), 8.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz), 7.56-7.52 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.82-3.73 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.66 (3H, d, J = 8.8 Hz), 1.92-1.85 (4H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	377	375	
95		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 7.4, 1.1 Hz), 7.56-7.52 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.81-3.71 (1H, m), 2.65 (3H, s), 1.99-1.95 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 1.25-1.02 (3H, m), 1.06 (6H, s).	419	417	
96		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.67 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.51-8.48 (2H, m), 8.28 (1H, dd, J = 12.0, 1.5 Hz), 7.93-7.92 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.65 (3H, s), 1.89-1.86 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	370	368	

[1075]

[表1-13]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
97		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.67 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.49 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.39 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.05 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 2.65 (3H, s), 1.97-1.93 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.37-1.28 (2H, m), 1.24-1.02 (3H, m), 1.06 (6H, s).	412	410	
98		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.31 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.8 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.05 (1H, s), 3.79-3.71 (1H, m), 1.99-1.95 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 1.24-1.07 (3H, m), 1.06 (6H, s).	430	428	
99		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.93-7.87 (2H, m), 7.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.16 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.81-3.70 (1H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.92-1.80 (4H, br m), 1.46-1.34 (2H, br m), 1.32-1.20 (2H, or m).	386	384	
100		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.41 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.94-7.87 (2H, m), 7.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.16 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.56 (1H, s), 3.79-3.68 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.96-1.81 (4H, br m), 1.39-1.28 (2H, br m), 1.22-1.03 (2H, br m).	428	426	
101		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.20 (2H, s), 8.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.50 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.83-3.78 (1H, m), 3.49-3.26 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.72 (3H, s), 1.93-1.83 (4H, m), 1.46-1.20 (4H, m).	366	364	
102		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.98 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.27 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 5.3, 1.2 Hz), 3.86-3.75 (1H, m), 3.47 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38-3.20 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.08-1.88 (4H, m), 1.47-1.20 (4H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz).	381	379	
103		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 7.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.82-3.71 (1H, m), 3.54 (1H, br s), 3.46-3.38 (1H, m), 3.09 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.75 (3H, s), 1.93-1.83 (4H, m), 1.46-1.22 (4H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz).	380	378	
104		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.38 (1H, s), 8.99 (2H, s), 8.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31-7.20 (2H, m), 7.05 (1H, td, J = 7.9, 4.2 Hz), 4.55 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.78-3.65 (1H, m), 3.48-3.35 (1H, m), 1.92-1.77 (4H, m), 1.44-1.15 (4H, m).	372	370	

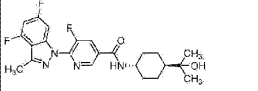
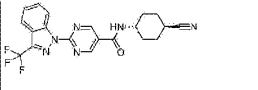
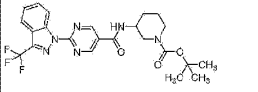
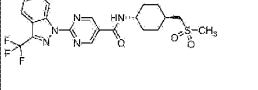
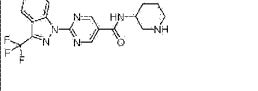
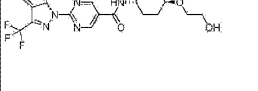
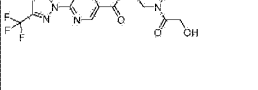
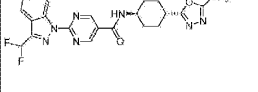
[1076]

[表1-14]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
105		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 4.22 (1H, s), 3.85-3.76 (1H, m), 3.32-3.22 (1H, m), 3.19 (2H, s), 2.61 (3H, s), 2.06-2.01 (2H, m), 1.95-1.91 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 1.07 (6H, s).	442	440	
106		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.33 (2H, s), 8.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.83-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.48-3.40 (1H, m), 1.92-1.87 (4H, m), 1.46-1.35 (2H, m), 1.33-1.23 (2H, m).	406	404	
107		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.77 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 12.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.59 (1H, s), 3.82-3.74 (1H, m), 3.76-3.39 (1H, m), 1.99-1.87 (4H, m), 1.45-1.23 (4H, m).	424	422	
108		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.60 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 11.2 Hz), 8.03-7.96 (3H, m), 3.80-3.73 (1H, m), 3.45-3.39 (1H, m), 1.88-1.86 (4H, m), 1.45-1.22 (4H, m).	423	421	
109		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.77 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.55-8.62 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 11.2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.05 (1H, s), 3.80-3.72 (1H, m), 1.98-1.86 (4H, m), 1.38-1.10 (5H, m), 1.06 (6H, s).	466	464	
110		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.74 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.74-3.68 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.61 (3H, s), 1.92-1.86 (4H, m), 1.37-1.22 (4H, m).	366	364	
111		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.75 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.72-3.65 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.60-1.96 (2H, m), 1.86-1.84 (2H, m), 1.30-1.08 (5H, m), 1.05 (6H, s).	408	406	
112		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 11.8, 1.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 9.5, 1.8 Hz), 7.23 (1H, td, J = 10.0, 1.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.79-3.72 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.65 (3H, s), 1.89-1.85 (4H, m), 1.44-1.34 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m).	405	403	

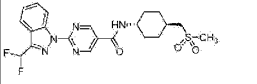
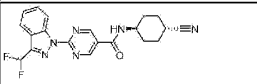
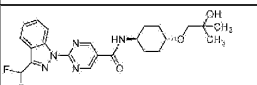
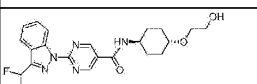
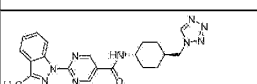
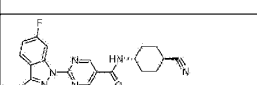
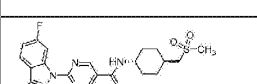
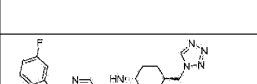
[1077]

[表1-15]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
113		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.85 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 11.7, 1.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 9.5, 1.8 Hz), 7.24 (1H, td, J = 10.0, 1.8 Hz), 4.05 (1H, s), 3.77-3.70 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.96-1.93 (2H, m), 1.87-1.84 (2H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.23-1.05 (3H, m), 1.05 (5H, s).	447	445	
114		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.33 (2H, s), 8.83-8.81 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00-7.97 (1H, m), 7.83-7.79 (1H, m), 7.51-7.57 (1H, m), 3.92-3.82 (1H, m), 2.78-2.71 (1H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.97-1.92 (2H, m), 1.71-1.61 (2H, m), 1.47-1.37 (2H, m).	415	413	
115		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (2H, s), 8.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.01-7.98 (1H, m), 7.84-7.80 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.08-3.90 (1H, br m), 3.89-3.71 (2H, m), 2.92-2.83 (2H, m), 1.99-1.95 (1H, m), 1.80-1.75 (1H, m), 1.62-1.53 (1H, m), 1.50-1.42 (1H, m), 1.40 (9H, s).	491	489	
116		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (2H, s), 8.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00-7.97 (1H, m), 7.83-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 3.84-3.75 (1H, m), 3.10 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.00 (3H, s), 2.02-1.88 (5H, m), 1.46-1.37 (2H, m), 1.29-1.20 (2H, m).	482	480	
117		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.46 (2H, s), 9.24 (1H, br s), 9.21-9.18 (1H, m), 8.98 (1H, br s), 8.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01-7.98 (1H, m), 7.84-7.80 (1H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 4.31-4.13 (1H, m), 3.37-3.24 (1H, m), 3.19-3.12 (1H, m), 3.02-2.90 (2H, m), 2.00-1.89 (2H, m), 1.78-1.58 (2H, m).	391	389	ラセミ体
118		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.33 (2H, s), 8.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.83-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.54 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.86-3.77 (1H, m), 3.51-3.44 (4H, m), 3.31-3.25 (1H, m), 2.07-2.03 (2H, m), 1.96-1.92 (2H, m), 1.46-1.36 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m).	450	448	
119		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.84-8.81 (1.5H, m), 8.76 (0.5H, d, J = 7.4 Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.60-4.53 (1H, m), 4.37-4.33 (0.5H, m), 4.17-4.07 (2H, m), 3.98-3.85 (1.5H, m), 3.77-3.73 (0.5H, m), 3.62-3.57 (0.5H, m), 3.12-2.97 (1.5H, m), 2.81-2.75 (0.5H, m), 2.02-1.98 (1H, m), 1.83-1.78 (1H, m), 1.74-1.43 (2H, m).	449	447	ラセミ体
120		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (2H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dt, J = 10.9, 3.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.92-3.85 (1H, m), 2.93 (1H, tt, J = 11.8, 3.5 Hz), 2.47 (3H, s), 2.18-2.11 (2H, br m), 2.08-2.00 (2H, br m), 1.69-1.47 (4H, m).	454	452	

[1078]

[表1-16]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
121		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.31 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.9 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.85, 3.74 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.00 (3H, s), 2.05-1.85 (5H, br m), 1.48-1.35 (2H, br m), 1.31-1.17 (2H, br m).	464	462	
122		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.9 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.92-3.81 (1H, m), 2.77-2.71 (1H, m), 2.13-2.05 (2H, br m), 1.99-1.90 (2H, br m), 1.71-1.61 (2H, br m), 1.46-1.37 (2H, br m).	397	395	
123		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.1 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.22 (1H, s), 3.86-3.76 (1H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.19 (2H, s), 2.08-2.00 (2H, br m), 1.98-1.90 (2H, br m), 1.47-1.34 (2H, br m), 1.34-1.22 (2H, br m), 1.07 (3H, s).	460	458	
124		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.1 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.54 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.87-3.76 (1H, m), 3.52-3.42 (4H, m), 3.30-3.23 (1H, m), 2.10-2.00 (2H, br m), 1.98-1.90 (2H, br m), 1.48-1.34 (2H, br m), 1.33-1.22 (2H, br m).	432	430	
125		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (2H, s), 8.98 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, ddd, J = 8.6, 7.4, 1.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.3, 7.4 Hz), 4.63 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.84-3.71 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.03-1.88 (3H, m), 1.67-1.57 (2H, m), 1.42-1.14 (4H, m).	418	416	
126		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.0, 5.4 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 9.0, 9.0, 2.3 Hz), 3.91-3.80 (1H, m), 2.79-2.69 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.14-2.04 (2H, m), 1.87-1.89 (2H, m), 1.73-1.59 (2H, m), 1.49-1.34 (2H, m).	379	377	
127		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.0, 5.4 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 9.0, 9.0, 2.3 Hz), 3.86-3.71 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.99 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.05-1.85 (4H, m), 1.49-1.17 (5H, m).	446	444	
128		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.98 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.0, 5.3 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 9.0, 9.0, 2.3 Hz), 4.63 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.84-3.72 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.04-1.88 (3H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.42-1.14 (4H, m).	436	434	

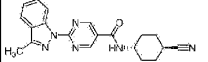
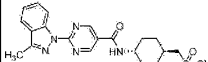
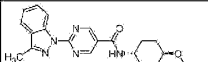
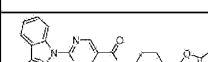
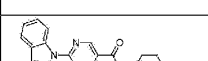
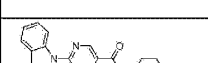
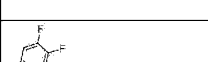
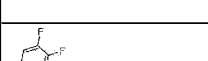
[1079]

[表1-17]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
129		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.5, 2.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.0 Hz), 3.94-3.81 (1H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.20-1.98 (4H, m), 1.71-1.45 (4H, m).	436	434	
130		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.0, 5.4 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 9.0, 9.0, 2.3 Hz), 4.54 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.86-3.74 (1H, m), 3.52-3.42 (4H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.10-1.67 (4H, m), 1.47-1.20 (4H, m).	414	412	
131		¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.92 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.4 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.2 Hz), 4.42-4.29 (1H, m), 4.25 (1H, br s), 2.61 (3H, s), 2.00-2.21 (3H, m), 2.12-2.00 (2H, m), 1.06 (6H, s).	384	382	
132		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz), 3.86-3.73 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.19-3.10 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.10-1.83 (4H, m), 1.49-1.15 (4H, m).	384	382	
133		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.87 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.1, 1.9 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 1.9 Hz), 4.33-4.41 (1H, m), 3.66-3.52 (1H, m), 3.50-3.39 (1H, m), 3.39-3.17 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.21-2.08 (1H, m), 2.01-1.87 (1H, m), 1.42 (9H, s).	441	439	光学活性体 (R)
134		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 4.2 Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.77-3.69 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.98-1.94 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.36-1.27 (2H, m), 1.24-1.01 (3H, m), 1.05 (6H, s).	430	428	
135		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 4.05 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.99-1.94 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.24-1.06 (3H, m), 1.06 (6H, s).	428	426	
136		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.6, 1.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 4.1 Hz), 7.45-7.38 (1H, m), 4.03 (1H, s), 3.78-3.69 (1H, m), 2.59 (3H, s), 1.97-1.94 (2H, m), 1.87-1.84 (2H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.23-1.05 (3H, m), 1.05 (6H, s).	447	445	

[1080]

[表1-18]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
137		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.90-3.80 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.12-2.05 (2H, m), 1.97-1.89 (2H, m), 1.71-1.58 (2H, m), 1.47-1.35 (2H, m).	361	359	
138		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.69-8.66 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.91-7.87 (1H, m), 7.63-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 3.82-3.73 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.99 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.83-1.85 (5H, m), 1.47-1.35 (2H, m), 1.30-1.18 (2H, m).	428	426	
139		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.70-8.66 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.90-7.87 (1H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 3.84-3.74 (2H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.14-3.01 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.11-1.89 (8H, m), 1.48-1.25 (4H, m).	484	482	
140		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.71-8.61 (2H, m), 7.92-7.87 (1H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 3.92-3.83 (1H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.17-2.11 (2H, m), 2.07-2.00 (2H, m), 1.68-1.47 (1H, m).	418	416	
141		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.84-3.75 (1H, m), 3.77 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.28-3.20 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.06-1.99 (2H, m), 1.96-1.89 (2H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 1.31-1.20 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 6.9 Hz).	380	378	
142		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.54 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.84-3.76 (1H, m), 3.51-3.43 (4H, m), 3.31-3.24 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.08-2.01 (2H, m), 1.96-1.89 (2H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 1.31-1.21 (2H, m).	396	394	
143		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 4.1 Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 4.21 (1H, s), 3.83-3.76 (1H, m), 3.30-3.23 (1H, m), 3.18 (2H, s), 2.60 (3H, s), 2.04-1.91 (4H, m), 1.44-1.23 (4H, m), 1.07 (6H, s).	460	458	
144		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 7.51-7.44 (1H, m), 4.54 (1H, t, J = 4.9 Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.50-3.43 (4H, m), 3.29-3.23 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.05-1.91 (4H, m), 1.44-1.22 (4H, m).	432	430	

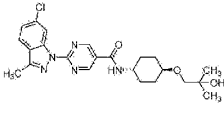
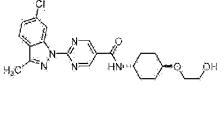
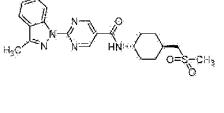
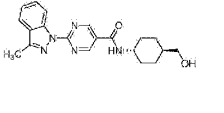
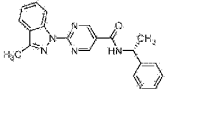
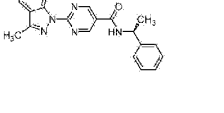
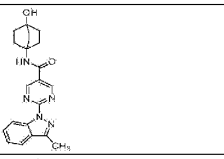
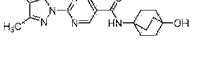
[1081]

[表1-19]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
145		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.77-7.74 (1H, m), 7.51-7.44 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.79-3.88 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.89-1.87 (7H, m), 1.45-1.28 (5H, m), 1.11 (6H, s), 1.10-1.02 (2H, m).	444	442	
146		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (2H, s), 8.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00-7.97 (1H, m), 7.63-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.42 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.27-3.23 (2H, m), 1.97-1.93 (2H, m), 1.84-1.80 (2H, m), 1.41-1.31 (3H, m), 1.07-0.97 (2H, m).	420	418	
147		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.37 (2H, s), 9.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.95-8.82 (1H, m), 8.00-7.96 (2H, m), 7.87-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.66-4.59 (1H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 2.47-2.40 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m).	391	389	光学活性体 (S)
148		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.37 (2H, s), 9.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.95-8.82 (1H, m), 8.00-7.96 (2H, m), 7.86-7.79 (1H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 4.66-4.59 (1H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 2.47-2.40 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m).	391	389	光学活性体 (R)
149		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.93-3.82 (1H, m), 2.82-2.73 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.12-1.98 (9H, br m), 1.65-1.48 (4H, m).	418	416	
150		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.65 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.1, 1.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.8, 1.7 Hz), 3.93-3.81 (1H, m), 2.82-2.74 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.11-1.99 (4H, br m), 1.65-1.48 (4H, m).	436	434	
151		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (2H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.73 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.1 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.94-3.83 (1H, m), 2.83-2.74 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.11-2.00 (4H, br m), 1.66-1.48 (4H, m).	454	452	
152		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75-7.72 (1H, m), 7.49-7.43 (1H, m), 3.89-3.72 (1H, m), 3.07 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.98 (3H, s), 2.59 (3H, s), 1.99-1.90 (5H, m), 1.43-1.17 (4H, m).	464	462	

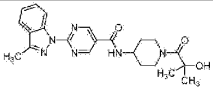
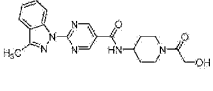
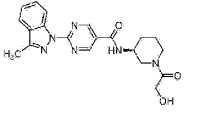
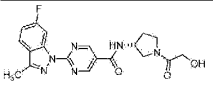
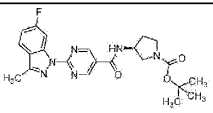
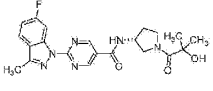
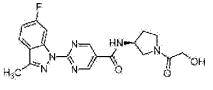
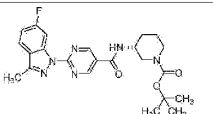
[1082]

[表1-20]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
153		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 4.20 (1H, s), 3.84-3.73 (1H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 3.17 (2H, s), 2.60 (3H, s), 2.03 (4H, m), 1.43-1.21 (4H, m), 1.06 (6H, s).	458	456	
154		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.70 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 4.58 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.82-3.74 (1H, m), 3.49-3.40 (4H, m), 3.27-3.22 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.04-1.90 (4H, m), 1.43-1.21 (4H, m).	430	428	
155		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.71 (1H, dd, J = 1.8, 0.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.3, 0.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.07 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.98 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.99-1.90 (5H, m), 1.43-1.17 (4H, m).	462	460	
156		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.41 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.81-3.73 (1H, m), 3.25 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.62 (3H, s), 1.98-1.90 (2H, m), 1.85-1.77 (2H, m), 1.41-1.29 (3H, m), 1.08-0.95 (2H, m).	366	364	
157		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.28 (2H, s), 9.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46-7.39 (3H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 5.25-5.18 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.7 Hz).	358	356	光学活性体 (R)
158		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.28 (2H, s), 9.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46-7.39 (3H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 5.25-5.18 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.7 Hz).	358	356	光学活性体 (S)
159		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.15 (2H, s), 8.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.32 (1H, s), 2.61 (3H, s), 2.08-2.04 (5H, m), 1.66 (6H, m).	378	376	
160		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.16 (2H, s), 8.39 (1H, dd, J = 10.5, 2.2 Hz), 8.02 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 9.2, 5.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6, 2.0 Hz), 4.32 (1H, s), 2.61 (3H, s), 2.08-2.04 (6H, m), 1.66-1.62 (6H, m).	396	394	

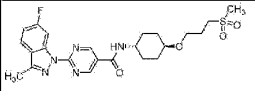
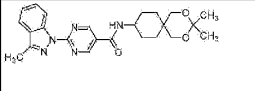
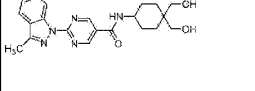
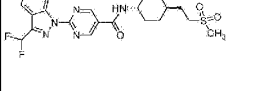
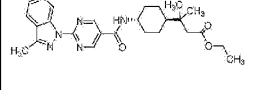
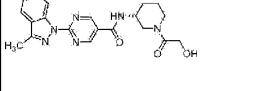
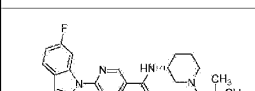
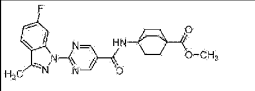
[1083]

[表1-21]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
161		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 5.39 (1H, s), 4.84-4.33 (2H, br m), 4.13-4.06 (1H, m), 3.19-2.76 (2H, br m), 2.62 (3H, s), 1.92-1.88 (2H, m), 1.54-1.43 (2H, m), 1.34 (6H, s).	423	421	
162		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.54 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.34-4.30 (1H, m), 4.14 4.06 (3H, m), 3.76-3.72 (1H, m), 3.14 3.08 (1H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.93-1.89 (2H, m), 1.55 1.39 (2H, m).	395	393	
163		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, d, J = 4.2 Hz), 8.88 (1.5H, d, J = 8.3 Hz), 8.63 (0.5H, d, J = 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.58-4.52 (1H, m), 4.36 4.33 (1.5H, m), 4.14 4.08 (2H, m), 4.08 3.97 (0.5H, m), 3.90-3.84 (1H, m), 3.75-3.72 (0.5H, m), 3.61-3.57 (0.5H, m), 3.06-2.98 (1.5H, m), 2.78-2.72 (0.5H, m), 2.63 (3H, s), 2.00-1.97 (1H, m), 1.81-1.77 (1H, m), 1.70-1.43 (2H, m).	395	393	光学活性体 (S)
164		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 12.8, 6.4 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.5, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.8, 2.3 Hz), 4.63-4.42 (1H, m), 4.03 (1H, s), 4.00 (1H, s), 3.75-3.61 (1H, m), 3.59-3.49 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.27 1.88 (2H, m).	399	397	光学活性体 (R)
165		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.87 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.1, 1.9 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 1.9 Hz), 4.53-4.41 (1H, m), 3.66-3.52 (1H, m), 3.50-3.39 (1H, m), 3.39-3.17 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.21-2.08 (1H, m), 2.01-1.87 (1H, m), 1.42 (9H, s).	441	439	光学活性体 (S)
166		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, d, J = 2.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.30 (1H, td, J = 9.0, 2.3 Hz), 5.17 (1H, s), 4.63-4.37 (1H, m), 4.15-4.06 (0.5H, m), 4.00-3.84 (1H, m), 3.79-3.64 (1.5H, m), 3.46-3.34 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.24-1.94 (1.5H, m), 1.92-1.79 (0.5H, m), 1.86-1.25 (6H, m).	427	425	光学活性体 (R)
167		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.87 (1H, dd, J = 11.9, 5.7 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.9, 2.1 Hz), 4.63-4.43 (2H, m), 4.06-3.97 (2H, m), 3.75-3.62 (1H, m), 3.59-3.40 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.28-1.89 (2H, m).	399	397	光学活性体 (S)
168		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.61 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.0, 5.3 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 9.0, 9.0, 2.3 Hz), 4.10-3.62 (3H, m), 2.93-2.81 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.00-1.89 (1H, m), 1.63-1.72 (1H, m), 1.62-1.50 (1H, m), 1.49-1.29 (2H, m), 1.40 (9H, s).	455	453	光学活性体 (R)

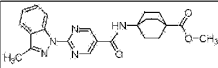
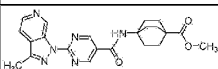
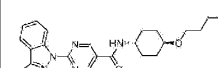
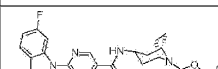
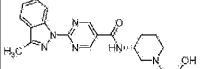
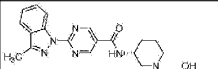
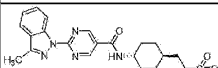
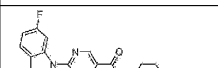
[1084]

[表1-22]

実施例番号	構造式	1H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
169		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.23 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.9, 5.4 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.1 Hz), 3.86-3.74 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.34-3.22 (1H, m), 3.18-3.09 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.09-1.99 (2H, m), 1.98-1.84 (4H, m), 1.47-1.21 (4H, m).	490	488	
170		1H NMR (DMSO-D6) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.86-3.76 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.45 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, br m), 1.78-1.69 (2H, br m), 1.50-1.38 (2H, m), 1.33 (6H, s), 1.21-1.11 (2H, m).	436	434	
171		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.33 (2H, br s), 3.82-3.70 (1H, m), 3.43 (2H, s), 3.29 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.74-1.64 (2H, br m), 1.61-1.43 (4H, br m), 1.28-1.15 (2H, m).	396	394	
172		1H NMR (DMSO-D6) δ: 9.31 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78-7.73 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.55-7.50 (1H, m), 3.80 (1H, t, J = 11.9, 3.9 Hz), 3.18-3.11 (2H, m), 2.96 (3H, s), 1.98-1.90 (2H, br m), 1.86-1.78 (2H, br m), 1.67-1.58 (2H, m), 1.43-1.30 (3H, br m), 1.15-1.02 (2H, br m).	478	476	
173		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.99 (1H, s), 9.28 (2H, s), 8.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.83-3.70 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.22 (2H, s), 2.04-1.93 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m), 1.39-1.07 (5H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.95 (6H, s).	465	463	
174		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.24 (2H, s), 8.70 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 8.64 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.3 Hz), 4.60-4.50 (1H, m), 4.38-4.30 (0.5H, m), 4.19-4.04 (2H, m), 4.00-3.80 (1.5H, m), 3.77-3.69 (0.5H, m), 3.63-3.54 (0.5H, m), 3.12-2.93 (1.5H, m), 2.80-2.71 (0.5H, m), 2.62 (3H, s), 2.04-1.93 (1H, m), 1.87-1.75 (1H, m), 1.73-1.61 (2H, m).	413	411	光学活性体 (R)
175		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.24 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.4 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.3 Hz), 5.39 (1H, s), 5.02-4.07 (2H, m), 3.95-3.81 (1H, m), 3.17-2.58 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.05-1.94 (1H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.68-1.56 (1H, m), 1.53-1.42 (1H, m), 1.41-1.30 (6H, m).	441	439	光学活性体 (R)
176		1H NMR (DMSO-D6) δ: 9.17 (2H, s), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 8.10 (1H, br s), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 5.4 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 2.1 Hz), 3.59 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.08-1.96 (6H, m), 1.89-1.80 (6H, m).	438	436	

[1085]

[表1-23]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
177		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.16 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, or s), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 7.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.9, 7.4 Hz), 3.59 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.05-1.95 (6H, m), 1.89-1.80 (6H, m).	420	418	
178		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.98 (1H, s), 9.22 (2H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.13 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J = 5.3, 1.2 Hz), 3.59 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.07-1.96 (6H, m), 1.90-1.80 (6H, m).	421	419	
179		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.9, 7.5 Hz), 3.87-3.74 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.30-3.22 (1H, m), 3.14 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.99 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.08-1.98 (2H, m), 1.97-1.85 (4H, m), 1.49-1.20 (4H, m).	472	470	
180		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.1 Hz), 4.49-4.34 (1H, m), 4.18-4.07 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.62-1.53 (8H, m), 1.47 (9H, s).	481	479	エキソ体
181		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24-9.22 (2H, m), 8.70-8.59 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.59-4.50 (1H, m), 4.36-3.57 (5H, m), 3.11-2.72 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.02-1.85 (1H, m), 1.83-1.76 (1H, m), 1.73-1.40 (2H, m).	395	393	光学活性体 (R)
182		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.39 (1H, s), 4.90-4.15 (2H, br m), 3.95-3.83 (1H, m), 3.13-2.69 (2H, br m), 2.62 (3H, s), 2.04-1.95 (1H, m), 1.82-1.72 (1H, m), 1.68-1.28 (8H, m).	423	421	光学活性体 (R)
183		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.84-3.74 (1H, m), 3.17-3.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.62 (3H, s), 1.97-1.90 (2H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.67-1.58 (2H, m), 1.43-1.30 (2H, m), 1.15-1.01 (2H, m).	442	440	
184		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.43-8.38 (1H, m), 7.97-7.92 (1H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.18-3.10 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.61 (3H, s), 1.97-1.89 (2H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.43-1.30 (3H, m), 1.15-1.01 (2H, m).	460	458	

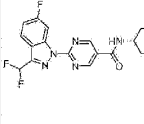
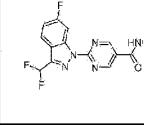
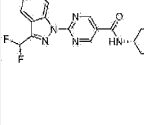
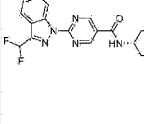
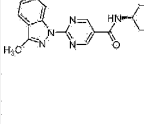
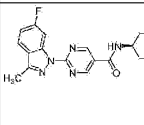
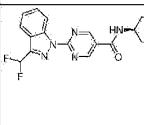
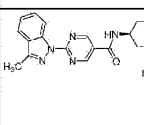
[1086]

[表1-24]

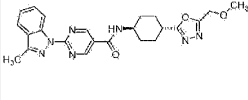
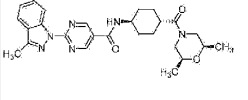
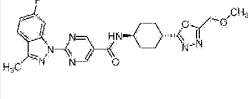
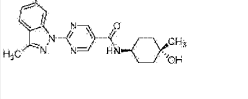
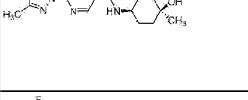
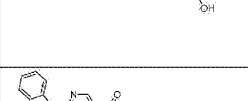
実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
185		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.12 (1H, s), 9.35 (2H, s), 8.65-8.62 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.64 (1H, t, J = 53.0 Hz), 4.58 (1H, s), 3.83-3.71 (1H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 1.90-1.88 (4H, m), 1.44-1.23 (4H, m).	389	387	
186		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.77-7.74 (1H, m), 7.51-7.44 (1H, m), 3.84-3.75 (1H, m), 3.47 (2H, s, J = 7.0 Hz), 3.27-3.21 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.04-1.91 (4H, m), 1.44-1.20 (4H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz).	416	414	
187		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.77-7.74 (1H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 3.82-3.74 (1H, m), 3.16-3.12 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.94-1.79 (4H, m), 1.65-1.59 (2H, m), 1.39-1.31 (3H, m), 1.12-1.03 (2H, m).	478	476	
188		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.17 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.60 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.07 (2H, s), 2.95 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.01-1.97 (6H, m), 1.82-1.78 (6H, m).	454	452	
189		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (2H, s), 8.39 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 8.06 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.3 Hz), 3.07 (2H, s), 2.95 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.01-1.97 (6H, m), 1.82-1.78 (6H, m).	472	470	
190		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.57 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.90 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.05 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 1.98-1.94 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.36-1.27 (2H, m), 1.24-1.09 (3H, m), 1.06 (6H, s).	410	408	
191		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.61 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.54-8.50 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 8.7, 5.2 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.6 Hz), 7.46-7.41 (1H, m), 4.58 (1H, s, J = 4.6 Hz), 3.81-3.73 (1H, m), 3.47-3.40 (1H, m), 1.90-1.88 (4H, m), 1.45-1.33 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m).	406	404	
192		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.31 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.54-8.50 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 8.6, 5.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 4.05 (1H, s), 3.90-3.70 (1H, m), 1.99-1.95 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.37-1.36 (5H, m), 1.06 (6H, s).	448	446	

[1087]

[表1-25]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
193		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.54-8.50 (1H, m), 8.06-8.02 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 4.54 (1H, t, J = 5.1 Hz), 3.84-3.77 (1H, m), 3.49-3.40 (4H, m), 3.31-3.24 (1H, m), 2.07-2.02 (2H, m), 1.96-1.91 (2H, m), 1.45-1.36 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	450	448	
194		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.54-8.51 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.45-7.41 (1H, m), 4.21 (1H, s), 3.86-3.76 (1H, m), 3.19 (2H, s), 3.31-3.22 (1H, m), 2.06-2.01 (2H, m), 1.96-1.91 (2H, m), 1.45-1.23 (4H, m), 1.07 (6H, s).	478	476	
195		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, t, J = 63.9 Hz), 7.51 (2H, t, J = 8.1 Hz), 4.57-4.51 (1H, m), 4.35-3.56 (4H, m), 3.10-2.63 (2H, m), 1.09-1.43 (4H, m).	431	429	
196		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, t, J = 53.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.1 Hz), 5.38 (1H, s), 3.94-3.81 (1H, m), 3.02-2.28 (4H, m), 2.00-1.97 (1H, m), 1.77-1.48 (3H, m), 1.36 (3H, s), 1.33 (3H, s).	459	457	
197		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.61-3.41 (8H, br m), 2.62 (3H, s), 2.61-2.53 (1H, br m), 2.00-1.92 (2H, br m), 1.80-1.72 (2H, br m), 1.56-1.37 (4H, m).	449	447	
198		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 7.29 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.84-3.72 (1H, m), 3.62-3.41 (8H, br m), 2.61 (3H, s), 2.60-2.54 (1H, br m), 1.99-1.91 (2H, br m), 1.80-1.72 (2H, br m), 1.56-1.37 (4H, m).	467	465	
199		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.31 (2H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.3 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.83-3.74 (1H, m), 3.61-3.41 (8H, br m), 2.63-2.54 (1H, m), 2.01-1.92 (2H, br m), 1.81-1.72 (2H, br m), 1.56-1.38 (4H, m).	485	483	
200		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.59-8.53 (1H, br m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.97 (0.4H, t, J = 5.5 Hz), 4.74 (0.6H, t, J = 5.5 Hz), 3.98-3.91 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 3.53-3.45 (2H, br m), 3.40-3.28 (1H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.55-2.52 (0.4H, m), 2.42-2.32 (0.6H, m), 2.00-1.83 (12H, br m).	463	461	光学活性体 (S)

[表1-26]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
201		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.63 (2H, s), 3.92-3.85 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.00 (1H, tt, J = 11.7, 3.5 Hz), 2.63 (3H, s), 2.21-2.13 (2H, br m), 2.08-2.01 (2H, br m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	448	446	
202		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.27 (3H, d, J = 12.9 Hz), 3.87 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.82-3.71 (1H, br m), 3.59-3.36 (2H, br m), 2.76-2.67 (1H, m), 2.66-2.56 (4H, br m), 2.25-2.15 (1H, br m), 2.00-1.91 (2H, br m), 1.79-1.69 (2H, br m), 1.57-1.39 (4H, br m), 1.13 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz).	477	475	
203		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.63 (2H, s), 3.94-3.84 (1H, br m), 3.35 (3H, s), 3.05-2.96 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.21-2.13 (2H, br m), 2.09-2.01 (2H, br m), 1.60-1.72 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	466	464	
204		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.43-8.39 (1H, m), 7.97-7.92 (1H, m), 7.33-7.26 (1H, m), 4.30 (1H, s), 3.91-3.81 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.87-1.78 (2H, m), 1.67-1.59 (2H, m), 1.54-1.42 (4H, m), 1.17 (3H, s).	384	382	
205		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57 (1H, t, J = 63.3 Hz), 7.52 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.42-4.19 (1H, m), 3.92-3.82 (1H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.67-1.59 (2H, m), 1.55-1.42 (4H, m), 1.18 (3H, s).	402	400	
206		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.2, 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 6.6, 5.4 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 4.09 (1H, s), 3.82-3.73 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.83-1.71 (2H, m), 1.66-1.57 (4H, m), 1.43-1.34 (2H, m), 1.13 (3H, s).	384	382	
207		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98-8.96 (1H, m), 8.49-8.44 (1H, m), 8.42-8.34 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.27-7.23 (1H, m), 4.54 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.83-3.75 (1H, m), 3.52-3.42 (4H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.07-2.00 (2H, m), 1.95-1.86 (2H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 1.31-1.20 (2H, m).	413	411	
208		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25-9.21 (2.0H, m), 8.68-8.60 (2.0H, m), 7.89 (1.0H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1.0H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (1.0H, t, J = 7.5 Hz), 4.66 (1.0H, d, J = 7.5 Hz), 4.46-4.39 (0.5H, m), 4.13-4.06 (0.5H, m), 4.04-3.98 (0.5H, m), 3.92-3.78 (1.5H, m), 3.16-3.03 (1.0H, m), 2.92-2.84 (0.5H, m), 2.78-2.68 (0.5H, m), 2.62 (3.0H, s), 2.48-2.45 (2.0H, m), 2.04-1.94 (1.0H, m), 1.83-1.74 (1.0H, m), 1.72-1.34 (1.0H, m), 1.22-1.14 (6.0H, m).	437	435	光学活性体 (R)

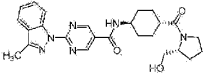
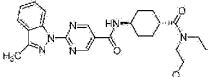
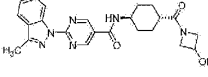
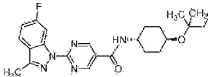
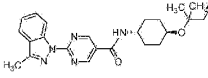
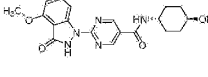
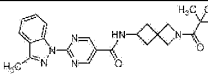
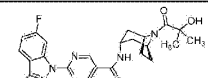
[1089]

[表1-27]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
209		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.27-9.21 (2H, m), 8.69-8.60 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.45-3.75 (3H, m), 3.10-2.98 (1H, m), 2.83-2.65 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.32-1.96 (4H, m), 1.79-1.41 (3H, m), 0.97-0.86 (6H, m).	421	419	光学活性体 (R)
210		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25-9.20 (2H, m), 8.72-8.61 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.37-3.51 (5H, m), 3.32-3.26 (3H, m), 3.11-2.67 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.03-1.94 (1H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.71-1.38 (2H, m).	409	407	光学活性体 (R)
211		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.74 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.1 Hz), 3.39-3.32 (2H, m), 2.61 (3H, s), 1.79-1.59 (5H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.41-1.30 (1H, m), 1.28-1.12 (3H, m), 0.97-0.88 (2H, m).	382	380	
212		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.99-7.90 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.65 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.60-4.51 (1H, m), 4.50-4.40 (1H, m), 4.32-4.23 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J = 13.0, 5.5 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 15.3, 5.5 Hz), 2.61 (3H, s), 2.12-1.56 (8H, m).	439	437	エキソ体
213		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.9, 5.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 5.25 (1H, br s), 5.19-5.03 (1H, m), 4.69-4.53 (1H, m), 4.52-4.36 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.10-1.57 (8H, m), 1.34 (6H, s).	467	465	エキソ体
214		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.98 (1H, s), 9.27 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.73 (1H, t, J = 76.5 Hz), 4.15-4.02 (1H, m), 3.92-3.76 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.11-1.87 (4H, m), 1.62-1.38 (4H, m).	403	401	
215		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.99 (1H, s), 9.28 (2H, s), 8.64 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.48-4.35 (1H, m), 3.93-3.79 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.17-1.91 (4H, m), 1.73-1.43 (4H, m).	421	419	
216		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.90 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.9, 7.5 Hz), 4.38-4.25 (1H, m), 3.94 (2H, s), 3.82 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.60-2.52 (2H, m), 2.32-2.23 (2H, m), 1.38 (9H, s).	449	447	

[1090]

[表1-29]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
225		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.59-8.53 (1H, br m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.97 (OH, t, J = 5.5 Hz), 4.74 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.98-3.91 (1H, m), 3.83-3.73 (1H, m), 3.53-3.45 (2H, s, m), 3.40-3.28 (1H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.55-2.52 (OH, m), 2.42-2.32 (1H, m), 2.00-1.33 (12H, br m).	463	461	光学活性体 (R)
226		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66-7.60 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.84-3.73 (1H, br m), 3.55 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.50-3.35 (6H, br m), 3.28 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.65-2.56 (4H, br m), 1.99-1.91 (2H, br m), 1.76-1.69 (2H, br m), 1.54-1.37 (4H, m).	495	493	
227		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.69 (1H, br s), 4.44 (1H, br s), 4.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.01 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 9.0, 3.7 Hz), 3.82-3.70 (1H, br m), 3.56 (1H, dd, J = 9.2, 3.5 Hz), 2.62 (3H, s), 2.22-2.13 (1H, br m), 2.01-1.90 (2H, s, m), 1.81-1.68 (2H, br m), 1.50-1.32 (4H, s, m).	435	433	
228		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.3 Hz), 4.53 (1H, br s), 3.80-3.68 (1H, m), 3.66-3.46 (1H, m), 3.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 2.61 (3H, s), 1.94-1.77 (4H, m), 1.49-1.22 (4H, m), 1.09 (6H, s).	442	440	
229		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 4.53 (1H, br s), 3.82-3.67 (1H, m), 3.58-3.45 (1H, m), 3.22 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.97-1.76 (4H, m), 1.51-1.22 (4H, m), 1.09 (6H, s).	424	422	
230		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.02 (2H, br s), 8.35 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.57 (1H, br s), 3.84 (3H, s), 3.79-3.66 (1H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 1.94-1.78 (4H, m), 1.52-1.16 (4H, m).	384	382	
231		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.92 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 7.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 5.02 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.47 (1H, s), 4.40-4.27 (1H, m), 4.35 (1H, s), 3.94 (1H, s), 3.83 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.60-2.52 (2H, m), 2.35-2.23 (2H, m), 1.23 (6H, s).	435	433	
232		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (2H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 10.2, 2.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.1 Hz), 5.27 (1H, s, s), 5.08-4.94 (1H, m), 4.62-4.48 (1H, m), 4.09-3.97 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.35-1.70 (8H, m), 1.41-1.23 (6H, m).	467	465	エンド体

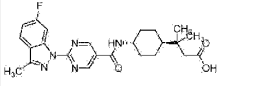
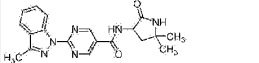
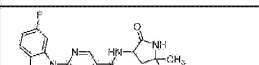
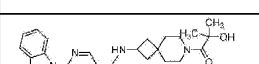
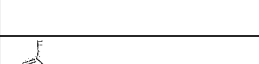
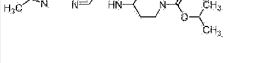
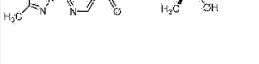
[1092]

[表1-30]

実施例番号	構造式	1H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
233		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.24 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.5, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.2 Hz), 4.43-4.32 (1H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 4.03-3.93 (1H, m), 3.25-3.13 (1H, m), 2.97-2.86 (1H, m), 2.80-2.69 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.99-1.83 (2H, m), 1.56-1.32 (2H, m), 1.07-0.86 (6H, m).	425	423	
234		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.23 (2H, s), 8.91 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, ddd, J = 8.6, 7.4, 1.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 7.4 Hz), 4.51-4.39 (1H, m), 3.33-3.27 (2H, m), 3.26-3.19 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.30-2.21 (2H, m), 1.91-1.83 (2H, m), 1.55 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.49 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.39 (9H, s).	477	475	
235		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.22 (2H, s), 8.73 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.16 (1H, s), 4.39-4.26 (1H, m), 3.99-3.66 (2H, m), 3.57-3.38 (2H, m), 2.71 (2/2 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.36-2.14 (2H, m), 1.52-1.37 (2H, m), 1.31 (6H, s).	449	447	シス体
236		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.20 (2H, s), 8.86 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 7.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.6, 7.4 Hz), 5.22 (1H, s), 4.43-4.32 (1H, m), 3.86-3.77 (1H, m), 3.72-3.60 (1H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.34-3.27 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.60-1.90 (1H, m), 1.84-1.74 (1H, m), 1.28 (6H, s).	421	419	トランス体
237		1H NMR (DMSO-D6) δ: 9.31 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, t, J = 53.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.40-3.76 (3H, m), 3.08-2.82 (2H, m), 2.20-1.95 (3H, m), 1.78-1.37 (4H, m), 0.91-0.85 (6H, m).	457	455	
238		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.17 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.75-7.72 (1H, m), 7.49-7.42 (1H, m), 4.53 (1H, s), 2.56 (3H, s), 2.19-2.17 (2H, br m), 2.01-1.92 (6H, m), 1.60-1.45 (6H, m).	440	438	
239		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.21 (2H, s), 8.97 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.75-7.72 (1H, m), 7.49-7.43 (1H, m), 4.61 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.80-3.70 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.97-1.96 (3H, m), 1.61-1.58 (2H, m), 1.37-1.14 (4H, m).	454	452	
240		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.25 (2H, s), 8.97 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.2, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.9, 2.2 Hz), 4.50-4.45 (1H, m), 4.32 (1H, s), 4.19-4.14 (1H, m), 3.07 (2H, s), 2.61 (3H, s), 2.32-2.29 (4H, m), 1.10 (6H, s).	414	412	

[1093]

[表1-31]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
241		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.27-9.26 (2H, m), 8.83-8.73 (1H, br m), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.31-7.26 (1H, m), 3.75-3.66 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.94-1.90 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.85 (2H, s), 1.88-1.81 (1H, m), 1.36-1.27 (2H, m), 1.11-1.02 (2H, m), 0.91 (6H, s).	454	452	
242		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 9.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.81-4.74 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.31 (1H, dd, J = 12.1, 8.8 Hz), 1.88 (1H, dd, J = 12.1, 10.9 Hz), 1.29 (3H, s), 1.25 (3H, s).	365	363	アゾミド
243		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 9.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 8.11 (1H, br s), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 4.81-4.74 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.31 (1H, dd, J = 12.3, 8.8 Hz), 1.88 (1H, dd, J = 12.3, 10.9 Hz), 1.29 (3H, s), 1.25 (3H, s).	383	381	アゾミド
244		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.92 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 8.6, 7.5, 1.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 5.33 (1H, s), 4.54-4.40 (1H, m), 3.97-3.36 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.32-2.23 (2H, m), 1.94-1.86 (2H, m), 1.88-1.79 (4H, m), 1.31 (6H, s).	463	461	
245		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.3 Hz), 4.11-3.88 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.09-2.87 (2H, m), 2.61 (3H, s), 1.92-1.81 (2H, m), 1.54-1.39 (2H, m).	413	411	
246		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 5.4 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 2.3 Hz), 4.83-4.74 (1H, m), 4.10-3.89 (3H, m), 3.05-2.84 (2H, m), 2.61 (3H, s), 1.94-1.81 (2H, m), 1.54-1.38 (2H, m), 1.20 (6H, d, J = 6.2 Hz).	441	439	
247		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 4.49 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.82-3.74 (1H, m), 3.42-3.32 (3H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.03-1.87 (4H, br m), 1.46-1.33 (2H, br m), 1.33-1.21 (2H, br m), 1.04 (3H, d, J = 6.2 Hz).	410	408	光学活性体 (R)
248		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.2 Hz), 4.49 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.81-3.74 (1H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.42-3.30 (2H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.03-1.88 (4H, br m), 1.46-1.20 (4H, br m), 1.04 (3H, d, J = 6.0 Hz).	428	426	光学活性体 (R)

[表1-32]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
249		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78-7.73 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.55-7.50 (1H, m), 7.50 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.85-3.73 (1H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.42-3.32 (2H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 2.03-1.89 (2H, br m), 1.47-1.34 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.0 Hz).	446	444	光学活性体 (R)
250		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.61 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 7.25 (1H, br s), 6.72 (1H, br s), 3.80-3.73 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.97 (2H, d, J = 6.9 Hz), 1.93-1.89 (2H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.69-1.62 (1H, m), 1.40-1.32 (2H, m), 1.10-1.01 (2H, m).	393	391	
251		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.61-8.55 (1H, br m), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.2 Hz), 4.97 (0.4H, t, J = 5.7 Hz), 4.74 (0.6H, t, J = 5.7 Hz), 3.99-3.91 (1H, m), 3.83-3.72 (1H, m), 3.54-3.45 (2H, m), 3.39-3.31 (1H, m), 3.28-3.19 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.55-2.52 (0.4H, br m), 2.42-2.33 (0.6H, br m), 2.00-1.35 (12H, br m).	481	479	光学活性体 (R)
252		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68-8.63 (1H, br m), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78-7.72 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.97 (0.4H, t, J = 5.7 Hz), 4.74 (0.6H, t, J = 5.7 Hz), 3.99-3.91 (1H, m), 3.85-3.73 (1H, m), 3.53-3.45 (2H, m), 3.38-3.32 (1H, m), 3.27-3.26 (1H, m), 2.58-2.51 (0.4H, br m), 2.42-2.32 (0.6H, br m), 2.01-1.37 (12H, br m).	499	497	光学活性体 (R)
253		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, t, J = 15.7 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 7.19 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 3.79-3.69 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.99-1.94 (2H, m), 1.98 (2H, s), 1.98-1.95 (2H, m), 1.36-1.19 (3H, m), 1.19-1.06 (2H, m), 0.94 (6H, s).	453	451	
254		¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 9.32 (2H, s), 8.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 10.2, 2.3 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.46-7.41 (1H, m), 5.40 (1H, s), 4.90-4.25 (2H, br m), 4.16-4.06 (1H, m), 3.31-3.06 (2H, br m), 1.92-1.90 (2H, m), 1.57-1.42 (2H, m), 1.34 (6H, s).	477	475	
255		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (1H, br s), 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.01-7.99 (1H, m), 7.77-7.73 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.54-7.50 (1H, m), 4.21 (1H, s), 1.97 (6H, s), 1.09 (6H, s).	414	412	
256		¹ H NMR (DMSO D ₆) δ: 9.99 (1H, s), 9.28 (2H, s), 8.53 (1H, br s), 8.53 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.81-3.69 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.10 (2H, s), 2.02-1.92 (2H, m), 1.87-1.76 (2H, m), 1.41-1.26 (3H, m), 1.21-1.09 (2H, m), 0.97 (6H, s).	437	435	

[1095]

[表1-33]

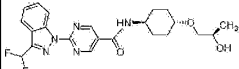
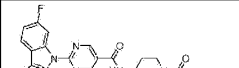
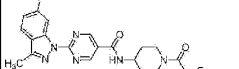
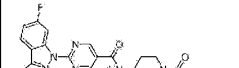
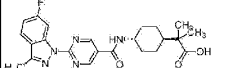
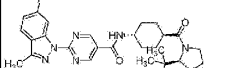
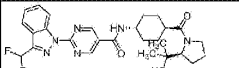
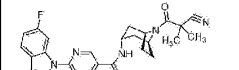
実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
257		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 7.5 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 4.23 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.16-4.07 (1H, m), 4.07-3.96 (1H, m), 3.87-3.28 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.27-2.14 (2H, m), 2.02-1.87 (3H, m), 1.85-1.69 (2H, m), 1.56-1.30 (4H, m), 1.10 (3H, s), 0.97 (3H, s).	477	475	光学活性体 (S)
258		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.77-8.73 (1H, m), 8.43-8.38 (1H, m), 7.97-7.92 (1H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.37-3.29 (3H, m), 2.61 (3H, s), 1.86-1.71 (4H, m), 1.48-1.42 (2H, m), 1.31-1.22 (1H, m), 1.19-1.07 (2H, m), 1.00-0.88 (2H, m).	398	396	
259		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.28 (2H, s), 9.10-9.08 (1H, m), 8.44-8.39 (1H, m), 7.97-7.92 (1H, m), 7.33-7.27 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.83 (2H, t, J = 15.4, 5.3 Hz), 3.39-3.32 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.94-1.82 (5H, m), 1.29-1.10 (4H, m).	434	432	
260		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.41 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.97-7.93 (1H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 4.53 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.30-4.26 (2H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 3.44-3.43 (2H, m), 3.00-2.94 (2H, m), 2.61 (3H, s), 1.92-1.89 (2H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.18 (6H, s).	455	453	
261		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.97-7.93 (1H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 4.32-4.29 (1H, m), 4.17-4.04 (3H, m), 3.83-3.80 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.17-3.09 (1H, m), 2.83-2.76 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.94-1.89 (2H, m), 1.57-1.36 (2H, m).	427	425	
262		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.42-8.39 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 4.8 Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 4.34-4.11 (3H, m), 3.25-2.67 (2H, m), 2.61 (3H, s), 1.99-1.96 (2H, m), 1.67-1.55 (2H, m), 1.55 (6H, s).	450	448	
263		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.97-7.93 (1H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 4.72-4.11 (3H, m), 3.17 (3H, s), 3.16-3.14 (1H, m), 2.74-2.72 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.94-1.92 (2H, m), 1.62-1.36 (2H, m), 1.35 (6H, s).	455	453	
264		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.57 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 4.34-4.22 (0.6H, m), 3.90-3.76 (1H, m), 3.67-3.56 (0.4H, m), 2.63 (1.8H, s), 2.70 (1.2H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (1.2H, s), 2.03-1.92 (2H, m), 1.98 (1.8H, s), 1.82-1.38 (6H, m).	407	405	

[表1-34]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
265		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 5.59 (1H, or s), 4.00 (1H, t, J = 6.5 Hz), 3.85-3.72 (2H, m), 3.50-3.20 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.05-1.83 (5H, m), 1.82-1.62 (3H, m), 1.57-1.33 (4H, m), 1.03 (3H, s), 0.98 (3H, s).	491	489	光学活性体 (S)
266		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.16 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 7.5 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 3.87 (1H, br s), 2.62 (3H, s), 1.92 (5H, t, J = 7.8 Hz), 1.57 (6H, t, J = 7.8 Hz), 1.01 (6H, s).	420	418	
267		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.98 (1H, s), 9.22 (2H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.05 (1H, or s), 7.94 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.97 (1H, or s), 2.66 (3H, s), 1.93 (6H, t, J = 7.8 Hz), 1.57 (6H, t, J = 7.8 Hz), 1.01 (6H, s).	421	419	
268		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 5.59 (1H, or s), 4.00 (1H, t, J = 6.5 Hz), 3.85-3.72 (2H, m), 3.50-3.20 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.05-1.83 (5H, m), 1.82-1.62 (3H, m), 1.57-1.33 (4H, m), 1.03 (3H, s), 0.98 (3H, s).	491	489	光学活性体 (R)
269		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.16 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00 (1H, br s), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.1, 7.3 Hz), 3.49 (1H, br s), 3.05 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.96 (6H, t, J = 8.1 Hz), 1.46 (6H, t, J = 8.1 Hz).	392	390	
270		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.74 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.8, 2.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.78 (1H, s), 3.38-3.33 (2H, m), 3.13 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.61 (3H, s), 1.57-1.21 (11H, m).	428	426	
271		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.49 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.95-3.75 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 3.29-3.19 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.08-2.00 (2H, br m), 1.97-1.89 (2H, br m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.0 Hz).	410	408	光学活性体 (R)
272		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.9, 2.3 Hz), 4.49 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.85-3.74 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.35-3.30 (1H, m), 3.29-3.18 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.07-2.00 (2H, br m), 1.96-1.88 (2H, or m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.32-1.20 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.2 Hz).	428	426	光学活性体 (R)

[1097]

[表1-35]

実施例番号	構造式	1H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
273		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.49 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.86-3.75 (1H, m), 3.74-3.63 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 3.28-3.19 (2H, m), 2.08-2.00 (2H, br m), 1.98-1.89 (2H, br m), 1.46-1.35 (2H, m), 1.33-1.22 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.2 Hz).	446	444	光学活性/α _D ²⁰ (R)
274		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.29 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.31-7.25 (1H, m), 4.31-4.28 (2H, m), 4.18-4.08 (1H, m), 3.27-3.13 (1H, m), 2.96-2.76 (1H, m), 2.80 (3H, s), 1.94-1.92 (2H, m), 1.55 (6H, d, J = 22.0 Hz), 1.52-1.41 (2H, m).	443	441	
275		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.25 (2H, s), 8.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.38 (1H, td, J = 8.8, 2.3 Hz), 4.25-4.15 (3H, m), 3.22-3.08 (2H, m), 2.61 (3H, s), 1.98-1.96 (2H, m), 1.59-1.46 (2H, m), 1.33-1.13 (4H, m).	441	439	
276		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.24 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 4.35-4.32 (1H, m), 4.12-4.03 (1H, m), 3.87-3.83 (1H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 2.78-2.72 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.94-1.85 (2H, m), 1.54-1.36 (2H, m).	397	395	
277		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 12.09 (1H, s), 9.23 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.9, 5.3 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.3 Hz), 3.79-3.70 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.99-1.95 (2H, m), 1.66-1.65 (2H, m), 1.58-1.51 (1H, m), 1.39-1.30 (2H, m), 1.21-1.09 (2H, m), 1.05 (6H, s).	440	438	
278		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.24 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 5.59 (1H, s), 4.01-3.98 (1H, m), 3.81-3.74 (2H, m), 3.43-3.36 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.57-2.45 (1H, m), 1.99-1.84 (5H, m), 1.66-1.61 (3H, m), 1.56-1.38 (4H, m), 1.13 (0.4H, s), 1.08 (0.4H, s), 1.03 (2.6H, s), 0.98 (2.6H, s).	509	507	光学活性/α _D ²⁰ (S)
279		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.31 (2H, s), 8.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.68 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.77-7.73 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.54-7.51 (1H, m), 5.59 (1H, s), 4.02-3.98 (1H, m), 3.82-3.75 (2H, m), 3.43-3.36 (1H, m), 2.57-2.46 (1H, m), 2.01-1.84 (5H, m), 1.80-1.66 (3H, m), 1.56-1.36 (4H, m), 1.13 (0.3H, s), 1.08 (0.3H, s), 1.03 (2.7H, s), 0.98 (2.7H, s).	527	525	光学活性/α _D ²⁰ (S)
280		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.19 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.0, 5.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz), 4.77-4.52 (2H, m), 4.11-3.99 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.38-1.77 (8H, m), 1.53 (6H, s).	476	474	エンド型

[1098]

[表1-36]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
281		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.27 (2H, s), 8.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.62 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 7.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 7.9 Hz), 4.78-4.53 (2H, m), 4.13-4.02 (1H, m), 2.43-1.79 (8H, m), 1.54 (6H, s).	494	492	エポド体
282		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.94 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.5, 8.5, 1.8 Hz), 5.33 (1H, s), 4.53-4.41 (1H, m), 3.00-3.36 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.27 (2H, t, J = 10.3 Hz), 1.89 (2H, t, J = 10.3 Hz), 1.67-1.44 (4H, m), 1.31 (6H, s).	481	479	
283		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 5.2 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 2.2 Hz), 4.53-4.41 (1H, m), 3.75-3.71 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.30 (2H, t, J = 10.1 Hz), 1.92 (2H, t, J = 10.1 Hz), 1.74-1.55 (4H, m), 1.52 (6H, s).	490	488	
284		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.5, 8.5, 2.2 Hz), 4.53-4.41 (2H, m), 3.55-3.37 (5H, m), 2.62 (3H, s), 2.27 (2H, t, J = 10.3 Hz), 1.89 (2H, t, J = 10.1 Hz), 1.63-1.48 (4H, m), 1.15 (6H, s).	495	493	
285		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (2H, s), 9.02 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 5.34 (1H, s), 4.55-4.41 (1H, m), 4.02-3.37 (4H, m), 2.29 (2H, t, J = 10.1 Hz), 1.90 (2H, t, J = 9.9 Hz), 1.69-1.44 (4H, m), 1.31 (6H, s).	499	497	
286		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (2H, s), 9.02 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 7.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 7.9 Hz), 4.54-4.40 (2H, m), 3.58-3.37 (5H, m), 2.28 (2H, t, J = 10.1 Hz), 1.90 (2H, t, J = 10.3 Hz), 1.59 (2H, t, J = 5.2 Hz), 1.53 (2H, t, J = 5.2 Hz), 1.15 (6H, s).	513	511	
287		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.5, 2.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.4 Hz), 4.17 (1H, s), 3.89-3.76 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.27-3.20 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.07-1.99 (2H, m), 1.96-1.88 (2H, m), 1.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.47-1.34 (2H, m), 1.32-1.19 (2H, m), 1.10 (6H, s).	456	454	
288		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.2 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.17 (1H, s), 3.85-3.76 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.28-3.20 (1H, m), 2.07-1.99 (2H, m), 1.96-1.90 (2H, m), 1.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.45-1.36 (2H, m), 1.32-1.21 (2H, m), 1.10 (6H, s).	474	472	

[表1-37]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
289		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.17 (2H, s), 8.39 (1H, dd, J = 10.5, 2.0 Hz), 8.01 (1H, br s), 7.94 (1H, dd, J = 8.9, 5.6 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 8.8, 8.9, 2.6 Hz), 7.36 (1H, br s), 3.85 (2H, s), 2.61 (3H, s), 1.95 (6H, t, J = 7.8 Hz), 1.46 (5H, t, J = 7.9 Hz).	410	408	
290		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.10 (1H, br s), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 9.0, 7.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 5.3, 4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 4.37 (1H, br s), 3.05 (2H, s), 1.96 (6H, t, J = 7.9 Hz), 1.46 (6H, t, J = 7.9 Hz).	428	426	
291		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 1.8 Hz), 4.64-4.51 (2H, m), 4.55 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.05-3.95 (1H, m), 3.43 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.61 (3H, s), 2.22-2.01 (4H, m), 1.96-1.80 (4H, m), 1.15 (6H, s).	481	479	エンドテ
292		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (2H, s), 9.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 5.3, 4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 4.54-4.43 (1H, m), 3.77-3.40 (4H, m), 2.32 (2H, t, J = 10.5 Hz), 1.93 (2H, t, J = 10.5 Hz), 1.75-1.57 (4H, m), 1.53 (5H, s).	508	506	
293		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.5, 2.1 Hz), 4.35-4.21 (1H, m), 4.17-4.03 (1H, m), 3.89-3.86 (1H, m), 3.77-3.61 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 2.86-2.81 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.83-1.89 (2H, m), 1.58-1.38 (2H, m).	465	463	
294		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.5, 2.1 Hz), 4.38-4.25 (1H, m), 4.15-4.00 (1H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.44-3.37 (2H, m), 3.23-3.16 (1H, m), 2.97-2.89 (1H, m), 2.78-2.72 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.96-1.86 (3H, m), 1.66-1.38 (5H, m).	467	465	
295		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.64 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.42-8.40 (1H, m), 7.97-7.93 (1H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 4.33-4.16 (3H, m), 3.79-3.63 (1H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 2.38-2.82 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.14-1.97 (6H, m), 1.51-1.42 (2H, m).	485	483	
296		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.5, 2.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz), 7.30 (1H, td, J = 8.8, 2.1 Hz), 4.75-4.64 (4H, m), 4.36-4.33 (1H, m), 4.29-4.04 (2H, m), 3.45-3.42 (1H, m), 3.10-3.04 (1H, m), 2.86-2.80 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.94-1.86 (2H, m), 1.46-1.38 (2H, m).	439	437	

[1100]

[表1-38]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
297		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.1, 2.9 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.5, 2.9 Hz), 4.34-4.30 (1H, m), 4.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 3.83-3.80 (1H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.84-2.88 (1H, m), 2.70-2.62 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.44-2.32 (2H, m), 1.95-1.84 (3H, m), 1.56-1.44 (3H, m).	455	453	
298		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (2H, s), 9.06 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.84-4.44 (1H, m), 4.33 (1H, br s), 4.20-4.14 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.34-2.30 (4H, m), 1.10 (6H, s).	432	430	
299		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.17 (1H, s), 3.85-3.74 (1H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.28-3.18 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.07-1.99 (2H, m), 1.97-1.88 (2H, m), 1.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.47-1.34 (2H, m), 1.32-1.19 (2H, m), 1.10 (6H, s).	438	436	
300		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.8, 2.2 Hz), 3.81-3.73 (1H, m), 3.34 (1H, br s), 2.61 (3H, s), 2.12-2.06 (1H, m), 1.97-1.93 (4H, m), 1.46-1.32 (4H, m).	398	396	
301		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.03 (1H, br s), 9.23 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.3 Hz), 3.82-3.73 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.14 (2H, d, J = 7.4 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.80-1.77 (2H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.42-1.32 (2H, m), 1.15-1.06 (2H, m).	412	410	
302		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.06 (1H, br s), 9.17 (2H, s), 8.39 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 8.08 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 5.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.8, 2.3 Hz), 2.61 (3H, s), 2.02-1.98 (6H, m), 1.84-1.80 (6H, m).	424	422	
303		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (2H, s), 8.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.49 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 3.29-3.19 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.08-2.00 (2H, br m), 1.97-1.89 (2H, br m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.0 Hz).	410	408	光学活性体 (S)
304		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 5.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 2.3 Hz), 4.49 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.85-3.74 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.35-3.30 (1H, m), 3.29-3.18 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.07-2.00 (2H, br m), 1.96-1.88 (2H, br m), 1.46-1.33 (2H, m), 1.32-1.20 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.2 Hz).	428	426	光学活性体 (S)

[表1-39]

実施例番号	構造式	1H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
305		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.30 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.49 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.86-3.75 (1H, m), 3.74-3.63 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 3.28-3.19 (2H, m), 2.08-2.00 (2H, br m), 1.98-1.89 (2H, br t), 1.46-1.35 (2H, m), 1.33-1.22 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.2 Hz).	446	444	光学活性体 (S)
306		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.20 (2H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.39-7.37 (1H, m), 4.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.80-3.73 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 3.39-3.31 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.97-1.89 (4H, m), 1.43-1.20 (4H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.2 Hz).	410	408	光学活性体 (S)
307		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.21 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 7.28 (1H, td, J = 6.8, 2.2 Hz), 4.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.40-3.30 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.01-1.89 (4H, m), 1.42-1.19 (4H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.0 Hz).	428	426	光学活性体 (S)
308		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.28 (2H, s), 8.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76-7.72 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 52.0 Hz), 7.52-7.50 (1H, m), 4.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.81-3.74 (1H, m), 3.53-3.48 (1H, m), 3.37-3.33 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 2.01-1.89 (4H, m), 1.43-1.19 (4H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.0 Hz).	446	444	光学活性体 (S)
309		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.25 (2H, s), 8.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 7.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 7.9 Hz), 5.27 (1H, s), 5.10-4.97 (1H, m), 4.61-4.49 (1H, m), 4.10-3.99 (1H, m), 2.35-1.72 (6H, m), 1.40-1.25 (6H, m).	485	483	エシド体
310		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.26 (2H, s), 8.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 8.6, 7.9, 2.0 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 4.63-4.51 (2H, m), 4.55 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.07-3.96 (1H, m), 3.43 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.23-2.02 (4H, m), 1.95-1.79 (4H, m), 1.78 (6H, s).	499	497	エンド体
311		1H NMR (DMSO-D6) δ: 9.21 (2H, s), 8.91 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 7.7 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 4.53-4.39 (1H, m), 3.76-3.36 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.30 (2H, t, J = 10.2 Hz), 1.92 (2H, t, J = 10.2 Hz), 1.75-1.56 (4H, m), 1.52 (6H, s).	472	470	
312		1H NMR (DMSO-D6) δ: 9.23 (2H, s), 8.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, ddd, J = 8.3, 7.9, 2.1 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 4.52-4.40 (1H, m), 4.48 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.55-3.47 (2H, m), 3.46-3.38 (2H, m), 3.10 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.62 (3H, s), 2.27 (2H, t, J = 10.3 Hz), 1.89 (2H, t, J = 10.3 Hz), 1.59 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.53 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.15 (6H, s).	477	475	

[1102]

[表1-40]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
313		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.23 (2H, s), 8.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 4.23 (0.5H, s), 4.07-3.78 (1.5H, m), 3.10 (1H, s), 2.78 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.11-1.58 (6H, m), 1.58-1.42 (2H, m), 1.34 (6H, s).	460	458	
314		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 8.5, 2.2 Hz), 4.23 (0.5H, s), 4.07-3.78 (1.5H, m), 3.10 (1H, s), 2.78 (2H, s), 2.61 (3H, s), 2.10-1.66 (6H, m), 1.65-1.41 (2H, m), 1.54 (6H, s).	478	476	
315		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.32 (2H, d, J = 0.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, t, J = 53.0 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.53 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.30-4.27 (2H, m), 4.15-4.06 (1H, m), 3.44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.08-2.94 (2H, m), 1.93-1.81 (2H, m), 1.49-1.45 (2H, m), 1.18 (6H, s).	473	471	
316		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.69-8.67 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66-7.61 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.38-4.30 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.58-2.50 (2H, m), 2.37-2.31 (2H, m), 2.15-2.13 (2H, m), 1.89-1.79 (2H, m).	350	348	
317		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, dt, J = 8.3, 0.9 Hz), 8.07-8.04 (2H, m), 8.03-7.97 (2H, m), 7.73-7.71 (1H, m), 7.50-7.46 (1H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 4.13 (3H, s), 3.83-3.76 (1H, m), 1.86-1.74 (2H, m), 1.64-1.61 (1H, m), 1.40-1.27 (4H, m), 1.18-1.14 (1H, m).	334	Not Detected	
318		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.13-8.08 (1H, m), 8.05-8.00 (2H, m), 7.94-7.88 (2H, m), 7.74-7.66 (2H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.39-7.24 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.10-4.02 (2H, m), 2.00-1.90 (6H, m), 2.50-2.40 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.68-1.57 (1H, m), 1.53-1.38 (6H, m), 1.22-1.15 (3H, m), 0.81-0.75 (3H, m).	474	472	光学活性体 (R)
319		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.29-8.23 (1H, m), 8.14-8.10 (1H, m), 8.08-8.03 (2H, m), 8.01-7.95 (2H, m), 7.75-7.70 (1H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.03 (1H, s), 3.79-3.66 (1H, m), 1.96-1.89 (4H, m), 1.40-1.26 (2H, m), 1.25-1.07 (3H, m), 1.05 (6H, s).	392	Not Detected	
320		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.98 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 8.05-8.00 (2H, m), 7.95-7.88 (2H, m), 7.75-7.67 (2H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 4.13 (3H, s), 2.43-2.36 (1H, m), 2.00-1.89 (6H, m), 1.80-1.72 (1H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.54-1.37 (6H, m), 0.82-0.77 (3H, m).	446	444	光学活性体 (R)

[1103]

[表1-41]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
321		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.04 (1H, br s), 8.18-8.08 (1H, m), 8.05-8.00 (2H, m), 7.93-7.89 (2H, m), 7.76-7.70 (2H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 4.13 (3H, s), 2.04-1.96 (6H, m), 1.85-1.77 (6H, m).	404	402	
322		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.15 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.98-7.89 (5H, m), 6.93 (1H, ddd, J = 9.2, 6.5, 0.9 Hz), 6.78-6.74 (1H, m), 3.83-3.74 (1H, m), 2.65 (3H, t, J = 15.0 Hz), 1.31-1.74 (4H, m), 1.64-1.80 (1H, m), 1.40-1.28 (4H, m), 1.19-1.09 (1H, m).	334	Not Detected	
323		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.28-8.22 (1H, m), 7.99-7.89 (4H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.51-7.43 (1H, m), 7.05-6.98 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.03 (1H, s), 3.79-3.86 (1H, m), 1.96-1.79 (4H, m), 1.40-1.25 (2H, m), 1.24-1.07 (3H, m), 1.05 (6H, s).	410	Not Detected	
324		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.67-8.63 (2H, m), 8.32-8.27 (1H, m), 8.12-8.08 (2H, m), 8.02-7.97 (2H, m), 7.36-7.33 (1H, m), 4.15 (3H, s), 3.85-3.73 (1H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.81-1.70 (2H, m), 1.68-1.57 (1H, m), 1.38-1.24 (4H, m), 1.21-1.09 (1H, m).	335	Not Detected	
325		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.69-8.66 (1H, m), 8.58-8.53 (2H, m), 8.26-8.21 (2H, m), 8.00-7.95 (2H, m), 7.53-7.47 (1H, m), 4.17 (3H, s), 3.95-3.73 (1H, m), 1.91-1.80 (2H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.68-1.58 (1H, m), 1.40-1.27 (4H, m), 1.22-1.08 (1H, m).	335	Not Detected	
326		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.31-8.25 (1H, m), 8.17-8.11 (1H, m), 8.06-8.01 (2H, m), 8.09-7.95 (2H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.13-7.11 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.84-3.74 (1H, m), 1.89-1.80 (2H, m), 1.79-1.69 (2H, m), 1.67-1.58 (1H, m), 1.40-1.28 (4H, m), 1.21-1.08 (1H, m).	352	Not Detected	
327		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.30-8.25 (1H, m), 8.06-8.02 (2H, m), 8.00-7.95 (2H, m), 7.92-7.88 (1H, m), 7.81-7.76 (1H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.84-3.74 (1H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.66-1.58 (1H, m), 1.39-1.28 (4H, m), 1.20-1.09 (1H, m).	352	Not Detected	
328		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.29-8.23 (1H, m), 7.98-7.89 (4H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.50-7.42 (1H, m), 7.05-6.98 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.85-3.72 (1H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 1.39-1.27 (4H, m), 1.21-1.08 (1H, m).	352	350	

[1104]

[表1-42]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
329		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.98 (1H, br s), 7.91-7.87 (4H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.50-7.42 (1H, m), 7.04-6.97 (1H, m), 4.14 (3H, s), 2.43-2.31 (1H, m), 1.98-1.89 (6H, m), 1.81-1.70 (1H, m), 1.66-1.54 (1H, m), 1.53-1.37 (6H, m), 0.81-0.76 (3H, m).	464	462	光学活性体 (R)
330		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.02 (1H, br s), 7.90-7.88 (4H, m), 7.76-7.74 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.50-7.42 (1H, m), 7.04-6.97 (1H, m), 4.14 (3H, s), 2.03-1.94 (6H, m), 1.84-1.76 (6H, m).	422	420	
331		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24-9.19 (1H, m), 8.58-8.53 (1H, m), 8.51-8.45 (1H, m), 8.19-8.12 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 4.17 (3H, s), 3.68-3.76 (1H, m), 1.88-1.79 (2H, m), 1.79-1.68 (2H, m), 1.66-1.56 (1H, m), 1.50-1.27 (4H, m), 1.25-1.11 (1H, m).	335	Not Detected	
332		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.96 (1H, br s), 8.03-7.96 (2H, m), 7.92-7.85 (3H, m), 7.81-7.76 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.14 (3H, s), 2.43-2.31 (1H, m), 1.98-1.90 (6H, m), 1.80-1.72 (1H, m), 1.64-1.55 (1H, m), 1.52-1.37 (6H, m), 0.81-0.77 (3H, m).	464	462	光学活性体 (R)
333		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.09-11.95 (1H, m), 8.03-7.99 (2H, m), 7.93-7.86 (3H, m), 7.81-7.73 (2H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.14 (3H, s), 2.03-1.95 (6H, m), 1.84-1.76 (6H, m).	422	420	
334		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.01 (1H, br s), 8.31-8.26 (1H, m), 8.06-8.02 (2H, m), 7.99-7.95 (2H, m), 7.92-7.88 (1H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.82-3.68 (1H, m), 2.15-2.11 (2H, m), 1.91-1.82 (2H, m), 1.82-1.73 (2H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.46-1.31 (2H, m), 1.16-1.00 (2H, m).	410	408	
335		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.98 (1H, br s), 8.30-8.24 (1H, m), 8.06-8.01 (2H, m), 8.00-7.95 (2H, m), 7.93-7.88 (1H, m), 7.81-7.76 (1H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.80-3.68 (1H, m), 2.35-2.27 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.94-1.86 (2H, m), 1.84-1.74 (1H, m), 1.73-1.65 (2H, m), 1.42-1.27 (2H, m), 1.25-1.06 (3H, m), 0.89-0.85 (3H, m).	438	436	光学活性体 (S)
336		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.12 (1H, br s), 8.57-8.51 (1H, m), 8.06-8.01 (2H, m), 7.99-7.94 (2H, m), 7.93-7.87 (1H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.14 (3H, s), 2.02-1.96 (6H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.69-1.60 (2H, m).	408	406	

[1105]

[表1-43]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
337		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.04 (1H, s), 8.12-8.08 (1H, m), 8.05-8.00 (2H, m), 7.94-7.89 (2H, m), 7.75-7.73 (2H, m), 7.49-7.43 (1H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 4.57-4.49 (2H, m), 2.04-1.95 (6H, m), 1.85-1.77 (6H, m), 1.49-1.42 (3H, m).	418	416	
338		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.31-8.26 (1H, m), 7.96-7.90 (2H, m), 7.75-7.68 (3H, m), 7.49-7.41 (1H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.85-3.72 (1H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 1.40-1.26 (4H, m), 1.22-1.09 (1H, m).	368	Not Detected	
339		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.32-8.25 (1H, m), 7.96-7.91 (2H, m), 7.67-7.61 (2H, m), 7.53-7.48 (1H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 6.95-6.92 (1H, m), 4.08 (3H, s), 3.88-3.74 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.56-1.58 (1H, m), 1.38-1.27 (4H, m), 1.20-1.09 (1H, m).	348	Not Detected	
340		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.28-8.22 (1H, m), 8.06-8.01 (2H, m), 8.00-7.94 (2H, m), 7.90-7.87 (1H, m), 7.63-7.59 (1H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 4.10 (3H, s), 3.85-3.79 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.90-1.79 (2H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.58-1.58 (1H, m), 1.39-1.26 (4H, m), 1.22-1.08 (1H, m).	348	Not Detected	
341		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.41-8.37 (1H, m), 8.21-7.90 (3H, m), 7.79-7.75 (1H, m), 7.74-7.68 (2H, m), 7.63-7.58 (1H, m), 7.48-7.42 (1H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 3.87-3.75 (1H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.80-1.71 (2H, m), 1.67-1.59 (1H, m), 1.41-1.25 (4H, m), 1.22-1.08 (1H, m).	370	Not Detected	
342		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.14-9.10 (1H, m), 8.61-8.56 (1H, m), 8.46-8.39 (1H, m), 8.30-8.25 (1H, m), 8.21-8.16 (1H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 7.33-7.27 (1H, m), 4.16 (3H, s), 3.85-3.74 (1H, m), 1.91-1.82 (2H, m), 1.81-1.70 (2H, m), 1.67-1.58 (1H, m), 1.39-1.26 (4H, m), 1.22-1.08 (1H, m).	335	Not Detected	
343		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17-8.15 (1H, m), 7.92-7.88 (1H, m), 7.79-7.75 (2H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 6.92 (1H, ddd, J = 9.2, 6.5, 0.9 Hz), 6.79-6.76 (1H, m), 3.83-3.74 (1H, m), 2.67 (3H, s), 1.86-1.73 (4H, m), 1.64-1.60 (1H, m), 1.38-1.23 (4H, m), 1.19-1.09 (1H, m).	352	Not Detected	
344		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.26 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11-8.09 (1H, m), 8.06-8.03 (2H, m), 8.00-7.97 (2H, m), 7.80-7.77 (1H, m), 7.47-7.43 (1H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 5.13-5.03 (1H, m), 3.85-3.75 (1H, m), 1.88-1.72 (4H, m), 1.55-1.60 (1H, m), 1.56 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.27 (4H, m), 1.20-1.10 (1H, m).	362	Not Detected	

[1106]

[表1-44]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
345		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12-8.09 (1H, m), 8.05-8.02 (2H, m), 7.99-7.96 (2H, m), 7.79-7.77 (1H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 3.87-3.76 (1H, m), 3.86-3.75 (1H, m), 1.87-1.72 (4H, m), 1.65-1.60 (1H, m), 1.40-1.27 (4H, m), 1.20-1.18 (4H, m), 1.20-1.13 (1H, m).	360	Not Detected	
346		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17-8.15 (1H, m), 7.92-7.88 (1H, m), 7.78-7.74 (2H, m), 7.62-7.58 (1H, m), 6.92 (1H, ddd, J = 9.4, 6.4, 0.9 Hz), 6.79-6.76 (1H, m), 3.78-3.68 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.31 (1H, dd, J = 15.0, 5.2 Hz), 1.99 (1H, dd, J = 15.0, 9.0 Hz), 1.91-1.88 (2H, m), 1.82-1.75 (1H, m), 1.70-1.67 (2H, m), 1.39-1.28 (2H, m), 1.23-1.05 (3H, m), 0.87 (3H, d, J = 7.2 Hz).	438	Not Detected	光学活性体 (S)
347		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.2, 2.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.17-8.13 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54-7.49 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.17 (3H, s), 3.83-3.73 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	351	Not Detected	
348		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, s), 4.16 (3H, s), 3.80-3.72 (1H, m), 3.42-3.40 (1H, m), 1.88-1.85 (4H, m), 1.39-1.26 (4H, m).	351	349	
349		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.17 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 1.99-1.84 (4H, m), 1.37-1.08 (5H, m), 1.03 (6H, d, J = 15.0 Hz).	393	391	
350		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.15 (2H, dd, J = 8.2, 5.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, s), 3.79-3.75 (1H, m), 3.43-3.40 (1H, m), 1.84 (4H, dd, J = 13.8, 10.8 Hz), 1.38 (4H, dq, J = 88.6, 11.3 Hz).	354	Not Detected	
351		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.47 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.19-8.13 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.79-3.71 (1H, m), 1.90-1.82 (4H, m), 1.47-1.10 (5H, m), 1.05 (6H, s).	396	Not Detected	
352		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (1H, s), 3.76-3.70 (1H, m), 1.94-1.85 (4H, m), 1.36-1.29 (2H, m), 1.20-1.12 (3H, m), 1.05 (6H, s).	396	394	

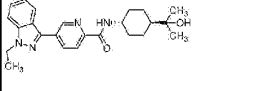
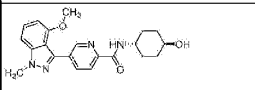
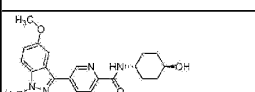
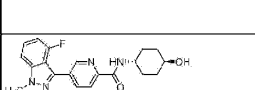
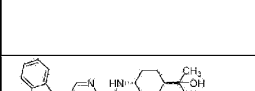
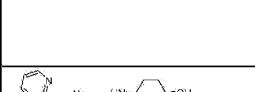
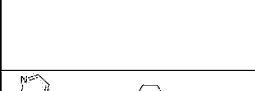
[1107]

[表1-45]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
353		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.26 (2H, s), 8.57-8.53 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53-7.49 (1H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.21 (3H, s), 3.81-3.72 (1H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 1.99-1.87 (4H, m), 1.7-1.5 (2H, m), 1.31-1.23 (2H, m).	352	350	
354		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.27 (2H, s), 8.59-8.54 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53-7.49 (1H, m), 7.37-7.33 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.05 (1H, s), 3.79-3.71 (1H, m), 1.99-1.95 (2H, m), 1.86-1.84 (2H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 1.24-1.08 (3H, m), 1.06 (6H, s).	394	392	
355		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.05-8.00 (2H, m), 7.09-6.99 (1H, m), 6.83-6.80 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.80-3.70 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.67 (3H, s), 1.88-1.80 (4H, m), 1.53-1.43 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	351	Not Detected	
356		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.03-8.01 (1H, m), 7.09-6.99 (1H, m), 6.83-6.80 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.77-3.68 (1H, m), 2.67 (3H, s), 1.91-1.82 (4H, m), 1.45-1.36 (2H, m), 1.24-1.03 (3H, m), 1.05 (6H, s).	393	Not Detected	
357		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.55-8.52 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.96-7.93 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 7.45-7.40 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.17 (3H, s), 3.81-3.73 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.55-1.44 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	369	Not Detected	
358		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.18-8.14 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 9.7, 2.1 Hz), 7.20-7.15 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.12 (3H, s), 3.81-3.73 (1H, m), 3.45-3.39 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.22-1.22 (2H, m).	369	Not Detected	
359		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.18 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-7.94 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 7.45-7.40 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.79-3.71 (1H, m), 1.92-1.83 (4H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 1.25-1.01 (3H, m), 1.05 (6H, s).	411	Not Detected	
360		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.15 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.58 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, s), 3.80-3.78 (1H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 1.88-1.78 (4H, m), 1.54-1.43 (2H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32-1.23 (2H, m).	365	363	

[1108]

[表1-46]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
361		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.16-8.14 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.57 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.04 (1H, s), 3.77-3.71 (1H, m), 1.91-1.81 (4H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47-1.38 (2H, m), 1.24-1.10 (3H, m), 1.05 (6H, s).	407	Not Detected	
362		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.10 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.81-3.74 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.56-1.45 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m).	381	Not Detected	
363		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.20 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.13 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.81-3.76 (1H, m), 3.45-3.39 (1H, m), 1.88-1.81 (4H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	381	Not Detected	
364		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.08 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53-7.47 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 11.6, 7.6 Hz), 4.56 (1H, br s), 4.18 (3H, s), 3.81-3.73 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 1.88-1.79 (4H, m), 1.56-1.45 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	369	Not Detected	
365		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.21 (1H, s), 8.55 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.17-8.14 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54-7.50 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.79-3.70 (1H, m), 1.92-1.83 (4H, m), 1.47-1.38 (2H, m), 1.24-1.05 (3H, m), 1.05 (6H, s).	393	Not Detected	
366		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.9, 4.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.83-3.70 (1H, m), 3.49-3.37 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.97-1.82 (4H, m), 1.47-1.17 (4H, m).	353	351	
367		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.24 (2H, s), 8.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.71 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6, 4.4 Hz), 4.57 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.83-3.65 (1H, m), 3.51-3.38 (1H, m), 2.66 (3H, s), 1.96-1.82 (4H, m), 1.47-1.19 (4H, m).	353	351	
368		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.29 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.23 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 5.8, 1.1 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.29 (3H, s), 3.83-3.73 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 1.88-1.81 (4H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.33-1.22 (2H, m).	352	Not Detected	

[1109]

[表1-47]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
369		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.27 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.35-7.26 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.33 (3H, s), 3.81-3.73 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.31-1.28 (2H, m).	370	368	
370		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.63-9.61 (1H, br m), 9.00-8.97 (1H, m), 8.71-8.69 (1H, br m), 8.48-8.46 (1H, m), 8.30-8.27 (1H, m), 8.20-8.17 (1H, m), 7.56-7.52 (1H, m), 4.58-4.55 (1H, m), 4.20 (3H, s), 3.82-3.73 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 1.90-1.78 (4H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m).	352	Not Detected	
371		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.22 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.63-8.60 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.21 (3H, s), 3.83-3.73 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 1.88-1.81 (4H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.33-1.23 (2H, m).	376	420	
372		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.26 (2H, s), 8.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 9.2, 4.4 Hz), 7.43 (1H, td, J = 9.1, 2.3 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.22 (3H, s), 3.82-3.72 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 1.90-1.87 (4H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m).	370	368	
373		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 8.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, td, J = 8.0, 4.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.0, 7.7 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.20 (3H, s), 3.80-3.72 (1H, m), 3.45-3.39 (1H, m), 1.90-1.87 (4H, m), 1.43-1.35 (2H, m), 1.31-1.22 (2H, m).	370	368	
374		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.25 (2H, s), 9.23 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.57 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.84-3.79 (1H, m), 3.33-3.21 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.93-1.84 (4H, m), 1.46-1.20 (4H, m).	353	351	
375		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 5.0, 1.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.88-1.80 (4H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m).	352	Not Detected	
376		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69-7.56 (1H, m), 6.86-6.82 (1H, m), 6.77-6.74 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.82-3.72 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 2.51 (3H, s), 1.88-1.79 (4H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	351	Not Detected	

[1110]

[表1-48]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
377		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 9.0, 6.2 Hz), 6.78-6.74 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.79-3.70 (1H, m), 2.51 (3H, s), 1.91-1.82 (4H, m), 1.47-1.38 (2H, m), 1.24-1.05 (3H, m), 1.05 (6H, s).	393	Not Detected	
378		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.57 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.79-3.71 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 1.89-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	385	383	
379		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.09 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.18 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.77-3.68 (1H, m), 1.97-1.84 (4H, m), 1.37-1.09 (5H, m), 1.06 (6H, s).	427	425	
380		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.27 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 7.43 (1H, td, J = 9.0, 2.5 Hz), 4.22 (3H, s), 4.05 (1H, s), 3.79-3.70 (1H, m), 1.99-1.94 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.37-1.28 (2H, m), 1.24-1.09 (3H, m), 1.06 (6H, s).	412	410	
381		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.38 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.90-7.82 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 3.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.15 (3H, s), 3.81-3.69 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 1.91-1.80 (4H, br m), 1.46-1.33 (2H, br m), 1.32-1.20 (2H, br m).	368	366	
382		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91-7.82 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 3.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.15 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.78-3.68 (1H, m), 1.96-1.80 (4H, br m), 1.39-1.26 (2H, br m), 1.24-1.02 (3H, m).	410	408	
383		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.19 (1H, dd, J = 2.2, 0.8 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.92 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.33 (1H, m), 4.56 (1H, s, J = 4.4 Hz), 4.13 (3H, s), 3.82-3.72 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.48 (3H, s), 1.88-1.81 (4H, m), 1.55-1.44 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	365	Not Detected	
384		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.20 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 7.93 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.33 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.78-3.71 (1H, m), 2.48 (3H, s), 1.93-1.83 (4H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 1.24-1.01 (3H, m), 1.05 (6H, s).	407	Not Detected	

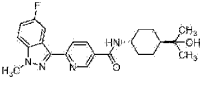
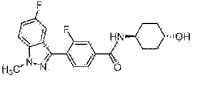
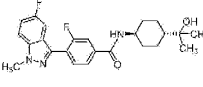
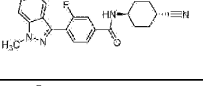
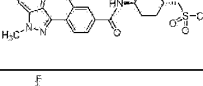
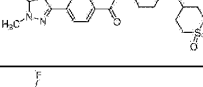
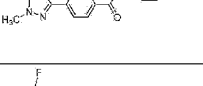
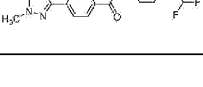
[1111]

[表1-49]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
385		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.49 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.27-9.26 (1H, m), 8.64 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 8.50-8.48 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 6.0, 1.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.18 (3H, s), 3.82-3.74 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.56-1.45 (2H, m), 1.32-1.22 (2H, m).	352	Not Detected	
386		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.85-9.83 (1H, m), 9.05-9.05 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.26-8.26 (2H, m), 7.77-7.74 (1H, m), 6.99-6.91 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.80-3.71 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.90-1.83 (4H, m), 1.44-1.21 (4H, m).	351	349	
387		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.85-9.83 (1H, m), 9.06 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.29-8.24 (2H, m), 7.77-7.74 (1H, m), 6.99-6.91 (2H, m), 4.04 (1H, s), 3.78-3.68 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.95-1.91 (2H, m), 1.87-1.83 (2H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.23-1.01 (3H, m), 1.05 (6H, s).	393	437	
388		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.98 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.14 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.16 (3H, s), 3.80-3.71 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 2.73 (3H, s), 1.88-1.86 (4H, m), 1.44-1.22 (4H, m).	365	363	
389		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.99 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.16 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 2.73 (3H, s), 1.95-1.84 (4H, m), 1.37-1.09 (5H, m), 1.06 (6H, s).	407	405	
390		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.11 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 7.43-7.38 (1H, m), 4.56 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.80-3.71 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 1.89-1.84 (4H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 1.31-1.21 (2H, m).	369	413	
391		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.01 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.18 (3H, s), 3.80-3.72 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 1.89-1.88 (4H, m), 1.44-1.22 (4H, m).	369	367	
392		¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.02 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.18 (3H, s), 4.05 (1H, s), 3.78-3.70 (1H, m), 1.96-1.84 (4H, m), 1.37-1.10 (5H, m), 1.06 (6H, s).	411	409	

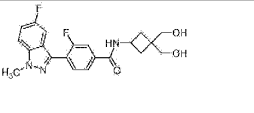
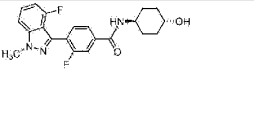
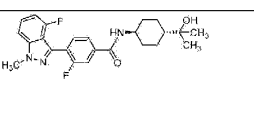
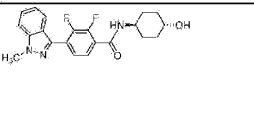
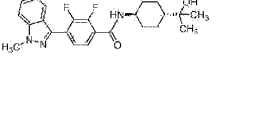
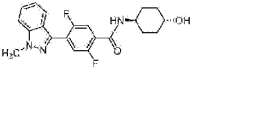
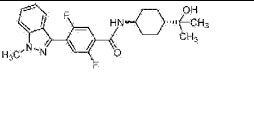
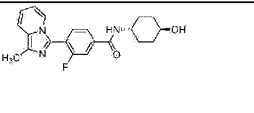
[1112]

[表1-50]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
393		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.12 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 9.4, 2.3 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 7.43-7.38 (1H, m), 4.18 (3H, s), 4.04 (1H, br s), 3.79-3.69 (1H, m), 1.96-1.92 (2H, m), 1.87-1.83 (2H, m), 1.38-1.27 (2H, m), 1.24-1.02 (3H, m), 1.06 (6H, s).	411	455	
394		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91-7.78 (4H, m), 7.53-7.48 (1H, br m), 7.40 (1H, td, J = 9.0, 2.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.16 (3H, s), 3.80-3.69 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 1.91-1.80 (4H, br m), 1.46-1.33 (2H, br m), 1.32-1.20 (2H, br m).	386	384	
395		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.91-7.78 (4H, m), 7.53-7.48 (1H, br m), 7.40 (1H, td, J = 9.7, 2.2 Hz), 4.16 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.79-3.67 (1H, br m), 1.97-1.80 (4H, br m), 1.39-1.26 (2H, br m), 1.23-1.02 (9H, br m).	428	426	
396		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.90-7.79 (4H, m), 7.50 (1H, dt, J = 9.3, 2.7 Hz), 7.40 (1H, td, J = 9.1, 2.5 Hz), 4.16 (3H, s), 3.89-3.78 (1H, m), 2.70 (1H, tt, J = 11.6, 3.5 Hz), 2.12-2.04 (2H, br m), 1.93-1.85 (2H, br m), 1.70-1.58 (2H, br m), 1.46-1.35 (2H, br m).	395	393	
397		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91-7.78 (4H, m), 7.51 (1H, dt, J = 9.6, 2.6 Hz), 7.40 (1H, td, J = 9.1, 2.4 Hz), 4.16 (3H, s), 3.82-3.71 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.99 (3H, s), 2.03-1.95 (2H, br m), 1.94-1.84 (3H, br m), 1.47-1.35 (2H, br m), 1.28-1.16 (2H, br m).	462	460	
398		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91-7.78 (4H, m), 7.53-7.47 (1H, br m), 7.40 (1H, td, J = 9.0, 1.5 Hz), 4.16 (3H, s), 3.83-3.74 (2H, m), 3.43-3.34 (1H, m), 3.14-3.00 (4H, m), 2.10-1.95 (6H, br m), 1.93-1.85 (2H, br m), 1.48-1.36 (2H, br m), 1.35-1.23 (2H, br m).	518	516	
399		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91-7.77 (4H, m), 7.50 (1H, dt, J = 9.5, 2.8 Hz), 7.40 (1H, td, J = 9.1, 2.5 Hz), 4.35 (2H, s), 4.24 (2H, s), 4.16 (3H, s), 3.83-3.71 (1H, m), 2.14-2.05 (2H, br m), 1.82-1.73 (2H, br m), 1.58-1.47 (2H, br m), 1.40-1.28 (2H, br m).	412	410	
400		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91-7.78 (4H, m), 7.50 (1H, dt, J = 9.5, 2.6 Hz), 7.40 (1H, td, J = 9.1, 2.4 Hz), 6.73 (1H, t, J = 76.6 Hz), 4.16 (3H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 3.87-3.77 (1H, m), 2.07-1.99 (2H, br m), 1.96-1.88 (2H, br m), 1.57-1.40 (4H, br m).	436	434	

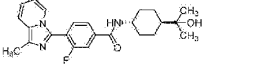
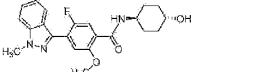
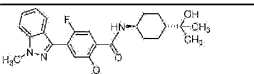
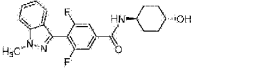
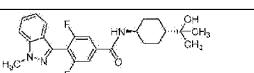
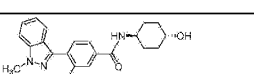
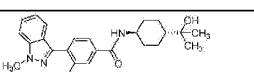
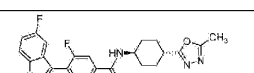
[1113]

[表1-51]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
401		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.72 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.92-7.78 (4H, m), 7.54-7.78 (1H, br m), 7.40 (1H, td, J = 9.0, 1.5 Hz), 4.60 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.48 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.43-4.31 (1H, m), 4.16 (3H, s), 3.45 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.38 (2H, d, J = 5.2 Hz), 2.09 (2H, t, J = 10.5 Hz), 1.99 (2H, t, J = 10.1 Hz).	402	400	
402		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.83-7.76 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.51-7.43 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 10.8, 7.9 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.15 (3H, s), 3.80-3.69 (1H, m), 3.47-3.36 (1H, m), 1.92-1.80 (4H, br m), 1.45-1.33 (2H, br m), 1.32-1.20 (2H, br m).	386	Not Detected	
403		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.77 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51-7.43 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 11.2, 7.5 Hz), 4.15 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.78-3.66 (1H, m), 1.97-1.80 (4H, br m), 1.39-1.26 (2H, br m), 1.22-1.02 (9H, br m).	428	426	
404		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.52-7.44 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.16 (3H, s), 3.76-3.66 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 1.91-1.82 (4H, br m), 1.38-1.21 (4H, m).	386	384	
405		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.2, 3.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.53-7.44 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.16 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.74-3.63 (1H, m), 1.99-1.90 (2H, br m), 1.88-1.80 (2H, br m), 1.33-1.21 (2H, br m), 1.20-1.01 (9H, br m).	428	426	
406		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 3.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 10.1, 5.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.16 (3H, s), 3.76-3.65 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 1.91-1.81 (4H, br m), 1.41-1.19 (4H, m).	386	384	
407		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.2, 3.7 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.1, 5.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.16 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.77-3.62 (1H, m), 1.99-1.90 (2H, br m), 1.88-1.79 (2H, br m), 1.33-1.21 (2H, br m), 1.19-1.03 (9H, br m).	428	426	
408		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.2, 4.4 Hz), 7.87-7.85 (2H, m), 7.80-7.76 (1H, m), 7.66-7.63 (1H, m), 6.83-6.79 (1H, m), 6.72-6.69 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.80-3.70 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.89-1.82 (4H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.31-1.20 (2H, m).	368	412	

[1114]

[表1-52]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
409		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.92-7.89 (1H, m), 7.88-7.85 (2H, m), 7.80-7.76 (1H, m), 7.66-7.63 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J = 9.2, 6.2 Hz), 6.72-6.69 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.78-3.68 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.94-1.90 (2H, m), 1.87-1.83 (2H, m), 1.38-1.04 (5H, m), 1.05 (6H, s).	410	454	
410		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.04 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.16 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.79-3.68 (1H, m), 3.48-3.39 (1H, m), 1.93-1.80 (4H, br m), 1.42-1.20 (4H, br m).	398	442	
411		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 3.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.16 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 2.01-1.92 (2H, br m), 1.88-1.79 (2H, br m), 1.33-1.02 (11H, m).	440	484	
412		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.43 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.75 (3H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.57 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.16 (3H, s), 3.80-3.69 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 1.93-1.81 (4H, br m), 1.46-1.33 (2H, br m), 1.32-1.20 (2H, br m).	386	384	
413		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.45 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (3H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.16 (3H, s), 4.05 (1H, s), 3.78-3.67 (1H, m), 1.98-1.89 (2H, br m), 1.89-1.81 (2H, br m), 1.39-1.26 (2H, br m), 1.27-1.01 (9H, br m).	428	426	
414		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.25 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.64 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.60-7.52 (3H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.10 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.82-3.72 (1H, m), 3.47-3.36 (1H, m), 1.92-1.81 (4H, br m), 1.48-1.35 (2H, br m), 1.33-1.21 (2H, br m).	380	378	
415		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.53 (3H, m), 7.44-7.39 (1H, m), 7.18-7.12 (1H, m), 4.10 (3H, s), 4.04 (1H, s), 3.66 (3H, s), 3.81-3.70 (1H, m), 1.97-1.89 (2H, br m), 1.88-1.82 (2H, br m), 1.42-1.28 (2H, br m), 1.25-1.03 (9H, br m).	422	420	
416		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.92-7.79 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.17 (3H, s), 3.92-3.81 (1H, m), 2.95-2.86 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.18-2.09 (2H, br m), 2.04-1.96 (2H, br m), 1.69-1.46 (4H, m).	452	450	

[1115]

[表1-53]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
417		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, s), 7.89-7.78 (7H, m), 7.50 (1H, dt, J = 9.7, 2.2 Hz), 7.40 (1H, td, J = 9.0, 1.5 Hz), 4.47 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.16 (3H, s), 3.44 (2H, d, J = 5.2 Hz), 1.97-1.83 (4H, br m), 1.71-1.59 (4H, br m), 1.36-1.26 (2H, br m).	412	410	
418		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.49 (1H, s), 7.89-7.77 (7H, m), 7.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.92 (1H, s), 4.16 (3H, s), 2.05-1.83 (6H, br m), 1.76-1.66 (2H, br m), 1.61-1.52 (2H, br m).	398	396	
419		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 7.87-7.73 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.30 (1H, s), 4.16 (3H, s), 2.10-2.01 (6H, br m), 1.68-1.58 (6H, br m).	412	410	
420		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.33 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.95-7.86 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 9.0, 3.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.44 (3H, m), 7.33 (1H, br s), 4.26-4.18 (1H, br m), 4.17 (3H, s), 3.91-2.92 (1H, br m), 2.71-2.61 (2H, br m), 2.60-2.53 (1H, br m), 2.05-1.97 (1H, br m), 1.82-1.68 (1H, m).	408	406	ラセミ体
421		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.05 (0.4H, br s), 12.57 (0.6H, br s), 8.47 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.17 (0.4H, br s), 7.92-7.78 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.47 (0.6H, br s), 7.41 (1H, td, J = 9.0, 2.2 Hz), 4.16 (3H, s), 4.11-3.83 (3H, br m), 3.10-2.80 (2H, br m), 1.92-1.80 (2H, br m), 1.58-1.55 (2H, br m).	438	436	互変異性体
422		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.33 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.93-7.84 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 9.0, 4.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.41 (1H, td, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.32 (1H, br s), 4.26-4.10 (4H, br m), 2.90-2.63 (3H, br m), 2.59-2.51 (1H, m), 2.09-2.01 (1H, br m), 1.90-1.78 (1H, m).	408	406	ラセミ体
423		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.64 (1H, br s), 8.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.92-7.86 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 7.51 (1H, dt, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.45-7.35 (2H, m), 4.28-4.18 (1H, m), 4.17 (3H, s), 2.87-2.79 (1H, br m), 2.66-2.58 (3H, br m), 2.07-2.00 (1H, br m), 1.89-1.79 (1H, br m).	408	406	ラセミ体
424		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.34 (1H, s), 9.33 (2H, s), 8.86 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.67-8.64 (2H, m), 4.57 (1H, s), 3.80-3.72 (1H, m), 3.48-3.37 (1H, m), 1.89-1.86 (4H, m), 1.43-1.22 (4H, m).	407	405	

[1116]

[表1-54]

実施例番号	構造式	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (positive)	MS (negative)	Comments
425		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.11 (2H, s), 8.50 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.31 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.1, 5.5 Hz), 6.95-6.91 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.79-3.70 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 2.68 (3H, s), 1.90-1.83 (4H, m), 1.43-1.21 (4H, m).	352	396	
426		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.13 (2H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.23-7.19 (1H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.78-3.68 (1H, m), 2.70 (3H, s), 1.97-1.91 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.36-1.09 (5H, m), 1.05 (6H, s).	394	438	
427		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.79 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.23 (2H, s), 8.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.02 (2H, m), 4.05 (1H, s), 3.79-3.69 (1H, m), 2.55 (3H, s), 1.98-1.94 (2H, m), 1.89-1.83 (2H, m), 1.37-1.23 (2H, m), 1.24-1.02 (3H, m), 1.06 (6H, s).	394	392	
428		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.11 (2H, s), 8.52-8.49 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.21-7.17 (1H, m), 6.95-6.91 (1H, m), 4.04 (1H, s), 3.78-3.68 (1H, m), 2.69 (3H, s), 1.90-1.84 (4H, m), 1.46-1.26 (3H, m), 1.28 (2H, d, J = 5.3 Hz), 1.11 (6H, s), 1.14-0.95 (2H, m).	408	452	
429		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 9.79 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.22 (2H, s), 8.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.01 (2H, m), 4.04 (1H, s), 3.79-3.70 (1H, m), 2.55 (3H, s), 1.90-1.85 (4H, m), 1.46-1.23 (3H, m), 1.29 (2H, d, J = 5.1 Hz), 1.11 (6H, s), 1.14-1.00 (2H, m).	408	406	

[1117] 試験例 1 : ヒト H-PGDS 結合阻害活性の測定

AlphaLISA拮抗アッセイにより、被験化合物のH-PGDS結合阻害活性を測定した。具体的なプロトコールは、以下の通りである。

まず、AlphaPlate-384 Shallow wellプレート (Cat. 6008350、PerkinElmer) に化合物溶液又は溶媒対照としてDMSO溶液を240nL/well、2%(v/v) DMSO含有Assay Buffer (50mM HEPES-NaOH (pH 7.5) , 2 mM GSH, 150mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 0.005% Surfactant P20) で希釈したビオチン化H-PGDS阻害剤 (製造方法は下記参照) を3μL/well (終濃度 : 45 nmol/L) 及びAssay Bufferで希釈したHisタグ付ヒトH-PGDS (Cat. ATGP1557、ATgen) を2 μL/well (終濃度 : 0.3 nmol/L) 添加し、混合した。なお、ブランクとしてHisタグ付ヒトH-PGDSの代わりにAssay Bufferを2 μL/well添加した。このプレートを室温で60分間静置した後、Nickel Chelate AlphaLISA Acceptor Beads (Cat. AL108C, Perkin Elmer) を5 μL/well (終濃度 : 20 μg/mL) 添加し、混合した。遮光下、室温で30分間静置した後、AlphaScreen Streptavidin donor beads (Cat

. 6760002S, Perkin Elmer) を5 μ L/well (終濃度: 30 μ g/mL) 添加し、混合した。遮光下、室温で60分間静置した後、Enspire (Perkin Elmer) を用いてAlphaLISAシグナル (励起波長: 680 nm, 測定波長: 615 nm) を測定した。

各被験化合物のH-PGDS結合阻害活性 (阻害率) は、以下のように算出し、 IC_{50} 値は、50%を挟む2つの濃度の阻害率から算出した。

[1118] [数1]

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{被験化合物wellの蛍光} - \text{ブランクwellの蛍光}}{\text{溶媒対照wellの蛍光} - \text{ブランクwellの蛍光}} \right] \times 100$$

[1119] ヒトH-PGDS結合阻害活性の結果を以下の表2に示す。

[1120]

[表2-1]

実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)
1	3	41	374	81	32
2	30	42	200	82	359
3	21	43	15	83	9%
4	5	44	541	84	418
5	60	45	85	85	48%
6	3	46	10	86	9%
7	11	47	25%	87	8%
8	6	48	423	88	497
9	13	49	599	89	373
10	6	50	74	90	6%
11	171	51	155	91	39%
12	31	52	56%	92	42%
13	578	53	322	93	280
14	159	54	41	94	871
15	12	55	3	95	144
16	372	56	54	96	490
17	27	57	372	97	33
18	45	58	172	98	2
19	4	59	68	99	487
20	11%	60	503	100	74
21	885	61	491	101	328
22	129	62	319	102	55
23	53	63	152	103	473
24	3	64	827	104	15%
25	973	65	289	105	5
26	166	66	42%	106	131
27	225	67	18%	107	21%
28	13	68	8%	108	10%
29	282	69	27	109	492
30	49	70	3	110	37%
31	187	71	29	111	222
32	18	72	3	112	481
33	415	73	9%	113	42
34	42%	74	7%	114	113
35	33	75	22%	115	138
36	772	76	7%	116	33
37	684	77	32%	117	39%
38	81	78	15	118	31
39	71	79	54	119	244
40	7	80	17	120	15

*Inhibition rate (%) at 1000 nM

[1121]

[表2-2]

実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)
121	6	161	30	201	19
122	16	162	81	202	53
123	4	163	41%**	203	13
124	8	164	25%**	204	14
125	14	165	48	205	8
126	19	166	22%**	206	37
127	10	167	36%**	207	18
128	5	168	12	208	26
129	17	169	7	209	10
130	8	170	4	210	23
131	33	171	47	211	22
132	6	172	3	212	47%**
133	96	173	14	213	42
134	19	174	19	214	40
135	6	175	32	215	37
136	48	176	4	216	31
137	33	177	8	217	373
138	18	178	60	218	405
139	7	179	11	219	421
140	25	180	52	220	536
141	6	181	26	221	69
142	16	182	26	222	17
143	24	183	6	223	19
144	41	184	5	224	12
145	10	185	236	225	7
146	50	186	19	226	34
147	258	187	22	227	34
148	349	188	15	228	3
149	19	189	6	229	3
150	14	190	21	230	25%**
151	10	191	11	231	62
152	46	192	2	232	29
153	18	193	3	233	10
154	72	194	3	234	8
155	31	195	11	235	41%**
156	17	196	14	236	53
157	544	197	19	237	5
158	155	198	13	238	81
159	26	199	8	239	18
160	20	200	16	240	33

**Inhibition rate (%) at 100 nM

[1122]

[表2-3]

実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)
241	2	281	15	321	143
242	40%**	282	17	322	335
243	88	283	9	323	32
244	17	284	11	324	215*
245	12	285	12	325	305*
246	13	286	8	326	225*
247	5	287	12	327	146
248	4	288	7	328	417
249	3	289	9	329	34
250	19	290	3	330	289
251	6	291	8	331	352
252	5	292	5	332	7
253	2	293	43	333	66
254	14	294	67	334	166
255	7	295	7	335	15
256	22	296	60	336	39%**
257	27	297	515***	337	465*
258	36	298	31	338	365*
259	17	299	14	339	485*
260	11	300	67	340	465*
261	63	301	41	341	255*
262	10	302	28	342	207
263	26	303	13	343	145
264	27	304	9	344	235*
265	13	305	7	345	325*
266	3	306	12	346	26
267	16	307	8	347	100
268	3	308	6	348	585
269	9	309	20	349	63
270	38	310	7	350	546
271	13	311	11	351	39
272	9	312	13	352	39
273	5	313	19	353	136
274	5	314	14	354	12
275	7	315	5	355	569
276	36	316	60	356	51
277	4	317	176	357	478
278	10	318	56	358	145*
279	8	319	30	359	50
280	20	320	10	360	325*

*Inhibition rate (%) at 1000 nM; **Inhibition rate (%) at 100 nM;

***Inhibition rate (%) at 3 nM

[1123]

[表2-4]

実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	ヒトH-PG DS結合阻害 活性 IC ₅₀ (nM)
361	293	401	453
362	13%	402	510
363	13%	403	101
364	413	404	37%
365	39	405	338
366	19%	406	23%
367	40%	407	443
368	8%	408	510
369	520	409	107
370	21%	410	16%
371	11%	411	21%
372	50	412	506
373	957	413	152
374	43%	414	12%
375	4%	415	13%
376	556	416	144
377	57	417	150
378	589	418	325
379	75	419	109
380	3	420	401
381	238	421	238
382	25	422	267
383	25%	423	461
384	386	424	16%
385	7%	425	31%**
386	56	426	27
387	6	427	7
388	19%	428	25
389	663	429	6
390	308		
391	142		
392	6		
393	46		
394	181		
395	23		
396	129		
397	51		
398	37		
399	93		
400	56		

*Inhibition rate (%) at 1000 nM; **Inhibition rate (%) at 100 nM

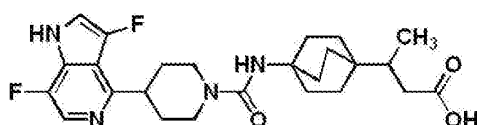
[1124] ビオチン化H-PGD S阻害剤の製造

試験例1で使用したビオチン化H-PGD S阻害剤は、下記工程で製造したH-PGD S阻害剤をビオチン化することにより製造した。ビオチン化に供されるH-PGD S阻害剤は、後述するエナンチオマーA又はBのいずれを用いてもよいが、本試験例ではエナンチオマーBを用いた。

[1125] H-PGD S阻害剤 (3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビスクロ[2,2,2]オクタン-1-イル}酪酸) の製造

[1126] 下記式：

[1127] [化331]



[1128] で表される表題化合物は、カルボキシ基の β 位に不斉炭素有する。

本製造例では、下記工程10A又は工程10Bにて、キラルホスフィン配位子を用いて不斉還元を行うが、当該キラルホスフィン配位子として、R-Sp体を用いて得られた化合物をエナンチオマーAと称し、S-Rp体を用いて得られた化合物をエナンチオマーBと称する。

[1129] 工程1：4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

[1130] [化332]



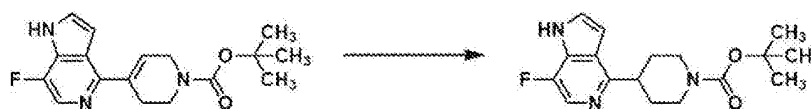
[1131] アルゴン雰囲気下、4-ブromo-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (4.5 g) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (9.6 g) のトルエン/エタノール (42 mL, トルエン/エタノール=2.5/1) 溶液に、室温にて、2M炭酸ナトリウム水溶液 (21 mL) と[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセ

ン]パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン付加物 (1.7 g) を加え、10 0℃にて、終夜撹拌した。この反応混合物をセライトろ過し、水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30から35/65) にて精製することにより、表題化合物 (6.3 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.44 (9H, s), 2.68-2.71 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 6.49-6.51 (1H, m), 6.86-6.88 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.20 (1H, br s).

[1132] 工程 2 : 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

[1133] [化333]



[1134] 4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (6.3 g) のテトラヒドロフラン/メタノール (63 mL, テトラヒドロフラン/メタノール=1/1) 溶液に、室温にて、10%パラジウム-炭素 (1.3 g) を加え、1気圧の水素雰囲気下、終夜撹拌した。この反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物 (6.3 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.42 (9H, s), 1.70-1.80 (4H, m), 2.83-2.99 (2H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 6.75-6.77 (1H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.7 Hz), 12.09 (1H, br s).

[1135] 工程 3 : 4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

[1136]

[化334]



- [1137] アルゴン雰囲気下、4-(7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (3.3 g) のアセトニトリル (33 mL) 懸濁液に、室温にて、酢酸 (6.6 mL) を加えた。この反応混合物に、室温にて、N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート) (5.5 g) を数回に分けて加え、2時間攪拌した。この反応混合物を、室温にて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (120 mL) に10分間かけて滴下した。この反応混合物に、室温にて、亜ジチオン酸ナトリウム (2.5 g) を加え、30分間攪拌した。この反応混合物に、酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20から50/50) にて2回精製することにより、表題化合物 (0.99 g) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.87-1.97 (4H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 4.22-4.34 (2H, m), 7.06 (1H, t, J = 2.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.22 (1H, br s).

[1138] 工程4: 3,7-ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン2塩酸塩

[1139] [化335]



- [1140] 4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.99 g) の酢酸エチル (5.0 mL) 溶液に、室温にて、4M塩化水素/酢酸エチル (9.9 mL) 溶液を加え、3時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、酢酸エチル (5.0 mL) を加え、1時間攪拌した。析出した固

体をろ取し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (0.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.99–2.20 (4H, m), 3.04–3.13 (2H, m), 3.37–3.43 (2H, m), 3.53–3.60 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.80 (1H, br s), 9.05 (1H, br s), 12.56 (1H, br s).

[1141] 工程5 : 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル

[1142] [化336]



[1143] 4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル (25 g) 及びトリエチルアミン (23 mL) のテトラヒドロフラン (250 mL) 懸濁液に、室温にて、二炭酸ジ-tert-ブチル (38 mL) を加え、15時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、残渣にn-ヘキサン/酢酸エチル (100 mL, n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10) を加えた。析出した固体をろ取し、n-ヘキサン/酢酸エチル (60 mL, n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10) にて洗浄し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.35 (9H, s), 1.73 (12H, s), 3.55 (3H, s), 6.44 (1H, br s).

[1144] 工程6 : 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

[1145] [化337]



[1146] 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル (37 g) のテトラヒドロフラン/メタノール (370 mL, テトラヒドロフラン/メタノール=1/1) 懸濁液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (130 mL) を加え、60℃にて4時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷

下、2M塩酸（130 mL）を加え、1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、減圧乾燥することにより、表題化合物（27 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.35 (9H, s), 1.72 (12H, s), 6.41 (1H, br s), 11.98 (1H, s).

[1147] 工程 7 : {4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}カルバミン酸tert-ブチル

[1148] [化338]

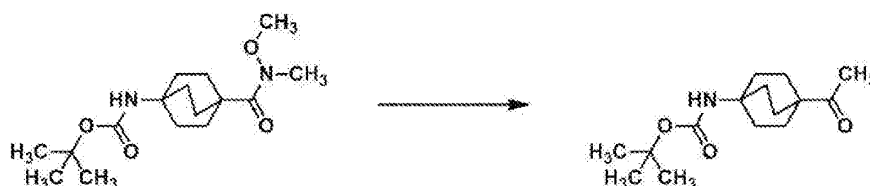


[1149] アルゴン雰囲気下、4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸（10 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（100 mL）溶液に、室温にて、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート（17 g）、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩（4.4 g）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（16 mL）を加え、4時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.6 mL）及びN,0-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩（1.5 g）を加え、18時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、水（100 mL）及び酢酸エチル（200 mL）を加え、分液した後、有機層を水（200 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）及び飽和食塩水（50 mL）で順次洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物（12 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.82-1.87 (6H, m), 1.95-1.99 (6H, m), 3.14 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.35 (1H, br s).

[1150] 工程 8 : (4-アセチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[1151] [化339]



[1152] アルゴン雰囲気下、{4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}カルバミン酸tert-ブチル (8.0 g) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの1.1Mテトラヒドロフラン (57 mL) 溶液を15分間かけて滴下し、40分間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、臭化メチルマグネシウムの0.95Mテトラヒドロフラン (22 mL) 溶液を加え、同温にて30分間攪拌し、室温にて、2.5時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、10重量%クエン酸水溶液と酢酸エチル (100 mL) を加え、分液した後、飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣に、n-ヘキサン/酢酸エチル (13 mL, n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) を加え、攪拌した。析出した固体をろ取し、n-ヘキサン/酢酸エチル (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) にて洗浄し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (2.5 g) を得た。また、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5から60/40) にて精製することにより、表題化合物 (3.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.78-1.83 (6H, m), 1.84-1.89 (6H, m), 2.08 (3H, s), 4.35 (1H, br s).

[1153] 工程9: 3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}-2-ブテン酸エチル

[1154] [化340]



[1155] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (1.8 g, 60重量%オイルディスパー

ジョン) のテトラヒドロフラン (60 mL) 懸濁液に、氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル (10 g) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液を20分間かけて滴下し、1時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、(4-アセチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (6.0 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を10分間かけて滴下した。この反応混合物を、室温にて、3時間攪拌し、50℃にて、15時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) と酢酸エチル (200 mL) を加え、分液した後、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 95/5 から 60/40) にて精製することにより、表題化合物 (4.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.68–1.72 (6H, m), 1.85–1.88 (6H, m), 2.10 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (1H, br s), 5.63 (1H, s).

[1156] 工程 1 O A : (S)-3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル (エナンチオマー A)

[1157] [化341]



[1158] アルゴン雰囲気下、ビス[η-(2,5-ノルボルナジエン)]ロジウム(I) テトラフルオロボラート (28 mg) と (R)-1-[(Sp)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン (R-S p 体) (CAS 番号: 849924-76-1) (42 mg) のメタノール (1.5 mL) 溶液を、室温にて、1時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}-2-ブテン酸エチル (0.50 g) のメタノール (4.0 mL) 溶液を加え、4気圧の水素雰囲気下、60時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝98／2から80／20）にて精製することにより、表題化合物（0.46 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.41–1.48 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.68–1.74 (1H, m), 1.76–1.81 (6H, m), 1.87 (1H, dd, $J = 14.6, 10.9$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 14.6, 3.2$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.30 (1H, s).

[1159] 工程 1 1 A : (S)-3-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)酪酸エチル 1塩酸塩（エナンチオマー A）

[1160] [化342]

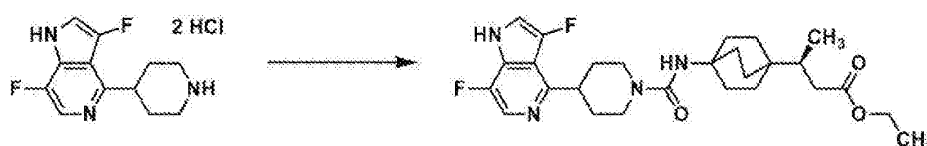


[1161] (S)-3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル（エナンチオマー A）（0.46 g）に、室温にて、4M塩化水素／酢酸エチル（4.6 mL）溶液を加え、2時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、トルエンと共沸することにより、表題化合物（0.36 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0.75 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.38–1.50 (6H, m), 1.59–1.68 (7H, m), 1.83 (1H, dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 14.9, 3.1$ Hz), 4.05 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.86–8.04 (3H, m).

[1162] 工程 1 2 A : (S)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル（エナンチオマー A）

[1163] [化343]



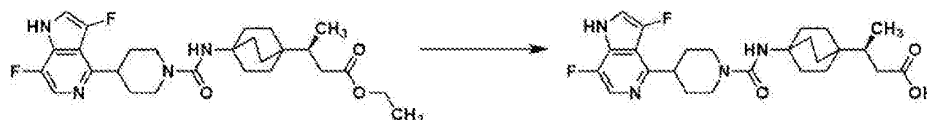
[1164] アルゴン雰囲気下、トリホスゲン（36 mg）のテトラヒドロフラン（1.5 mL

）溶液に、氷冷下、(S)-3-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)酪酸エチル 1塩酸塩（エナンチオマーA）（0.10 g）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.14 mL）のテトラヒドロフラン（3.0 mL）懸濁液を滴下し、1時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.16 mL）、水（0.45 mL）及び3,7-ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 2塩酸塩（80 mg）を加え、室温にて、15時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝85／15から30／70）にて精製することにより、表題化合物（0.12 g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46-1.51 (6H, m), 1.71-1.73 (1H, m), 1.85-1.97 (11H, m), 2.44 (1H, dd, J = 14.8, 3.2 Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 4.00-4.05 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.20 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 2.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.31 (1H, br s).

[1165] 工程 1 3 A : (S)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸（エナンチオマーA）

[1166] [化344]



[1167] (S)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル（エナンチオマーA）（0.12 g）のテトラヒドロフラン／メタノール（2.4 mL，テトラヒドロフラン／メタノール＝1／1）溶液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液（0.59 mL）を加え、65℃にて、2時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、2M塩酸（0.59 mL）、水及び酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化

化合物 (0.094 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 0.76 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.31–1.46 (6H, m), 1.50–1.61 (1H, m), 1.67–1.82 (11H, m), 2.33–2.39 (1H, m), 2.68–2.77 (2H, m), 3.21–3.29 (1H, m), 4.03–4.09 (2H, m), 5.60 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 11.95 (2H, br s).

MS(M+H):475 MS(M-H):473

[1168] 工程 1 O B : (R)-3-{4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル (エナンチオマー B)

[1169] [化345]



[1170] アルゴン雰囲気下、ビス[η -(2,5-ノルボルナジエン)]ロジウム(I) テトラフルオロボラート (28 mg) と (S)-1-[(Rp)-2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン (S-Rp体) (CAS 番号: 849924-77-2) (45 mg) のメタノール (1.5 mL) 溶液を、室温にて、1時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、3-{4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}-2-ブテン酸エチル (0.50 g) のメタノール (4.0 mL) 溶液を加え、4気圧の水素雰囲気下、65時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=98/2から80/20) にて精製することにより、表題化合物 (0.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.41–1.48 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.68–1.74 (1H, m), 1.76–1.81 (6H, m), 1.87 (1H, dd, $J = 14.6, 10.9$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 14.6, 3.2$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.30 (1H, s).

[1171] 工程 1 1 B : (R)-3-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)酪酸エチル 1塩酸塩 (エナンチオマー B)

[1172]

[化346]

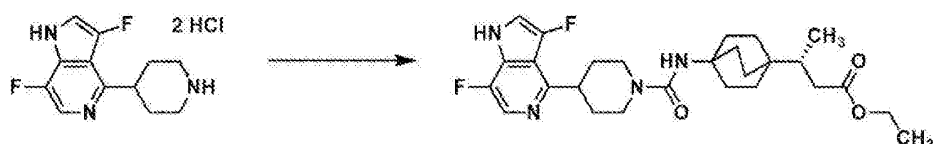


[1173] (R)-3-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル (エナンチオマーB) (0.54 g) に、室温にて、4M塩化水素／酪酸エチル (4.8 mL) 溶液を加え、3時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、トルエンと共沸することにより、表題化合物 (0.36 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.82 (3H, d, J = 5.3 Hz), 1.23-1.27 (3H, m), 1.48-1.55 (6H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 1.85-1.93 (7H, m), 2.38 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.09-4.15 (2H, m), 8.23 (3H, br s).

[1174] 工程 1 2 B : (R)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル (エナンチオマーB)

[1175] [化347]



[1176] アルゴン雰囲気下、トリホスゲン (36 mg) のテトラヒドロフラン (0.8 mL) 溶液に、氷冷下、(R)-3-(4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)酪酸エチル 1塩酸塩 (エナンチオマーB) (100 mg) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL) のテトラヒドロフラン (1.6 mL) 懸濁液を滴下し、1時間攪拌した。この反応混合物に、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL)、3,7-ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 2塩酸塩 (80 mg) 及び水 (0.24 mL) を加え、室温にて、15時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン／酪酸エチル=80／20から0／100) にて精製することにより、表題化合物 (62 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46–1.51 (6H, m), 1.71–1.73 (1H, m), 1.85–1.97 (11H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 14.8, 3.2$ Hz), 2.88–2.96 (2H, m), 3.33–3.41 (1H, m), 4.00–4.05 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.20 (1H, s), 7.06 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.19 (1H, br s).

[1177] 工程 13B: (R)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸 (エナンチオマー B)

[1178] [化348]



[1179] (R)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸エチル (エナンチオマー B) (62 mg) のテトラヒドロフラン/メタノール (1.2 mL, テトラヒドロフラン/メタノール=1/1) 溶液に、室温にて、2M水酸化ナトリウム水溶液 (0.31 mL) を加え、65℃にて、2時間攪拌した。この反応混合物に、室温にて、2M塩酸 (0.31 mL)、酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過によって硫酸ナトリウムを取り除き、減圧濃縮することにより、表題化合物 (48 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.74 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.30–1.40 (6H, m), 1.51–1.58 (1H, m), 1.66–1.79 (11H, m), 2.31–2.37 (1H, m), 2.65–2.74 (2H, m), 3.21–3.27 (1H, m), 4.01–4.06 (2H, m), 5.59 (1H, s), 7.52–7.53 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 11.90–11.97 (2H, m).

MS(M+H):475 MS(M-H):473

[1180] H-PGD S阻害剤((R)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸) (エナンチオマー B) のバイオチン化

[1181] (R)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸（エナンチオマーB）（10 mg）及びN-(35-アミノ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ウンデカオキサペンタトリアコンチル)-5-(2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド（16.25 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）溶液に、室温にて、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（4.85 mg）及び1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール 水和物を加え、終夜静置した。この反応混合物をシリカゲル逆相カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：水／トリフルオロ酢酸／アセトニトリル）にて精製した後、凍結乾燥した。残渣をVariPure IPEカラム（アジレント社製）に添加し、メタノールで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、減圧乾燥することにより、表題化合物（14 mg）を得た。

[1182] 化合物（(R)-3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸）（エナンチオマーB）のヒトH-PGDS阻害活性の測定

[1183] （1）ヒトH-PGDS精製画分の調製

PCR (Polymerase Chain Reaction) 法により、ヒトH-PGDS発現プラスミドDNA (pET28b/hH-PGDS) を鋳型として、翻訳開始コドンの直前にNotI認識切断配列を、翻訳終止コドンの直下にBamHI認識切断配列を付加したヒトH-PGDSを含むDNA断片を増幅した。精製したDNA断片とNotI及びBamHIで消化したpET15b (Merck KGaA製、型番69661) にIn-Fusion HD Cloning Kit (タカラバイオ株式会社製、型番639649) を用いて融合させた。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、型番DNA-903) から、ヒトH-PGDS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H-PGDSの塩基配列を、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems社製、型番4337456) を用いたDye Terminator法によって決定した。決定した配列はNCBI Reference Databaseに登録されているヒトH-PGDS (Accession number NM_014485.2) の蛋白質翻訳領域の配列と同一であった。

- [1184] ヒトH-PGDS発現プラスミドDNAで形質転換した大腸菌BL21 (DE3) (Merck KGaA製、型番69450-4) を2×YT培地 (ベクトン・ディッキンソン社製、型番244020) を用いて、620 nmにおける光学濃度が0.6以上となるまで37℃で培養した後、1mmol/L Isopropyl β -D-1-thiogalactopyranoside存在下で6時間、30℃で培養した。培養終了後、菌体を回収してHomogenate Buffer (PBS(-)、cOmplete (登録商標)、EDTA-free (Roche社、型番1873580)) に懸濁した。Ultrasonic disruptor UD-201 (株式会社トミー精工製) を用いて、out put : 4、duty cycle : 50で15秒間懸濁した菌体を破碎し、この作業を3回繰り返した。遠心分離 (13,100×g、15分、4℃) で沈殿を除去した後、上清に硫酸アンモニウムを40%飽和になるように添加し、4℃で1時間以上攪拌した。その後遠心分離 (13,100×g、10分、4℃) で沈殿を除去した後、上清に硫酸アンモニウムを60%飽和になるように添加し、4℃で1時間以上攪拌した。その後遠心分離して得た沈殿をPBS(-)に懸濁し、透析液 (50 mmol/L Potassium Phosphate (pH 6.0)、150 mmol/L NaCl、1 mmol/L MgCl₂) に対して2時間以上2回透析した。透析後のサンプルを遠心分離 (21,100×g、10分、4℃) して得た上清画分をGlutathione Sepharose 4Bカラム (GEヘルスケア社製、型番17075604) に添加した。透析液でカラムを洗浄した後、溶出液 (5 mmol/L Tris-HCl (pH 8.0)、150 mmol/L NaCl、1 mmol/L MgCl₂、15 mmol/L Glutathione) でヒトH-PGDSを溶出した。Glutathione Sepharose 4Bカラム溶出液をゲル濾過カラム (Superdex-200 30/100 GL (GEヘルスケア社製、型番17-5175-01)) に添加し、ゲル濾過Buffer (5 mmol/L Tris-HCl (pH 8.0)、150 mmol/L NaCl、1 mmol/L MgCl₂) で溶出した。溶出画分を回収し、ヒトH-PGDS精製画分とした。
- [1185] ヒトH-PGDS精製画分の蛋白質濃度は、Pierce 660nm Protein Assay Reagent (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製、型番22660) で測定した。精製画分は、液体窒素を用いて急速凍結した後、-80℃で保存した。ラビット抗H-PGDSポリクローナル抗体 (LifeSpan BioSciences, Inc製、型番LS-B6886) を用いたWestern Blottingにより、ヒトH-PGDSを検出した。

[1186] (2) ヒトH-PGDS阻害活性の評価

化合物のH-PGDS阻害活性の算出は、Prostaglandin D Synthase Inhibitor Screening Assay Kit (Cat. No. 10006595, Cayman Chemical Company) 及び Prostaglandin D2 Express ELISA Kit (Cat. No. 512041, Cayman Chemical Company) に添付されている以下のプロトコールに従い実施した。なお、ヒトリコンビナントH-PGDSについては、上記のように調製したものを使用した。

[1187] まず、96well V底プレート (Cat. No. 3363, Costar) に、Assay buffer (0.1 mol/L Tris-HCl, pH 8.0) で希釈した化合物溶液又は溶媒対照として Assay buffer で希釈した DMSO 溶液 (10 % v/v) を 10 μ L/well、最終濃度 2 mmol/L の $MgCl_2$ 溶液を 10 μ L/well、最終濃度 0.8 mmol/L の GSH 溶液を 10 μ L/well 及び最終濃度 1.6 μ g/mL のヒトリコンビナントH-PGDS又はブランクとして Assay buffer を 10 μ L/well で添加して、軽く混合した。このプレートを室温で 10 分間静置した後、最終濃度 50 μ mol/L の PGH2 を 10 μ L/well で添加して酵素反応を開始し、プレートミキサーで混和しながら 1 分間反応させた。酵素反応後、0.5 mol/L の HCl を 10 μ L/well で添加し、反応を停止させた。さらに、0.1 mol/L の塩酸に 0.4 mg/mL になるように溶解した $FeCl_2$ 溶液を 10 μ L/well で加え、PGH2 の還元を行った。この酵素反応液を EIA buffer で 4000 倍希釈し、希釈した酵素反応液を ELISA プレートに 50 μ L/well で添加した。このプレートに、Prostaglandin D2 Express AChE Tracer 及び Prostaglandin D2 Express EIA Monoclonal Antibody をそれぞれ 50 μ L/well で添加した。また、別wellに Non-Specific Binding サンプル (NSB) として EIA buffer を 100 μ L/well 及び Prostaglandin D2 Express AChE Tracer を 50 μ L/well で添加し、B0 サンプルとして EIA buffer を 50 μ L/well、Prostaglandin D2 Express AChE Tracer を 50 μ L/well 及び Prostaglandin D2 Express EIA Monoclonal Antibody を 50 μ L/well で添加した。このプレートをプレートミキサーで混和しながら 2 時間反応させた。反応終了後、反応液を除去し、Wash buffer を 200 μ L/well で添加した。この作業を 5 回繰り返し、プレートの洗浄を行った。プレート洗浄後、全wellに Ellman's Reagent を 200 μ L/well で添加し、プレートミキサーで混和

しながら遮光下で30分間反応させた。反応終了後に、マイクロプレートリーダーで420 nmの吸光度を測定した。化合物のH-PGDS阻害活性（阻害率）は以下のように算出し、H-PGDS活性に対するIC₅₀値は、50%を挟む2つの濃度の阻害率から算出した。

[1188] [数2]

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{ブランクの } B^{*1} / B 0^{*2} - \text{化合物の } B^{*1} / B 0^{*2}}{\text{ブランクの } B^{*1} / B 0^{*2} - \text{溶媒対照の } B^{*1} / B 0^{*2}} \right] \times 100$$

*1: B = 各wellのOD₄₂₀ - NSBのOD₄₂₀

*2: B 0 = B 0のOD₄₂₀ - NSBのOD₄₂₀

[1189] また、化合物（エナンチオマーA）についても、上記方法に従って、ヒトH-PGDS阻害活性（IC₅₀値）を算出した。

[1190] 各化合物の評価結果を以下の表3に示す。

[1191] [表3]

化合物		ヒトH-PGDS阻害活性 IC ₅₀ (nM)
(3-{4-[4-(3,7-ジフルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド]ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル}酪酸)	エナンチオマーA	5
	エナンチオマーB	6

[1192] 本発明の製剤例として、下記の製剤が挙げられる。しかしながら、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。

[1193] 製剤例1：カプセルの製造

- | | |
|-----------------|-------|
| 1) 実施例1の化合物 | 30 mg |
| 2) 微結晶セルロース | 10 mg |
| 3) 乳糖 | 19 mg |
| 4) ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |

1)、2)、3)及び4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[1194] 製剤例2：錠剤の製造

- | | |
|-------------|------|
| 1) 実施例1の化合物 | 10 g |
|-------------|------|

2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルメロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1)、2) 及び3) の全量及び30 gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14 gの4) 及び1 gの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10 mgを含む錠剤1000錠を得る。

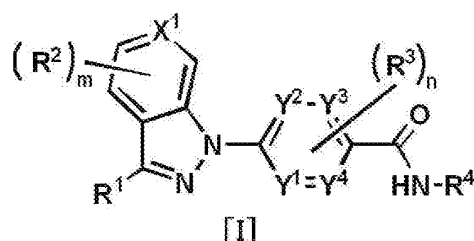
産業上の利用可能性

[1195] 本願発明化合物又はその製薬上許容される塩は、H-PGDS阻害活性を有するため、末梢動脈疾患（例えば、間欠性跛行及び包括的高度慢性下肢虚血）、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィーからなる群より選択される疾患の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

〔請求項1〕 式〔I〕の化合物又はその製薬上許容される塩。

〔化1〕



〔式中、

X¹、Y¹、Y²、Y³及びY⁴は、各々独立して、炭素又は窒素原子であり（ここで、Y¹、Y²、Y³及びY⁴の窒素原子の総数は、0、1又は2である）、

mは、0、1又は2であり、

nは、0、1又は2であり、

R¹は、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又はC₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）、

(4) C₁₋₄アルコキシ、

(5) ハロゲン、

(6) C₁₋₄ハロアルキル、又は

(7) C₃₋₆シクロアルキル

であり、

m個のR²は、各々独立して、

(1) シアノ、

(2) C₁₋₄アルキル、

(3) C₁₋₄アルコキシ、

(4) ハロゲン、又は

(5) C_{1-4} ハロアルキル

であり、

n 個の R^3 は、各々独立して、

(1) C_{1-4} アルキル、

(2) C_{1-4} アルコキシ、又は

(3) ハロゲン

であり、

R^4 は、

(1) 環Cy〔ここで、該環Cyは、

(a) C_{4-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) シアノ、

(III) オキソ、

(IV) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

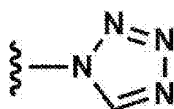
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[化2]



で示される基

で置換されてもよい）、

(V) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

(VI) カルボキシ、

(VII) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒になって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(i) ヒドロキシ、及び

(ii) C_{1-6} 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）

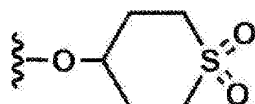
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

(VIII) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}、

(IX) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(X) 式：

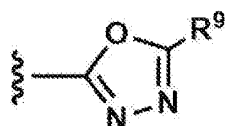
[化3]



で示される基、

(XI) 式：

[化4]

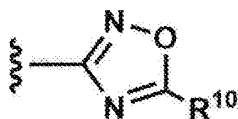


{式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(XII) 式：

[化5]



(式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)、

(b) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) カルボキシ、

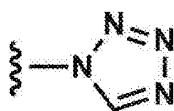
(iii) $-CONH_2$ 、

(iv) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(v) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(vi) 式：

[化6]



で示される基

で置換されてもよい)、

(III) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

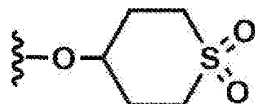
(IV) カルボキシ、

(V) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(VI) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(VII) 式：

[化7]



で示される基

で置換されてもよい}、

(c) 窒素原子を1個含有する、5又は6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、

(I) オキソ、

(II) C₁₋₆アルキル、

(III) -CO-R¹¹ {ここで、R¹¹は、

(i) 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、又は

(C) C₁₋₄アルコキシ

で置換されてもよい)、

(ii) C₁₋₆アルコキシ、

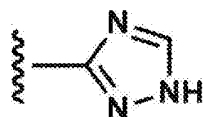
(iii) C₁₋₆ハロアルキル、

(iv) C₃₋₆シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(v) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、及び

(IV) 式：

[化8]



で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]、

(d) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-C(O)-R^{11}$ で置換されてもよい}

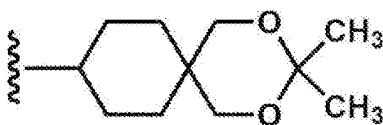
、

(e) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-C(O)-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(f) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基 (ここで、該縮合環基は、 $-C(O)-R^{11}$ で置換されてもよい)、

(g) 式：

[化9]



で示される基、

(h) 式：

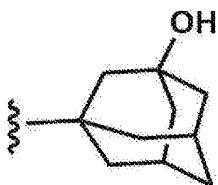
[化10]



で示される基、又は

(i) 式：

[化11]



で示される基

である]、

(2) C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ヒドロキシ、及びヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)、又は

(b) フェニル

で置換されてもよい}、あるいは

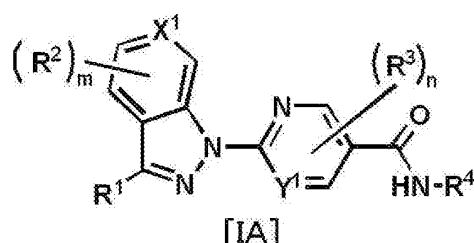
(3) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい)

である]

[請求項2] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の窒素原子の総数が、1又は2である、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 [I A] 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。

[化12]



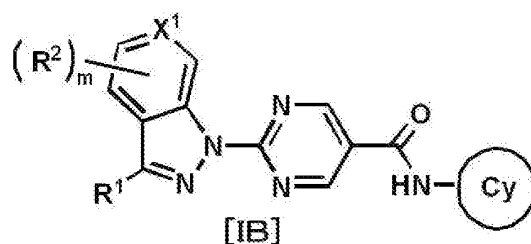
(式中の各記号は、請求項 1 と同義である)

[請求項4] R^3 が、ハロゲンである、請求項 1 から 3 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5] R^4 が、環Cyである、請求項 1 から 4 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6] 式 [I B] 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。

[化13]



(式中の各記号は、請求項1と同義である)

[請求項7]

 R^1 が、

- (1) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
- (2) C_{1-4} アルコキシ、
- (3) ハロゲン、又は
- (4) C_{1-4} ハロアルキル

である、請求項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。

[請求項8]

R^2 が、ハロゲンである、請求項1から7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。

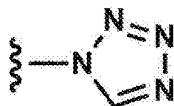
[請求項9]

環Cyが、

- (1) C_{4-6} 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) シアノ、
 - (c) オキソ、
 - (d) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、
 - (I) ヒドロキシ、
 - (II) カルボキシ、
 - (III) $-CONH_2$ 、
 - (IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 - (V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[化14]



で示される基

で置換されてもよい)、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は- SO_2-C_{1-4} アルキルで置換されてもよい)、

(f) カルボキシ、

(g) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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)

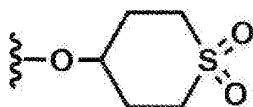
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

(h) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(i) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

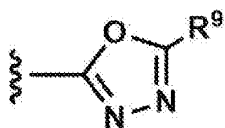
[化15]



で示される基、

(k) 式：

[化16]

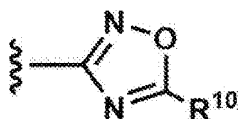


{式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[化17]



(式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい）、

(2) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

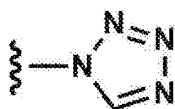
(III) $-CONH_2$ 、

(IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[化18]



で示される基

で置換されてもよい)、

(c) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は- SO_2-C_{1-4} アルキルで置換されてもよい)、

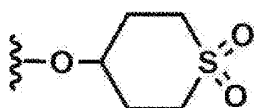
(d) カルボキシ、

(e) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[化19]



で示される基

で置換されてもよい)、

(3) 窒素原子を1個含有する、5又は6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) オキソ、

(b) C_{1-6} アルキル、

(c) $-CO-R^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(I) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

(i) ヒドロキシ、

(ii) シアノ、又は

(iii) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

(II) C_{1-6} アルコキシ、

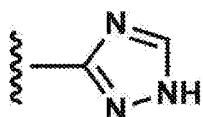
(III) C_{1-6} ハロアルキル、

(IV) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、又は

(V) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい）である}、及び

(d) 式：

[化20]



で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(4) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、

(5) 窒素原子を1個含有する、7から11員のスピロヘテロシクロアルキル {ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい}、あるいは

(6) 窒素原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基（ここで、該縮合環基は、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい）

である、請求項1から8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10]

環Cyが、

(1) C_{4-6} 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) シアノ、

(c) オキソ、

(d) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

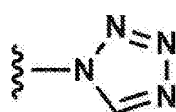
(III) $-CONH_2$ 、

(IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[化21]



で示される基

で置換されてもよい）、

(e) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

(f) カルボキシ、

(g) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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）

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

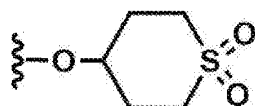
(h) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されても

よい) である}、

(i) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

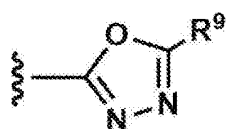
[化22]



で示される基、

(k) 式：

[化23]

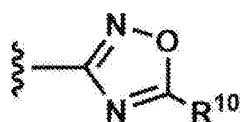


{式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[化24]



(式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい)、

(2) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

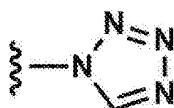
(III) $-\text{CONH}_2$ 、

(IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[化25]



で示される基

で置換されてもよい)、

(c) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(d) カルボキシ、

(e) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[化26]



で示される基

で置換されてもよい}、

(3) 窒素原子を1個含有する、5又は6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) オキソ、

(b) C_{1-6} アルキル、

(c) $-\text{CO}-\text{R}^{11}$ {ここで、 R^{11} は、

(I) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

- (i) ヒドロキシ、
- (ii) シアノ、又は
- (iii) C_{1-4} アルコキシ

で置換されてもよい)、

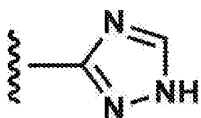
- (II) C_{1-6} アルコキシ、
- (III) C_{1-6} ハロアルキル、

(IV) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、又は

(V) 酸素原子を1個含有する、4から6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、ハロゲンで置換されてもよい) である}、及び

(d) 式:

[化27]



で示される基

からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい]、あるいは

(4) 窒素原子を1個含有する、8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、 $-CO-R^{11}$ で置換されてもよい} である、請求項1から8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11]

環Cyが、

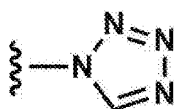
(1) C_{4-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) シアノ、
- (c) オキソ、

(d) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

- (I) ヒドロキシ、
- (II) カルボキシ、
- (III) $-\text{CONH}_2$ 、
- (IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、
- (V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は
- (VI) 式：

[化28]



で示される基

で置換されてもよい)、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(f) カルボキシ、

(g) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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)

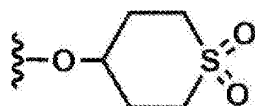
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

(h) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(i) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

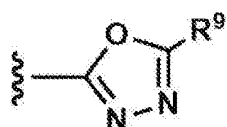
[化29]



で示される基、

(k) 式：

[化30]

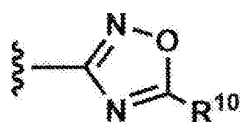


{式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[化31]



(式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい）、あるいは

(2) C_{5-8} 架橋シクロアルキル {ここで、該架橋シクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

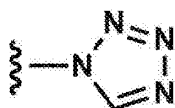
(III) $-CONH_2$ 、

(IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[化32]



で示される基

で置換されてもよい)、

(c) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(d) カルボキシ、

(e) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[化33]



で示される基

で置換されてもよい}

である、請求項1から8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12]

環Cyが、

(1) シクロヘキシル (ここで、該シクロヘキシルは、

(a) ヒドロキシ、

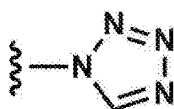
(b) シアノ、

(c) オキソ、

(d) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、

- (I) ヒドロキシ、
- (II) カルボキシ、
- (III) $-\text{CONH}_2$ 、
- (IV) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、
- (V) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は
- (VI) 式：

[化34]



で示される基

で置換されてもよい)、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(f) カルボキシ、

(g) $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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)

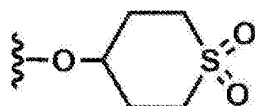
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

(h) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(i) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

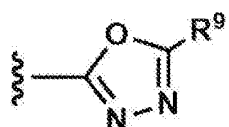
[化35]



で示される基、

(k) 式：

[化36]

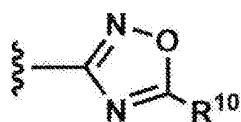


{式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、及び

(m) 式：

[化37]



(式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基

からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい）、あるいは

(2) 式：

[化38]



{ここで、該式で示される基は、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、

(I) ヒドロキシ、

(II) カルボキシ、

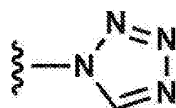
(III) $-CONH_2$ 、

(IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は

(VI) 式：

[化39]



で示される基

で置換されてもよい）、

(c) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい）、

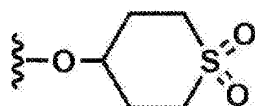
(d) カルボキシ、

(e) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、

(f) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は

(g) 式：

[化40]



で示される基

で置換されてもよい}

で示される基である、請求項1から8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13]

環Cyが、

(1) 式：

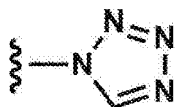
[化41]



(式中、 R^{12} 及び R^{13} は、各々独立して、

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) シアノ、
- (d) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、
 - (I) ヒドロキシ、
 - (II) カルボキシ、
 - (III) $-CONH_2$ 、
 - (IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 - (V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は
 - (VI) 式：

[化42]



で示される基

で置換されてもよい)、

- (e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、
- (f) カルボキシ、
- (g) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) であるか、あるいは、 R^5 と R^6 が、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、

(I) ヒドロキシ、及び

(II) C_{1-6} 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）

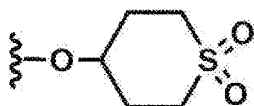
からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい]、

(h) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル（ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい）である}、

(i) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(j) 式：

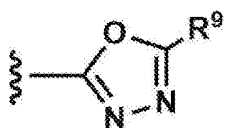
[化43]



で示される基、

(k) 式：

[化44]

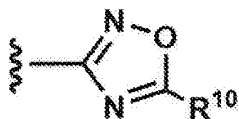


{式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）である}

で示される基、又は

(m) 式：

[化45]



(式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基であるか、あるいは、 R^{12} と R^{13} が、一緒になってオキソを形成してもよい)で示される基、あるいは

(2) 式 :

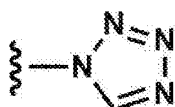
[化46]



(式中、 R^{14} は、

- (a) 水素、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) C_{1-6} アルキル (ここで、該アルキルは、
 - (I) ヒドロキシ、
 - (II) カルボキシ、
 - (III) $-CONH_2$ 、
 - (IV) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
 - (V) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、又は
 - (VI) 式 :

[化47]

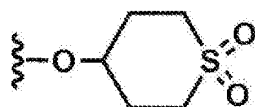


で示される基

で置換されてもよい)、

- (d) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、
- (e) カルボキシ、
- (f) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、
- (g) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、又は
- (h) 式 :

[化48]



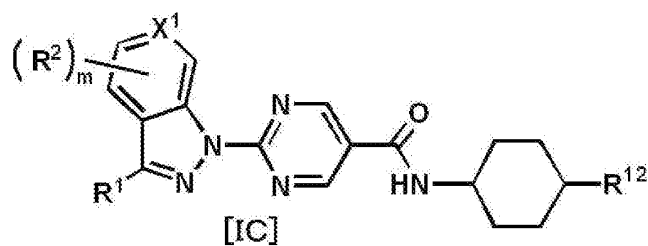
で示される基

である)

で示される基である、請求項 1 から 8 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14] 式 [I C] で示される、請求項 1 又は 1 3 に記載の化合物又はその
製薬上許容される塩。

[化49]



(式中、

X¹、R¹、R²及びmは、請求項 1 と同義であり、R¹²は、請求項 1 3 と同義である)[請求項15] R¹²が

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C₁₋₆アルキル (ここで、該アルキルは、

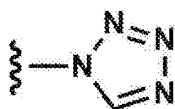
(a) ヒドロキシ、

(b) カルボキシ、

(c) -CONH₂、(d) -CO-C₁₋₄アルコキシ、(e) -SO₂-C₁₋₄アルキル、又は

(f) 式：

[化50]



で示される基

で置換されてもよい)、

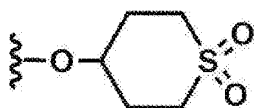
(4) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシ、又は $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルで置換されてもよい)、

(5) $-CO-NR^5R^6$ [ここで、 R^5 と R^6 は、これらが結合する窒素原子と一緒に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6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、 C_{1-6} 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) で置換されてもよい} を形成する]、

(6) $-NR^7R^8$ {ここで、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル、又は $-CO-C_{1-6}$ アルキル (ここで、該アルキルは、シアノで置換されてもよい) である}、

(7) 式:

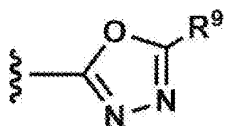
[化51]



で示される基、

(8) 式:

[化52]

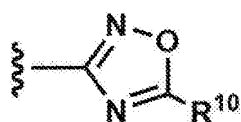


{式中、 R^9 は、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) である}

で示される基、又は

(9) 式：

[化53]

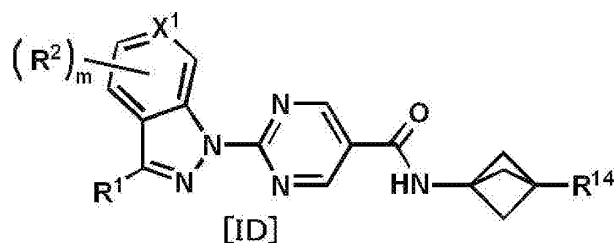


(式中、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される基である、請求項14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 [ID] で示される、請求項1又は13に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化54]



(式中、

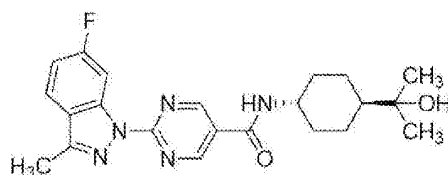
X^1 、 R^1 、 R^2 及び m は、請求項1と同義であり、

R^{14} は、請求項13と同義である)

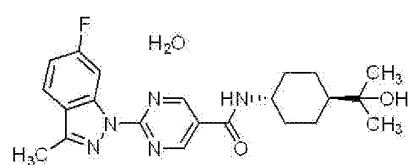
[請求項17] R^{14} が、 C_{1-6} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）である、請求項16に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項18] 下記構造式：

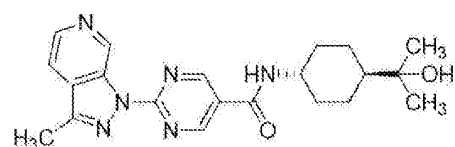
[化55]



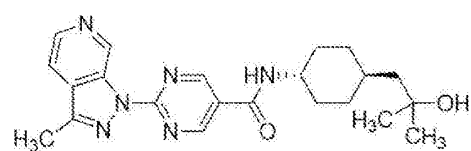
[化56]



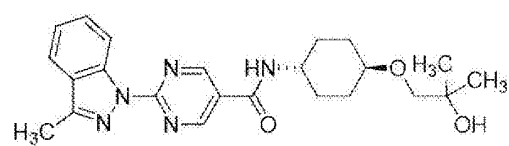
[化57]



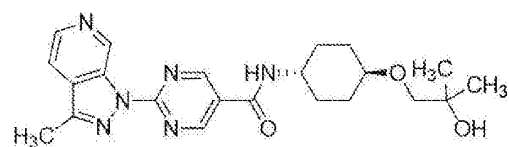
[化58]



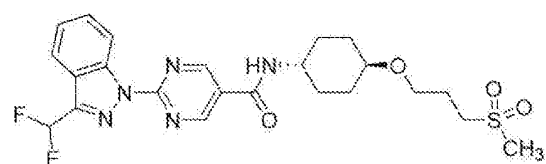
[化59]



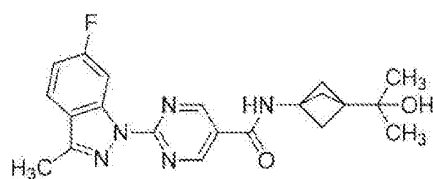
[化60]



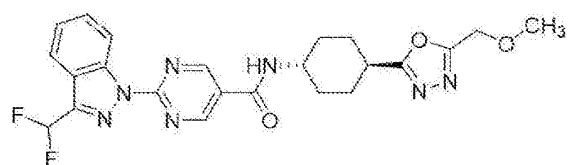
[化61]



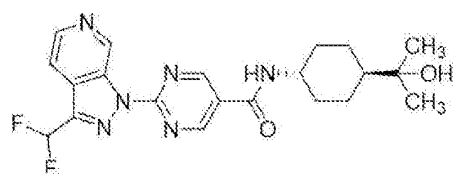
[化62]



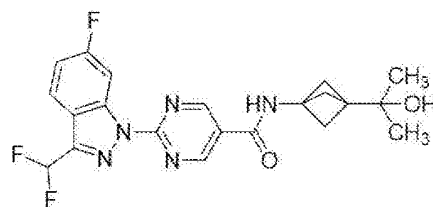
[化63]



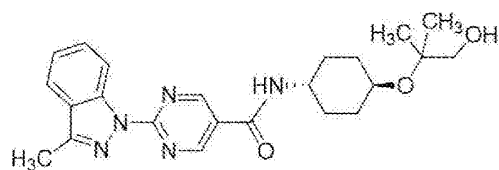
[化64]



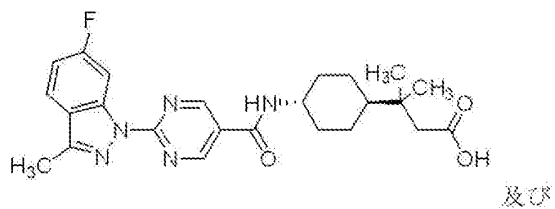
[化65]



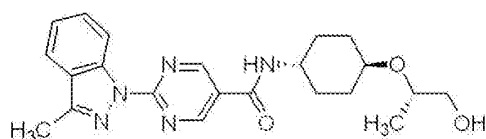
[化66]



[化67]



[化68]



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] 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、H-PGDS阻害剤。

[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、末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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22] 末梢動脈疾患が、PADに基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、請求項21に記載の治療剤又は予防剤。

[請求項23] 薬学上有効量の請求項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H-PGDSを阻害する方法。

[請求項24] 薬学上有効量の請求項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末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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25] 末梢動脈疾患が、PADに基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、請求項24に記載の方法。

[請求項26] H-PGDS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27] 末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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28] 末梢動脈疾患が、PADに基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、請求項27に記載の使用。
- [請求項29] H-PGDS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30] 末梢動脈疾患、心血管疾患、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、サルコペニア、及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー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31] 末梢動脈疾患が、PADに基づく間欠性跛行又は包括的高度慢性下肢虚血である、請求項30に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。