(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7701162号
(P7701162)

(45)発行日　令和7年7月1日(2025.7.1)

(24)登録日　令和7年6月23日(2025.6.23)

(51)国際特許分類

		FI	
A61K	*31/424(2006.01)*	A61K	31/424
A61K	*31/437(2006.01)*	A61K	31/437
A61K	*31/4439(2006.01)*	A61K	31/4439
A61K	*31/444(2006.01)*	A61K	31/444
A61K	*31/497(2006.01)*	A61K	31/497

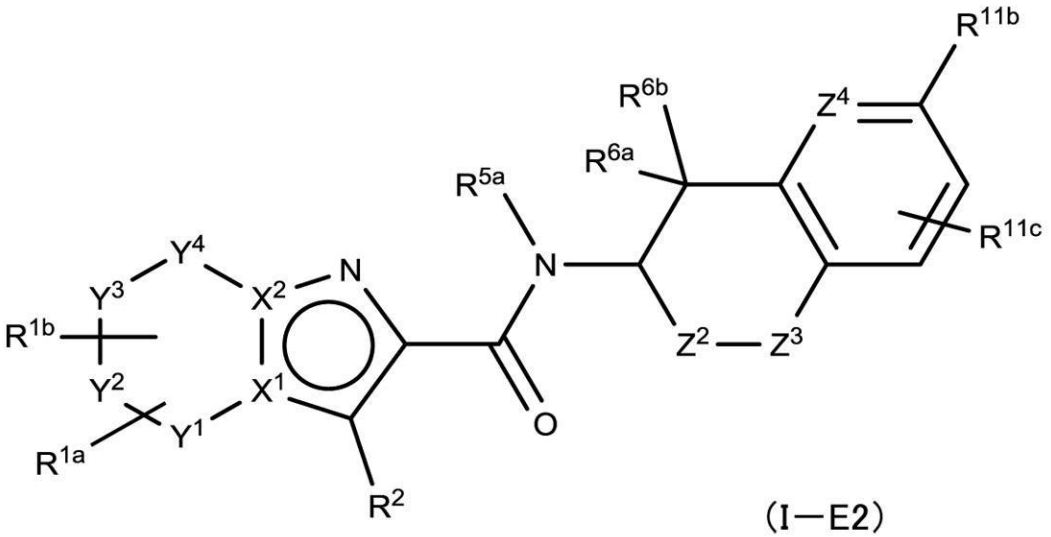
請求項の数　16　（全464頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-29611(P2021-29611)
(22)出願日　令和3年2月26日(2021.2.26)
(65)公開番号　特開2021-138690(P2021-138690A)
(43)公開日　令和3年9月16日(2021.9.16)
審査請求日　令和6年2月20日(2024.2.20)
(31)優先権主張番号　特願2020-33575(P2020-33575)
(32)優先日　令和2年2月28日(2020.2.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　000124269
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込２丁目２８番８号
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　赤星　一誠
京都府京都市山科区四ノ宮南河原町１４
科研製薬株式会社 新薬創生センター内
(72)発明者　住川　栄健
京都府京都市山科区四ノ宮南河原町１４
科研製薬株式会社 新薬創生センター内
(72)発明者　古田　貞由
東京都文京区本駒込２丁目２８番８号
科研製薬株式会社内
(72)発明者　今津　拓也
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式(I-E2)：
【化１】



(I－E2)

[式中、X^1－X^2は、N－C又はC－Nであり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、一緒になって、
－$OCH_2CH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、
－OCH_2CH_2－、－$OCR^{4a}HCH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2$－、
－$OCH_2CH_2CH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2$－、
－$OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、
－$CH_2OCH_2CH_2$－、－$CH_2OCH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2OCH_2$－、－$CH_2CR^{4a}HOCH_2$－
－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、
－$CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2$－、－$CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2$－、
－$CH_2SCH_2CH_2$－、－$CH_2SO_2CH_2CH_2$－、
－$NHCH_2CH_2CH_2$－、－$NR^{4c}CH_2CH_2CH_2$－、－$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$－、
－$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$－、
－$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$－、－$CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2$－、－$CH_2NHCR^{4a}HCH_2$－、
－$CH_2CH_2NR^{4c}CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$－、又は、－$CH_2CR^{4a}HNHCH_2$－を形成し、

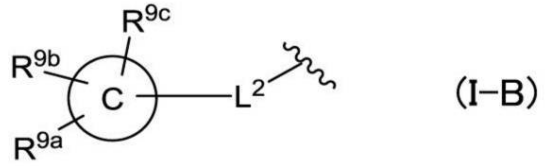
R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基であり、

R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、又は、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、ペンタフルオ

ロスルファニル基、-$(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（R^{b1}及びR^{b2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又はC_1-C_4ハロアルキル基であり、qは、0、１、2、又は、3である。）、又は、一般式(I-B)

【化２】



(I-B)

{式中、

環Cは、飽和、部分飽和、若しくは不飽和の3～7員の単環式環、又は、飽和、部分飽和、若しくは不飽和の7～12員の二環式環であり、

L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^c(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CONR^c(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^cCO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO_2(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO_2NR^c(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^cSO_2(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり

(R^cは、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、

R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{10d}、R^{10e}、R^{10f}、R^{10g}、R^{10h}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_3-C_7シクロアルキル基であり、

R^{10a}及びR^{10b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、

R^{10c}及びR^{10d}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、

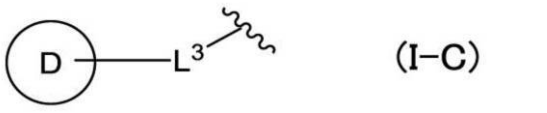
R^{10e}及びR^{10f}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、

R^{10g}及びR^{10h}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、

r1、r2、r3及びr4は、それぞれ独立して、0、1、又は、2である。）、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ホルミル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、-$(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、sは、0、１、又は、2である。）、又は、一般式(I-C)

【化３】



(I-C)

{式中、
環Dは、ハロゲン原子、水酸基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよい、3～7員の単環式環であり、
L^3は、単結合、又は、酸素原子である。} である。}で表される基であるか、あるいは、
R^{4a}及びR^{4b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、あるいは、
R^{4a}及びR^{4b}は、一緒になって、一般式(I-D)：
【化４】

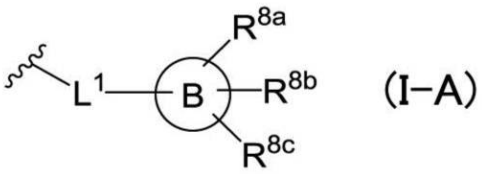


(I-D)

を形成してもよく（R^{4d}及びR^{4e}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は、C_1-C_4アルキル基、あるいは、R^{4d}及びR^{4e}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよい。）（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、－$CR^{4a}R^{4b}$－、－$CR^{4a}H$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}$－、又は、－$CH_2CR^{4a}H$－である。）、
Z^2－Z^3は、－OCH_2－、－CH_2O－、－SCH_2－、－CH_2S－、－CH_2NR^{f1}－、－$NR^{f1}CH_2$－、－CH_2CH_2－、－$CONR^{f1}$－、－$NR^{f1}CO$－、－$OCR^{f1}R^{f2}$－、又は、－$CR^{f1}R^{f2}O$－であり（R^{f1}及びR^{f2}は、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）、
R^{5a}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、 C_1-C_6ハロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、ヘテロシクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、又は、アラルキル基であり、
R^{6a}、R^{6b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基 、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ基であり、
Z^4は、C-R^{11a}又は窒素原子であり、
R^{11a}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルキニル基、又は、C_2-C_6アルキニルオキシ基であり、
R^{11b}及びR^{11c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、 置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよい

C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルスルホニル基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、
pは、0、１、又は、2である。）、又は、一般式(I-A)

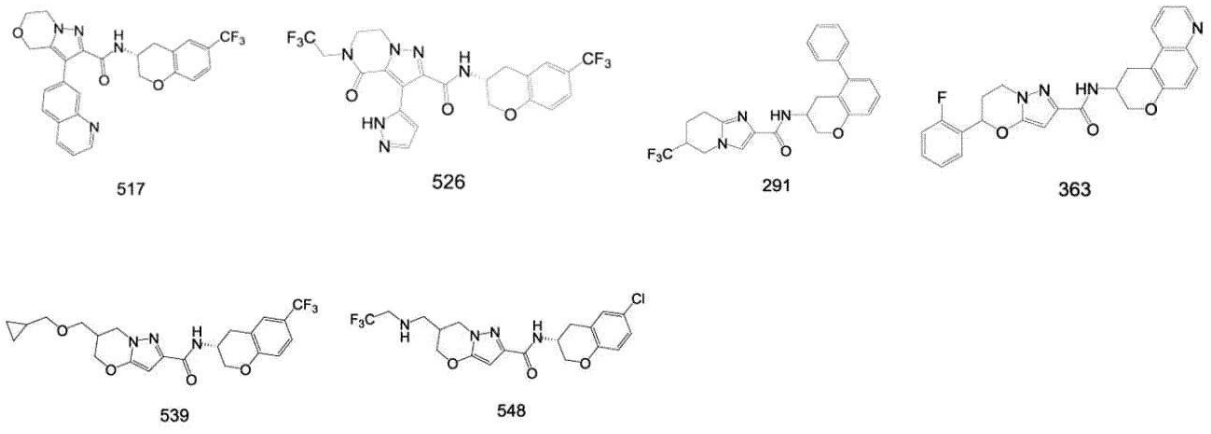
【化５】



(I-A)

{式中、
環Bは、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、
L^1は、単結合、-$CR^{a3}R^{a4}$-、-O-、-NR^{a1}-、-$CR^{a3}R^{a4}O$-、-$OCR^{a3}R^{a4}$-、-CH_2CH_2-、-CH=CH-、-C≡C-、又は、-CH_2OCH_2-であり(R^{a3}及びR^{a4}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。} で表される基である。]
で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬、又は
下記式で示される化合物からなる群より選択されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬

【化６】



。

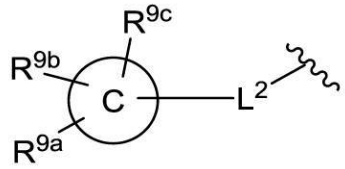
【請求項２】

前記一般式(I-E2)中、
X^1-X^2が、C－Nであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、
$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、
$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$を形成し
（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、請求項１において示された定義と同義である。）、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる請求項１に記載の医薬(但し、X^1-X^2が、C－Nであり、かつ、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$又は
$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$を形成する場合は、R^2は水素原子である。)。

【請求項３】
前記一般式(I-E2)中、
Z^2-Z^3が、$-CH_2O-$であり、
R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、水酸基又はメトキシ基であり、
R^{11a}及びR^{11c}が、それぞれ、水素原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる請求項１又は請求項２に記載の医薬。

【請求項４】
前記一般式(I-E2)中、
X^1-X^2が、C－Nであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$を形成し、
R^{4a}が、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、請求項１において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-B)

【化７】

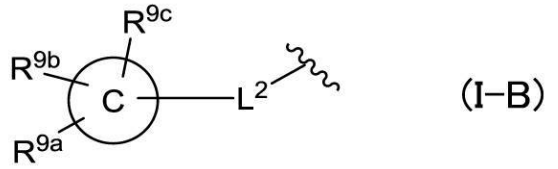


(I-B)

{式中、
環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^2は、単結合、-CH=CH-, -C≡C-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり（$R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^c$は、請求項１において示された定義と同義である。）、
R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、$-(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$（s、R^{d1}及びR^{d2}は、請求項１において示された定義と同義である。）である。}である、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる請求項１から請求項３のいずれか１つに記載の医薬。
【請求項５】
前記一般式(I-E2)中、
X^1-X^2が、N－Cであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$を形成する（$R^{4a}$、$R^{4b}$及び$R^{4c}$は、請求項１において示された定義と同義である。）、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる請求項１に記載の医薬（但し、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合は、環Cはフェニル環ではない。）。
【請求項６】
前記一般式(I-E2)中、
Z^2-Z^3が、$-CH_2O-$であり、
R^{6a}、R^{6b}、及びR^{11c}が、それぞれ、水素原子であり、
R^{11a}が、水素原子又はハロゲン原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる請求項１又は請求項５に記載の医薬。
【請求項７】
前記一般式(I-E2)中、
X^1-X^2が、N－Cであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$を形成し、
R^{4a}及びR^{4c}が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロ

ゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、 C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、請求項１において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-B)

【化８】



(I−B)

{式中、

環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり（$R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^c$は、請求項１において示された定義と同義である。）、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、$-(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$（s、R^{d1}及びR^{d2}は、請求項１において示された定義と同義である。）である。}である、

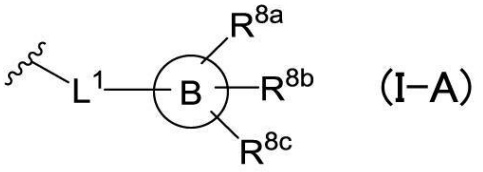
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる請求項１、請求項５、請求項６のいずれか１つに記載の医薬。

【請求項８】

前記一般式(I-E2)中、

R^{11b}が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、 C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、 C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、 C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、$-(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（p、R^{a1}及びR^{a2}は、請求項１において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-A)

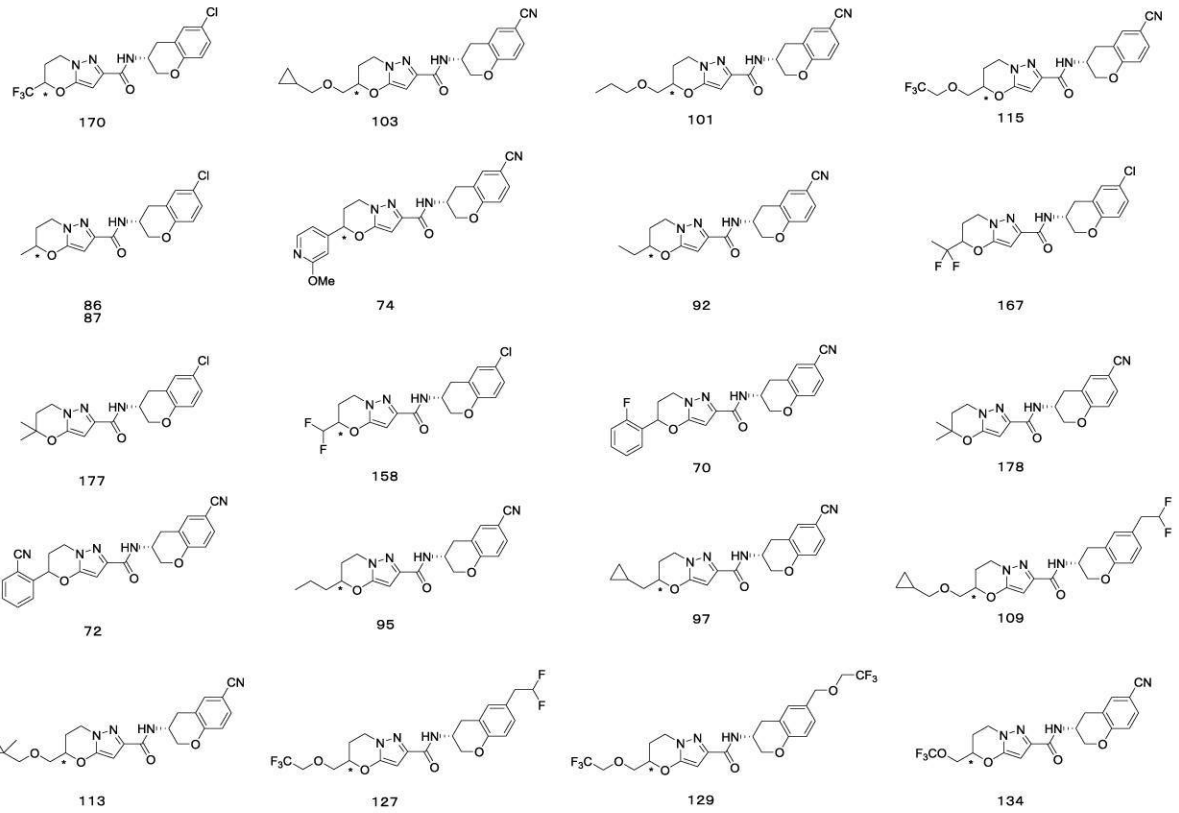
【化９】



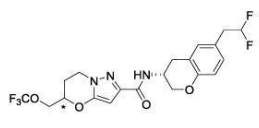
{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^1は、単結合、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2CH_2-、又は、-CH_2OCH_2-であり、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。}で表される基である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる請求項１から請求項７のいずれか１つに記載の医薬。

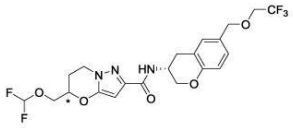
【請求項９】
下記式（構造式中に示したアスタリスク（＊）は、該当する不斉炭素の立体が単一であることを意味する。）

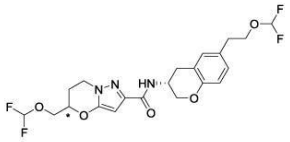
【化１０】

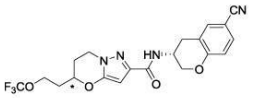


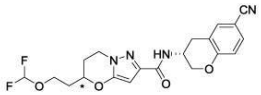
【化１１】

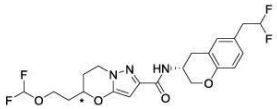

136

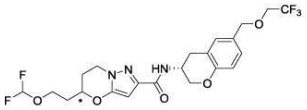

140

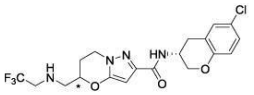

142

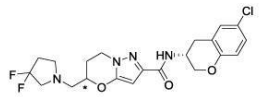

144

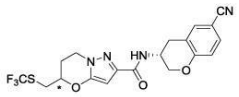

146

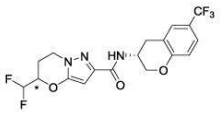

148

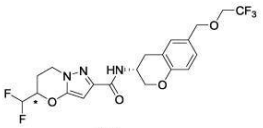

150

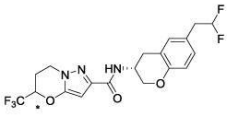

152

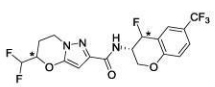

153

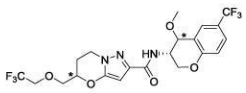

156

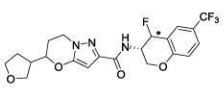

161

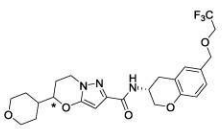

163

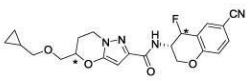

173

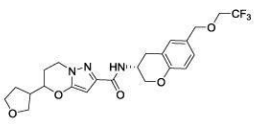

579

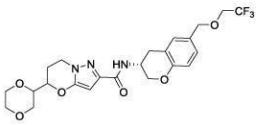

598

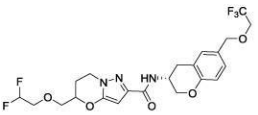

614

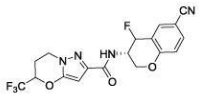

615

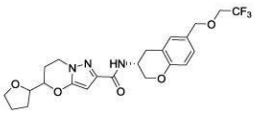

617

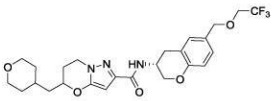

630

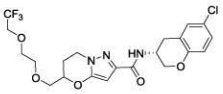

631

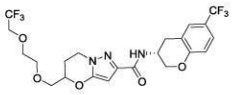

635

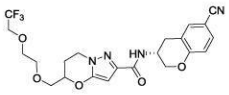

648

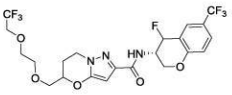

651


655

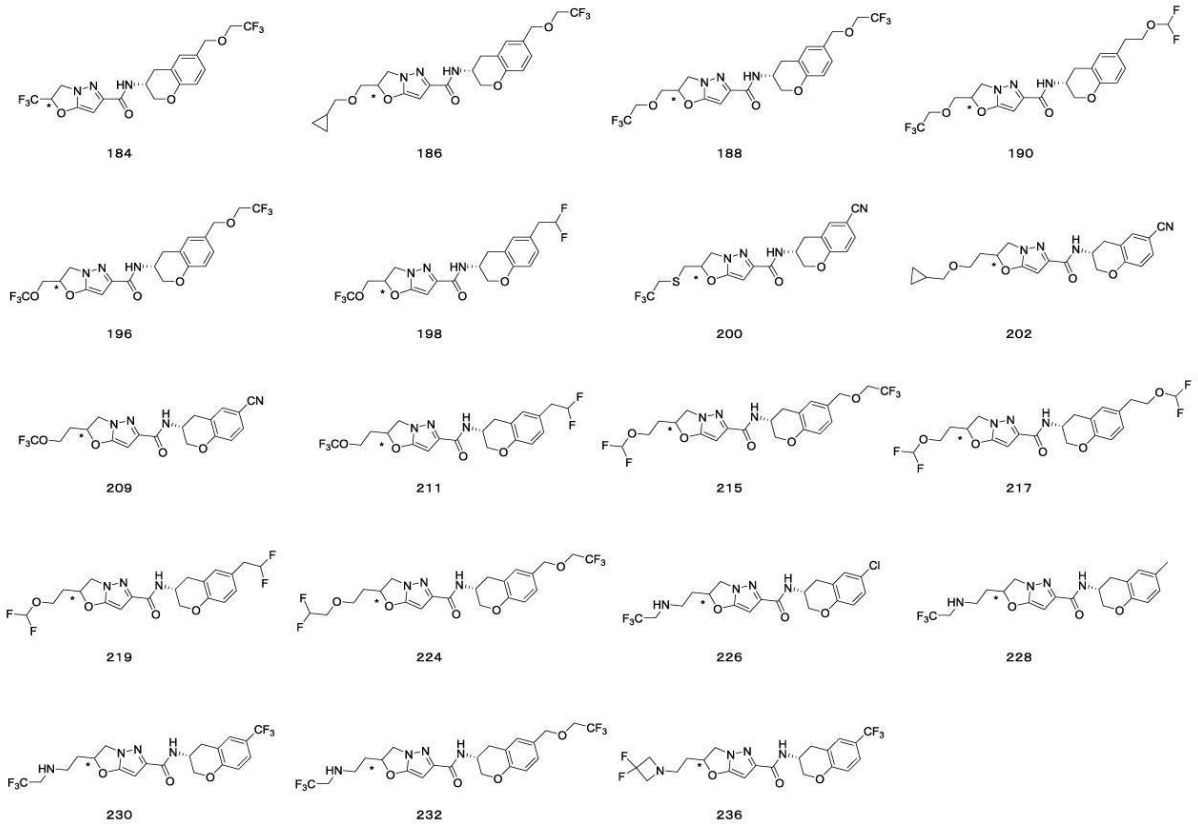

662


663

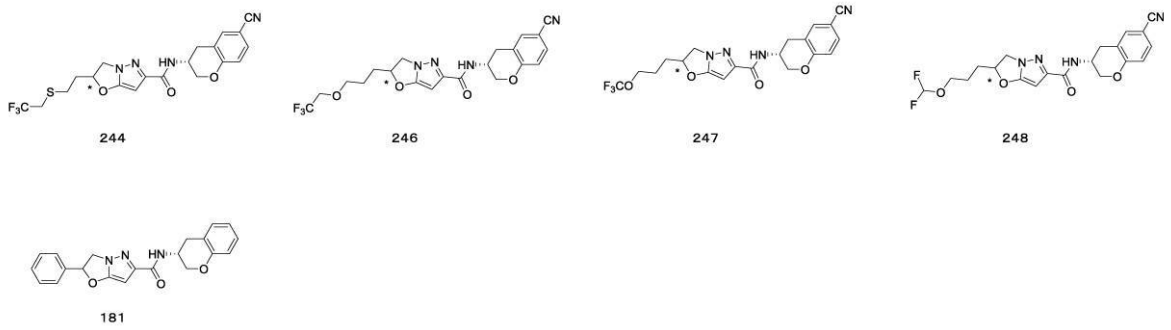

664


665

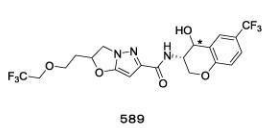
【化１２】

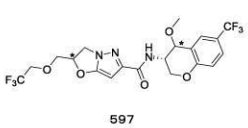

184
186
188
190
196
198
200
202
209
211
215
217
219
224
226
228
230
232
236

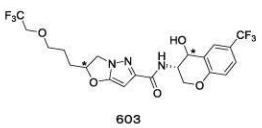
【化１３】

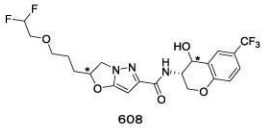

244
246
247
248

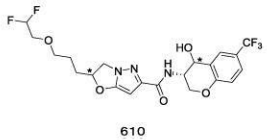
181

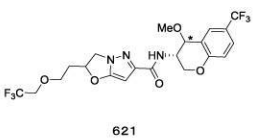

589

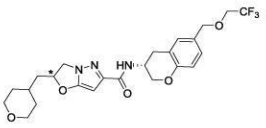

597

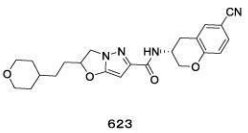

603

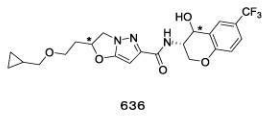

608

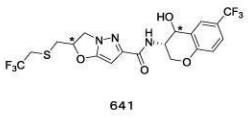

610

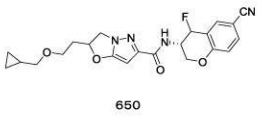

621

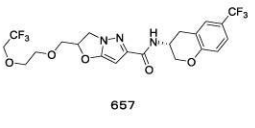

622

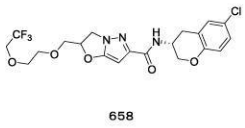

623

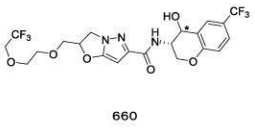

636

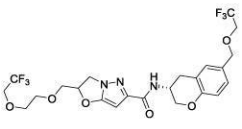

641

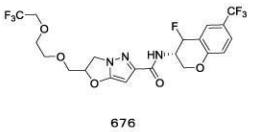

650


657

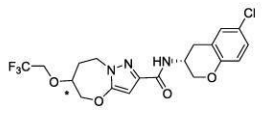

658

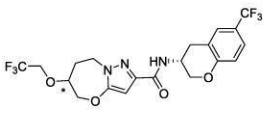

660

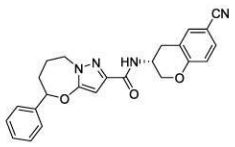

661

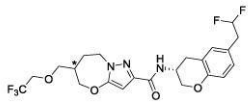

676

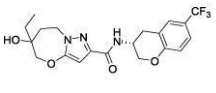
【化１４】

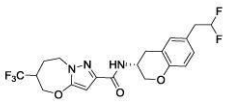

256

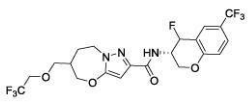

257

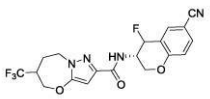

251

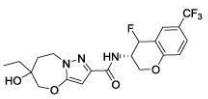

601

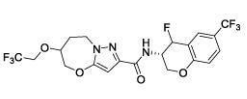

582

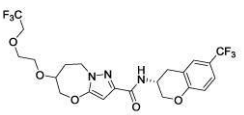

633

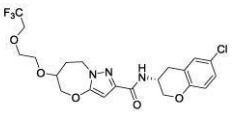

634

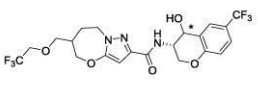

649


656

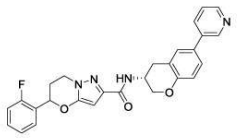

679

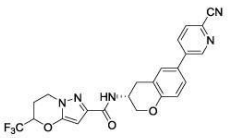

680

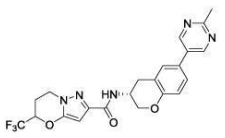

682

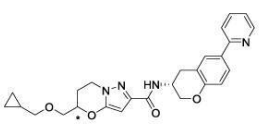

683

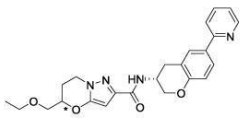
【化１５】

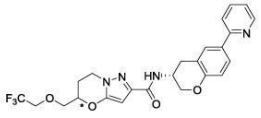

81

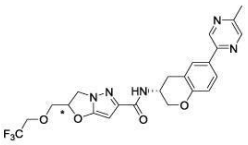

174

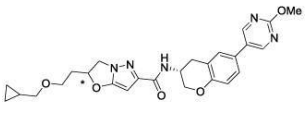

175

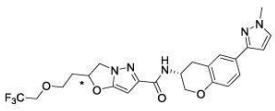

111

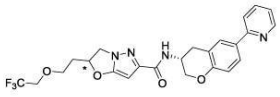

124

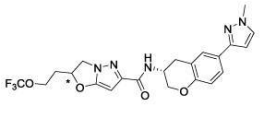

131

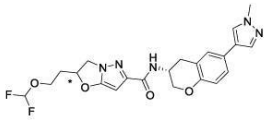

194

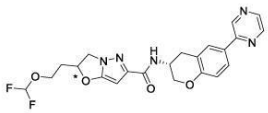

204


206

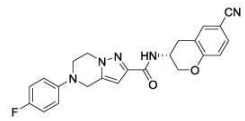

207

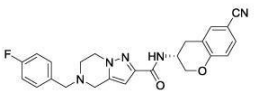

213

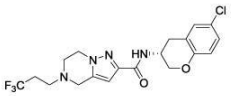

221

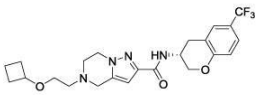

223

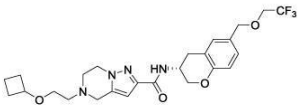
【化１６】

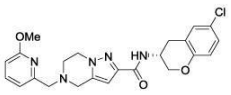

278

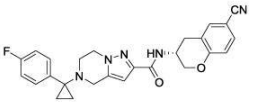

268

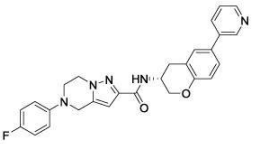

261

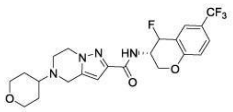

265

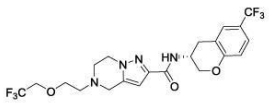

266

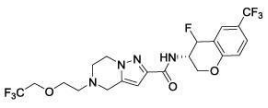

273

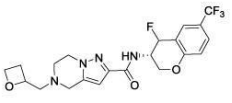

282

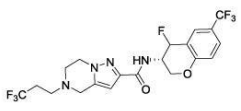

279

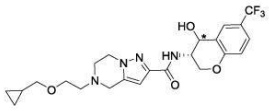

637

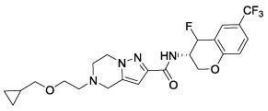

644

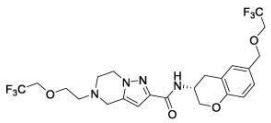

645

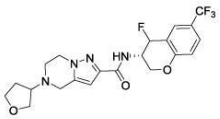

646

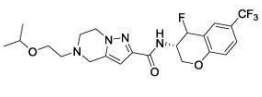

647

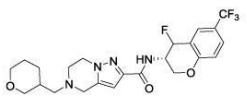

652

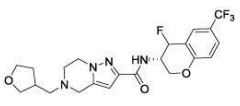

654

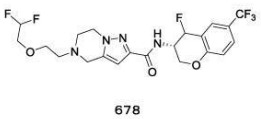

667

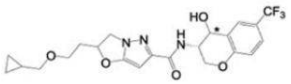

670


671


672

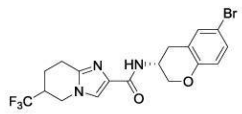

673


678

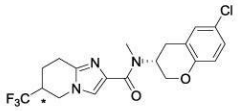


596

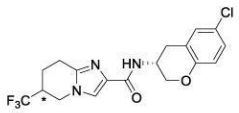
【化１７】



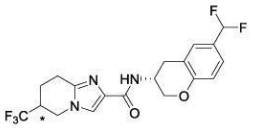
12



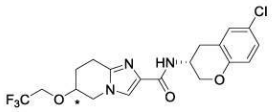
3
4



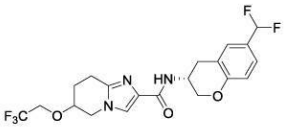
2



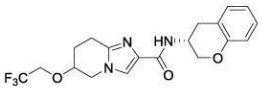
7



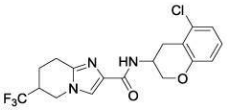
39



40

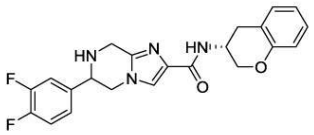


37

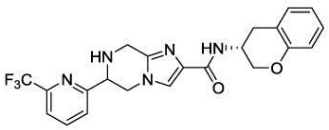


8

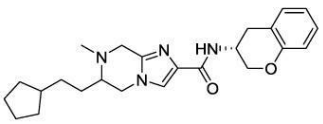
【化１８】



44

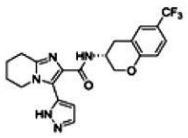


46

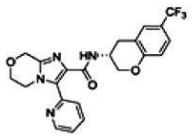


52

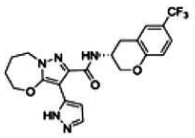
【化１９】



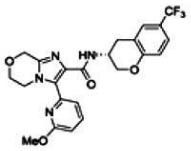
19



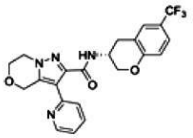
67



258

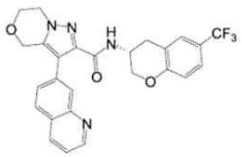


65

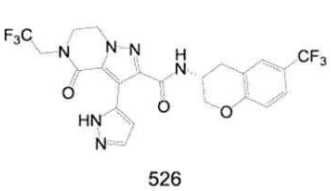


260

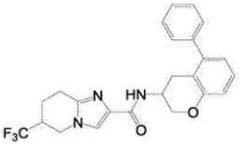
【化２０】



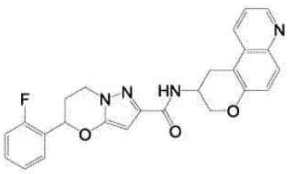
517



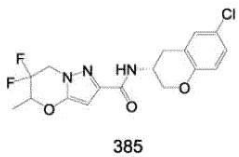
526



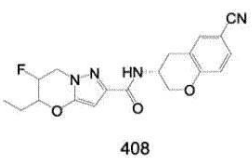
291



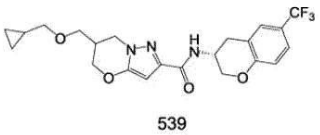
363



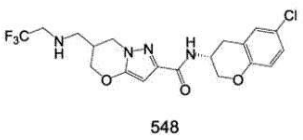
385



408



539



548

からなる群より選択されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬。

【請求項１０】

電位依存性ナトリウムチャネルNav1.7に関連する疾病の予防又は治療剤である請求項１に記載の医薬。

【請求項１１】

疼痛を伴う疾患、掻痒を伴う疾患、自律神経関連疾患の予防又は治療剤である請求項１に記載の医薬。
【請求項１２】
疼痛を伴う疾患の予防又は治療剤である請求項１に記載の医薬。
【請求項１３】
鎮痛剤である請求項１に記載の医薬。
【請求項１４】
侵害受容性疼痛又は神経障害性疼痛の予防又は治療剤である請求項１に記載の医薬。
【請求項１５】
疼痛の予防又は治療に使用するための医薬を製造するための請求項１の医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩の使用。
【請求項１６】
鎮痛剤を製造するための請求項１の医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルNav1.7(以下、Nav1.7と示す。)が関与する疾患を治療又は予防するのに有用な化合物又はその塩からなる医薬に関する。
【背景技術】
【０００２】
電位依存性ナトリウムチャネル(Nav)は、中枢神経系及び末梢神経系の神経細胞及び心筋細胞を含む興奮性細胞に存在する。その役割は、細胞膜電位の脱分極で発生する活動電位の立ち上がり相を制御し、電気信号の発生と伝搬に関与することである。そのため、Navは神経や心筋など興奮性細胞の生理的な機能の維持に必須である。Navの異常は、てんかん(非特許文献1)、不整脈(非特許文献2)、筋緊張症(非特許文献3)、慢性痛(非特許文献4)などの疾患に関与する。
Navは、イオンチャネルポアを形成するαサブユニットと補助的に働くβサブユニットから構成される。αサブユニットには、これまでに少なくとも9つの種類が知られている(Nav1.1～Nav1.9)。これらのサブタイプは、機能的にはフグ毒であるテトロドトキシン(TTX)によって阻害されるTTX感受性のNav(Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.6、Nav1.7)と、TTX抵抗性のNav(Nav1.5、Nav1.8、Nav1.9)に大別される。Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3の多くは中枢神経系、Nav1.4の多くは骨格筋、Nav1.5の多くは心筋、Nav1.6の多くは神経系、ならびにNav1.7、Nav1.8及びNav1.9の多くは末梢神経系に発現することが知られている(非特許文献5)。
Nav1.7は自律神経及び知覚神経などの末梢神経系に分布するTTX感受性ナトリウムチャネルである。近年、Nav1.7をコードする遺伝子(SCN9A)における変異が、痛覚閾値を変化させることが示された。すなわち、四肢末梢の紅潮、痛覚の増大を示す肢端紅痛症の家系解析から、SCN9Aにgain of function mutationが起こっていること(非特許文献6)、さらに、他の感覚が正常にもかかわらず痛覚のみが消失している無痛症の家系解析よりSCN9Aにloss of function mutationが起こっていることが報告されている(非特許文献7)。
【０００３】
抗Nav1.7抗体(非特許文献8)や、Nav1.7阻害化合物(非特許文献9、特許文献1、特許文献2)を用いた検討からも、Nav1.7が阻害されることによって、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛に対する鎮痛作用が示されることが知られている。
このように、Nav1.7は特に痛覚との関連が示唆されていることから、Nav1.7阻害剤は痛みを伴う疾患、特に侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛の治療薬又は予防薬として有用であると考えられている。
【０００４】
さらに、掻痒の感覚は末梢知覚神経で伝達され、Nav1.7は末梢神経系に分布することか

ら、Nav1.7は急性あるいは慢性の掻痒にも関与すると考えられ、Nav1.7を阻害することにより、急性あるいは慢性の掻痒に対する抗掻痒作用(非特許文献7)が得られると考えられる。

【０００５】

Nav阻害剤は様々な疾患状態の治療に有効であり、例えば、サブタイプ非特異的Nav阻害剤としては、局所麻酔薬のリドカインや抗不整脈薬のメキシレチン、抗てんかん薬のカルバマゼピン等が知られている。

【０００６】

サブタイプ非特異的Nav阻害剤は、臨床において鎮痛作用を示すことが知られており、鎮痛薬として利用されている。しかし、これらのサブタイプ非選択的Nav阻害剤は、心筋に発現するNav1.5に対しても抑制作用を示すため、生命維持において特に重要である心臓機能に悪影響を与える懸念を有する。これまで、臨床的に用いられる選択的なNav1.7阻害剤は存在しない。

【０００７】

以上のことから、Nav1.5に対して選択的なNav1.7阻害剤は、Nav1.5阻害に由来する副作用の懸念が少なく、痛みを伴う様々な病態の治療薬又は予防薬として非常に有用であると考えられる。

【０００８】

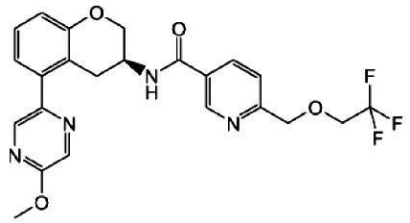
これまでNav1.7阻害作用を有する様々なヘテロ芳香族アミド誘導体が報告されている(特許文献3から特許文献10)。

【０００９】

また、特許文献11から特許文献15には、Nav1.7阻害活性を有する種々のアミド化合物が開示されている。例えば、特許文献15では、

【００１０】

【化１】



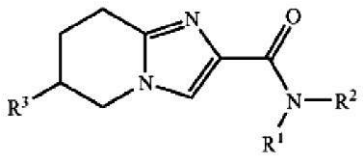
で表される化合物が記載されている。

【００１１】

特許文献16には、KCNQ2/3 カリウムチャネルに親和性を有し、鎮痛剤として有用な化合物として、

【００１２】

【化２】



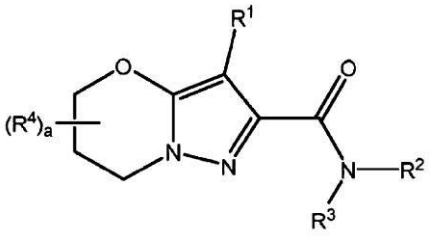
(式中、各記号は特許文献16で定義される通りである。)で表される化合物が記載されている。

【００１３】

特許文献17には、PDE4B阻害活性を有し、痛みを含む様々な疾患に有効である化合物として、

【００１４】

【化３】



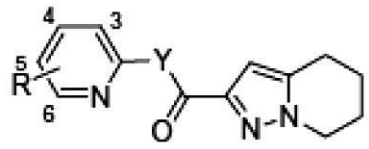
(式中、各記号は特許文献17で定義される通りである。)で表される化合物が記載されている。

【００１５】

非特許文献10には、メタボトロピックグルタミン酸レセプター5のネガティブアロステリックモジュレーターであり、慢性疼痛に適用できる化合物として、

【００１６】

【化４】



(式中、各記号は非特許文献10で定義される通りである。)で表される化合物が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１７】

【文献】国際公開第2014／151472号
【文献】米国特許公報第2014-8883840号
【文献】国際公開第2008／008020号
【文献】国際公開第2009／145720号
【文献】国際公開第2009／145721号
【文献】国際公開第2013／161928号
【文献】特開2014-101287号
【文献】国際公開第2015／119998号
【文献】国際公開第2016／117647号
【文献】国際公開第2008／130319号
【文献】国際公開第2008／130320号
【文献】国際公開第2008／130321号
【文献】国際公開第2008／130322号
【文献】国際公開第2008／130323号
【文献】国際公開第2012／039657号
【文献】米国特許公開公報第2009-0186902号
【文献】国際公開第2017／145013号

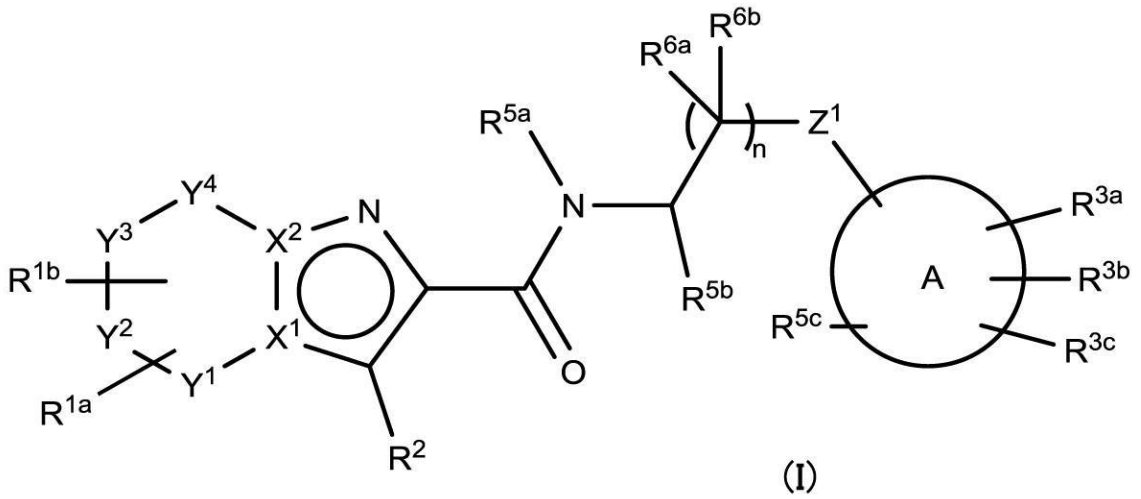
【非特許文献】

【００１８】

【文献】Yogeeswari et al., Curr. Drug Targets 2004, 5(7), 589-602.
【文献】Noble D., Proc Natl Acad Sci USA. 2002, 99(9):5755-5756.
【文献】Cannon SC, Kidney Int. 2000, 57(3), 772-779.
【文献】Wood, JN et al., J. Neurobiol. 2004, 61(1), 55-71.
【文献】Catterall, WA et al., Pharmacol Rev. 2005, 57:397-409.
【文献】Waxman, SG Neurology. 2007, 7, 69(6), 505-507.

【文献】Cox et al., Nature 2006, 444, 894-898.
【文献】Lee JH et al.,Cell 2014, 157, 1393-1404.
【文献】Erin McGowan BS et al., Anesth Analg 2009, 109, 951-958.
【文献】G. Duvey et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23(16), 4523.

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１９】
本発明の目的は、Nav1.7阻害作用を有する新規化合物又はその塩からなる医薬を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００２０】
本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、下記の一般式(I)で表される新規のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬が、Nav1.5に対して選択的なNav1.7阻害作用を有することを見出し、本発明を完成させた。
【００２１】
(0) 本発明は、下記一般式(I)で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩からなる医薬に関する：
【００２２】
【化５】



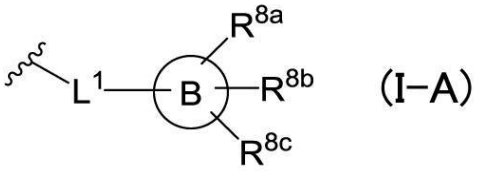
(I)

[式中、X^1－X^2は、N－C又はC－Nであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、それぞれ独立して、単結合、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CR^{4a}R^{4b}$－、－$CR^{4a}H$－、－$CR^{4b}H$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}$－、－$CH_2CR^{4a}H$－、－NR^{4c}－、－NH－、－S－、－SO_2－、又は、－O－であり、
Z^1は、単結合、－$CR^{7a}R^{7b}$－、－O－、－S－、－NH－、－NR^{7a}－、－$NR^{7a}CH_2$－、－CH_2NR^{7a}－、－CO－、又は、－SO_2－であり、
環Aは、3～7員の単環式芳香族環、又は、8～12員の二環式芳香族環であり、
R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基であり、
R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、又は、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、
R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、置換されていてもよいC_1

-C_6アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルスルホニル基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、pは、0、１、又は、2である。）、又は、一般式(I-A)

【００２３】

【化６】



(I−A)

{式中、

環Bは、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

L^1は、単結合、-$CR^{a3}R^{a4}$-、-O-、-NR^{a1}-、-$CR^{a3}R^{a4}O$-、-$OCR^{a3}R^{a4}$-、-CH_2CH_2-、-CH=CH-、-C≡C-、又は、-CH_2OCH_2-であり(R^{a3}及びR^{a4}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)、

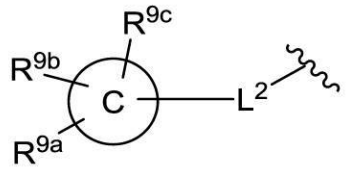
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。} で表される基であり、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4ア

ルコキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルチオ基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、ペンタフルオロスルファニル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（R^{b1}及びR^{b2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又はC_1-C_4ハロアルキル基であり、qは、0、1、2、又は、3である。）、又は、一般式(I-B)

【００２４】

【化７】



(I−B)

{式中、

環Cは、飽和、部分飽和、若しくは不飽和の3～7員の単環式環、又は、飽和、部分飽和、若しくは不飽和の7～12員の二環式環であり、

L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CONR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO_2(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO_2NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}SO_2(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり

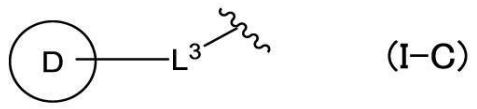
(R^cは、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、

R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{10d}、R^{10e}、R^{10f}、R^{10g}、R^{10h}は、それぞれ独立して、水素

原子、ハロゲン原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_3-C_7シクロアルキル基であり、
R^{10a}及びR^{10b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、
R^{10c}及びR^{10d}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、
R^{10e}及びR^{10f}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、
R^{10g}及びR^{10h}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、
r1、r2、r3及びr4は、それぞれ独立して、0、1、又は、2である。）、
R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ホルミル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、$-(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、sは、0、１、又は、2である。）、又は、一般式(I-C)

【００２５】

【化８】



(I-C)

{式中、
環Dは、ハロゲン原子、水酸基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよい、3～7員の単環式環であり、
L^3は、単結合、又は、酸素原子である。} である。}で表される基であるか、あるいは、
R^{4a}及びR^{4b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、あるいは、
R^{4a}及びR^{4b}は、一緒になって、一般式(I-D)：

【００２６】

【化９】



(I-D)

を形成してもよく（R^{4d}及びR^{4e}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は、C_1-C_4アルキル基、あるいは、R^{4d}及びR^{4e}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよい。）、
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnは、次の（i）から（v）で示される構成のいずれか１つを充足し
{(i) R^{5b}とR^{5c}が一緒になって、単結合、$-CH_2-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-CH_2S-$、$-SCH_2-$、$-CH_2NR^{e1}-$、$-NR^{e1}CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-NR^{e1}CO-$、$-CR^{e1}R^{e2}O-$、又は、$-OCR^{e1}R^{e2}-$を形成し（R^{e1}及びR^{e2}は、水素原子、又は、C_1-C_4アルキル基である。）、かつ、
R^{5a}が、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基

、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、ヘテロシクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、又は、アラルキル基であり、かつ、
R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基 、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ基であり、かつ、
nが、1又は2である。
(ii) R^{5a}とR^{6a}が一緒になって、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{e1}R^{e2}-$、$-CR^{e1}R^{e2}CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-CH_2CH_2CH_2O-$を形成し（R^{e1}とR^{e2}は、前記（i）において示された定義と同義である。）、かつ、
R^{5b}が、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又はC_1-C_4ハロアルキル基であり、
R^{5c}及びR^{6b}が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基であるか、
あるいは、R^{5c}とR^{6b}は、一緒になって、$-(CH_2)_t-$、$-O(CH_2)_t-$、$-(CH_2)_tO-$、$-(CH_2)_tO(CH_2)_u-$、$-(CH_2)_tNR^{e3}(CH_2)_u-$、$-(CH_2)_tCONR^{e3}(CH_2)_u-$、又は$-(CH_2)_tNR^{e3}CO(CH_2)_u-$を形成し（t及びuは、それぞれ独立して、0、1、2、又は、3であり、R^{e3}は、水素原子、又は、C_1-C_4アルキル基である。）、かつ
nが、1である。
(iii) R^{5a}が、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、ヘテロシクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、又は、アラルキル基であり、かつ、
R^{5b}が、水素原子、又は、C_1-C_4アルキル基であり、
R^{5c}が、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、ハロゲン原子であり、
R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、又は、C_1-C_6ハロアルキル基であるか、
あるいは、R^{6a}及びR^{6b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成し、かつ、
nが、1又は2である。
(iv) R^{5a}とR^{5b}が一緒になって、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、又は、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$を形成し、かつ、
R^{5c}、R^{6a} 及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、又は、ハロゲン原子であり、かつ、
nが、1又は2である。
(v) R^{6a}とR^{5c}が一緒になって、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$ 、$-CH_2S-$、$-SCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、又は、$-CH_2CH_2-$ を形成し、かつ、
R^{5a}及びR^{5b}が、水素原子であり、かつ、
R^{6b}が水素原子、又は、ハロゲン原子であり、かつ、
nが、1である。｝、
R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は、C_1-C_4アルキル基である。］。

【００２７】

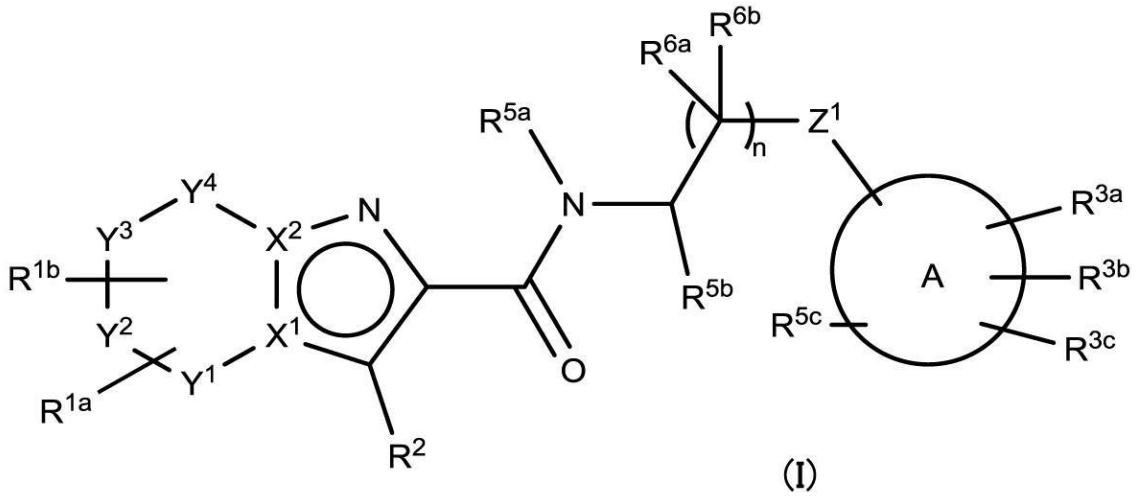
即ち、本発明は、以下の発明を含む。

【００２８】

(1) 一般式(I)で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬:

【００２９】

【化１０】



(I)

[式中、X^1-X^2、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、nは、前記(0)において示された定義と同義である（但し、X^1-X^2が、N－Cであり、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合、環Cはフェニル環ではない。あるいは、環Cがフェニル環である場合、X^1-X^2は、C－Nである。）]。

【００３０】

(2) 前記一般式(I)中、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、

$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、

$-OCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、

$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2-$、

$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、

$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2OCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$

$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、

$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、

$-CH_2SCH_2CH_2-$、$-CH_2SO_2CH_2CH_2-$、

$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、

$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、

$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2NHCR^{4a}HCH_2-$、

$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$を形成し（$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$は、前記(0)において示された定義と同義である。）、

R^2が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、又は、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である(但し、X^1-X^2が、C－Nであり、かつ、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$を形成する場合は、R^2は水素原子である。)、

ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(1)に記載の医薬。

【００３１】

(3) 前記一般式(I)中、

X^1-X^2が、C－Nであり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、

$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、

$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、

$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、

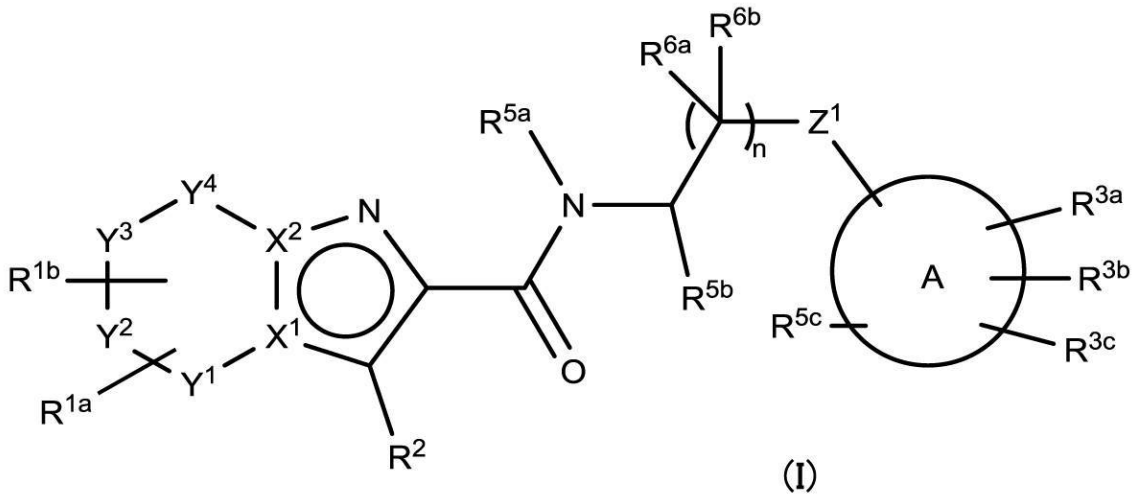
－$CH_2OCH_2CH_2$－、－$CH_2OCH_2CH_2CH_2$－、
－$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2$－、
－$NHCH_2CH_2CH_2$－、－$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$－、又は、－$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$－を形成し（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の（i）から(iii) で示される構成のいずれか１つを充足する、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(1)又は(2)に記載の医薬。

【００３２】

(4) 一般式(I)で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬：

【００３３】

【化１１】



(I)

［式中、X^1－X^2、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}は、前記(0)において示された定義と同義であり（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、－$CR^{4a}R^{4b}$－、－$CR^{4a}H$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}$－、－$CH_2CR^{4a}H$－、又は、－NR^{4c}－である（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）。）、
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnは、前記(0)中の（i）又は（ii）の構成のいずれかを充足する（但し、 R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが前記（ii）の構成を充足する場合は、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は一緒になって、－$CH_2NR^{4a}HCH_2CH_2$－を形成しない。）。］
。

【００３４】

(5) 前記一般式(I)中、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
－$OCR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、－OCH_2CH_2－、－$OCR^{4a}HCH_2$－、
－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2$－、
－$OCH_2CH_2CH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2$－、
－$OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、
－$CH_2OCH_2CH_2$－、－$CH_2OCH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2OCH_2$－、－$CH_2CR^{4a}HOCH_2$－
－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、
－$CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2$－、－$CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2$－、
－$CH_2SCH_2CH_2$－、－$CH_2SO_2CH_2CH_2$－、
－$NHCH_2CH_2CH_2$－、－$NR^{4c}CH_2CH_2CH_2$－、－$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$－、
－$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$－、
－$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$－、－$CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2$－、－$CH_2NHCR^{4a}HCH_2$－、

－$CH_2CH_2NR^{4c}CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$－、又は、－$CH_2CR^{4a}HNHCH_2$－を形成し（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、

R^2が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、又は、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である(但し、X^1－X^2が、C－Nであり、かつ、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、－$OCR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－を形成する場合は、R^2は水素原子である。)、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(4)に記載の医薬（但し、X^1－X^2が、N－Cであり、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、－$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合、環Cはフェニル環ではない。あるいは、環Cがフェニル環である場合、X^1－X^2は、C－Nである。）。

【００３５】

(6) 前記一般式(I)中、

X^1－X^2が、C－Nであり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、

－$OCR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、－OCH_2CH_2－、

－$OCR^{4a}HCH_2$－、－$OCR^{4a}R^{4b}CH_2$－、

－$OCH_2CH_2CH_2CH_2$－、－$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$－、－$OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－、

－$CH_2OCH_2CH_2$－、－$CH_2OCH_2CH_2CH_2$－、

－$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2$－、

－$NHCH_2CH_2CH_2$－、－$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$－、又は、－$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$－を形成し（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、

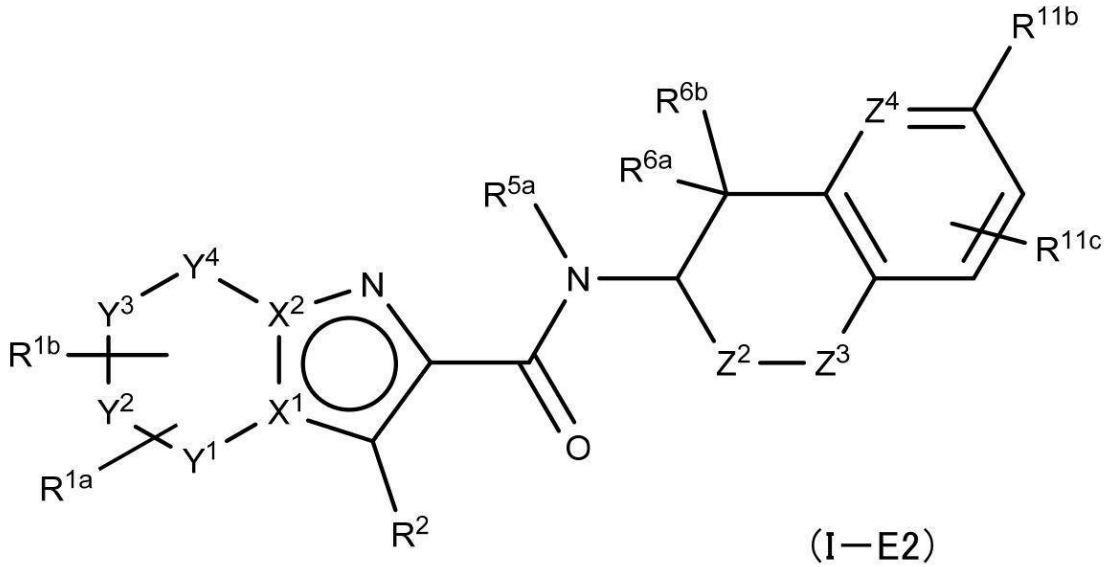
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の（i）の構成を充足する、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(4)又は(5)に記載の医薬。

【００３６】

(7) 一般式(I-E2)：

【００３７】

【化１２】



(I－E2)

[式中、X^1、X^2、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2は、前記(0)において示された定義と同義であり、

Z^2-Z^3は、-CH_2-、-OCH_2-、-CH_2O-、-SCH_2-、-CH_2S-、-CH_2NR^{f1}-、-$NR^{f1}CH_2$-、-CH_2CH_2-、-$CONR^{f1}$-、-$NR^{f1}CO$-、-$OCR^{f1}R^{f2}$-、又は、-$CR^{f1}R^{f2}O$-であり(R^{f1}及びR^{f2}は、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)、

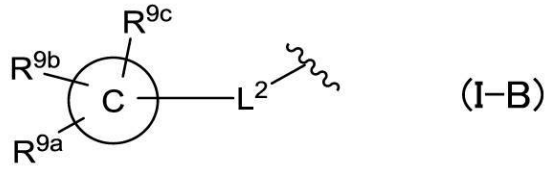
R^{5a}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基

、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、ヘテロシクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、又は、アラルキル基であり、
R^{6a}、R^{6b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基 、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ基であり、
Z^4は、C-R^{11a}又は窒素原子であり、
R^{11a}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルキニル基、又は、C_2-C_6アルキニルオキシ基であり、
R^{11b}は、前記(0)におけるR^{3b}と同義であり、
R^{11c}は、前記(0)におけるR^{3c}と同義である
（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、-$CR^{4a}R^{4b}$-、-CR^{4a}H-、-$CH_2CR^{4a}R^{4b}$-、-CH_2CR^{4a}H-、又は、-NR^{4c}-である(R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)。）。]
で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬。
【００３８】
(8) 前記一般式(I-E2)中、
X^1-X^2が、C-Nであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
-$OCR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-、-OCH_2CH_2-、
-$OCR^{4a}HCH_2$-、-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2$-、
-$OCH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$-、-$OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、
-$CH_2OCH_2CH_2$-、-$CH_2OCH_2CH_2CH_2$-、
-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2$-、
-$NHCH_2CH_2CH_2$-、-$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$-、又は、-$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$-を形成し
(R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)に記載の医薬(但し、X^1-X^2が、C-Nであり、かつ、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、-$OCR^{4a}HCH_2CH_2$-又は-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-を形成する場合は、R^2は水素原子である。)。
【００３９】
(9) 前記一般式(I-E2)中、
Z^2-Z^3が、-CH_2O-であり、
R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、水酸基、又はメトキシ基であり
R^{11a}及びR^{11c}が、それぞれ、水素原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)又は(8)に記載の医薬。
【００４０】
(10) 前記一般式(I-E2)中、
X^1-X^2が、C-Nであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
-$OCR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}HCH_2$-、
-$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、
-$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$-、又は、-$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$-を形成し、
R^{4a}が、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1

-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、-$(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$(q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-B)

【００４１】

【化１３】



(I−B)

{式中、

環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり($R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^c$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、-$(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$(s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)である。}である、

ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)から(9)のいずれか1つに記載の医薬。

【００４２】

(11) 前記一般式(I-E2)中、

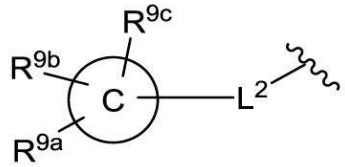
X^1-X^2が、N-Cであり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、

-$CH_2CR^{4a}HOCH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2NR^{4c}CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$-、又は、-$CH_2CR^{4a}HNHCH_2$-を形成する($R^{4a}$、$R^{4b}$及び$R^{4c}$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、

ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)に記載の医薬(但し、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合は、環Cはフェニル環ではない。あるいは、環Cがフェニル環である場合、X^1-X^2は、C-Nである。)。

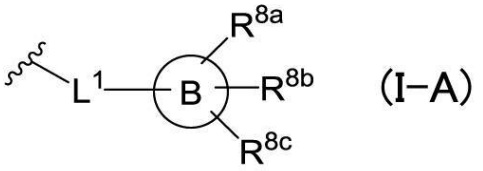
【００４３】
(12) 前記一般式(I-E2)中、
Z^2-Z^3が、-CH_2O-であり、
R^{6a}、R^{6b}及びR^{11c}が、それぞれ、水素原子であり、R^{11a}が、水素原子又はハロゲン原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)又は(11)に記載の医薬。
【００４４】
(13) 前記一般式(I-E2)中、
X^1-X^2が、N-Cであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
-$CH_2CR^{4a}HOCH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2NR^{4c}CH_2$-、
-$CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$-、又は、-$CH_2CR^{4a}HNHCH_2$-を形成し、
R^{4a}及びR^{4c}が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、-$(CH_2)_q$$NR^{b1}R^{b2}$(q、$R^{b1}$及び$R^{b2}$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-B)
【００４５】
【化１４】



(I-B)

{式中、
環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり($R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^{c}$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、
R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキ

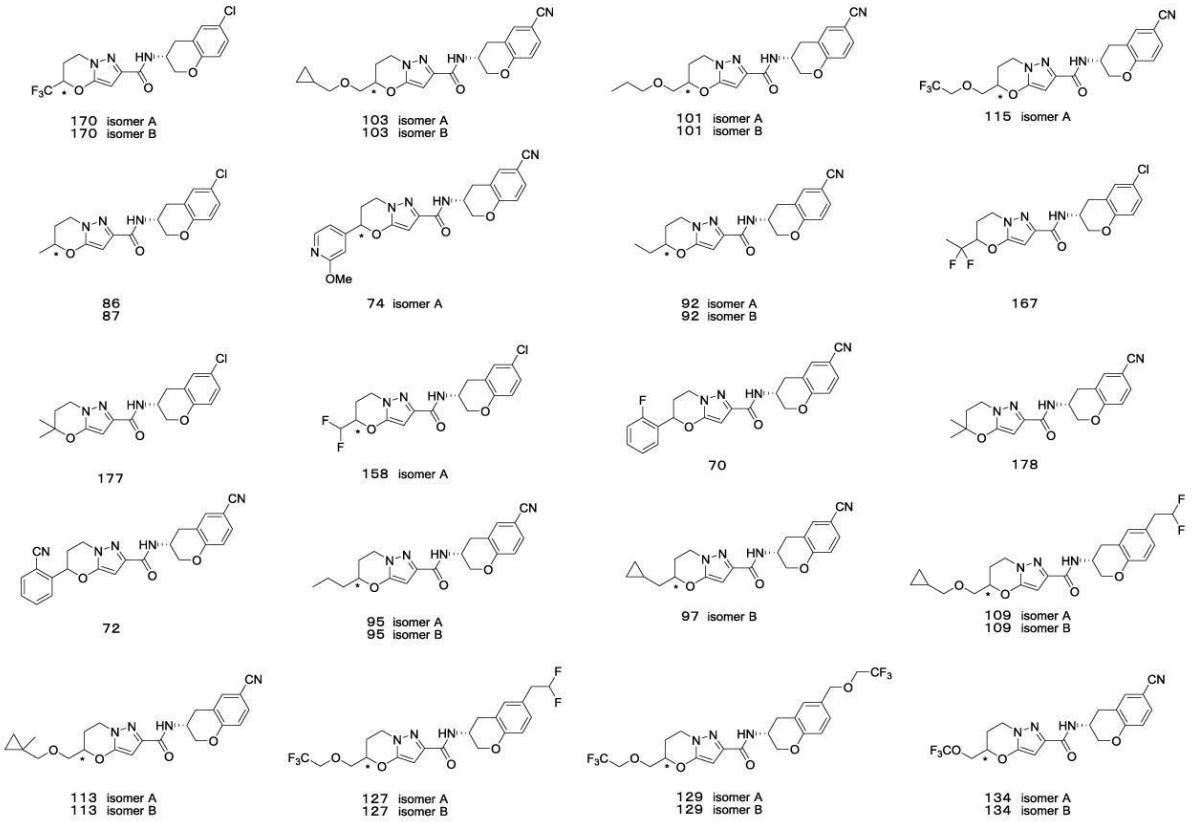
シ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、-$(CH_2)_s$N$R^{d1}R^{d2}$(s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)である。}である、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)、(11)、(12)のいずれか1つに記載の医薬。
【００４６】
(14) 前記一般式(I-E2)中、
R^{11b}が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、-$(CH_2)_p$N$R^{a1}R^{a2}$(p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-A)
【００４７】
【化１５】



(I-A)

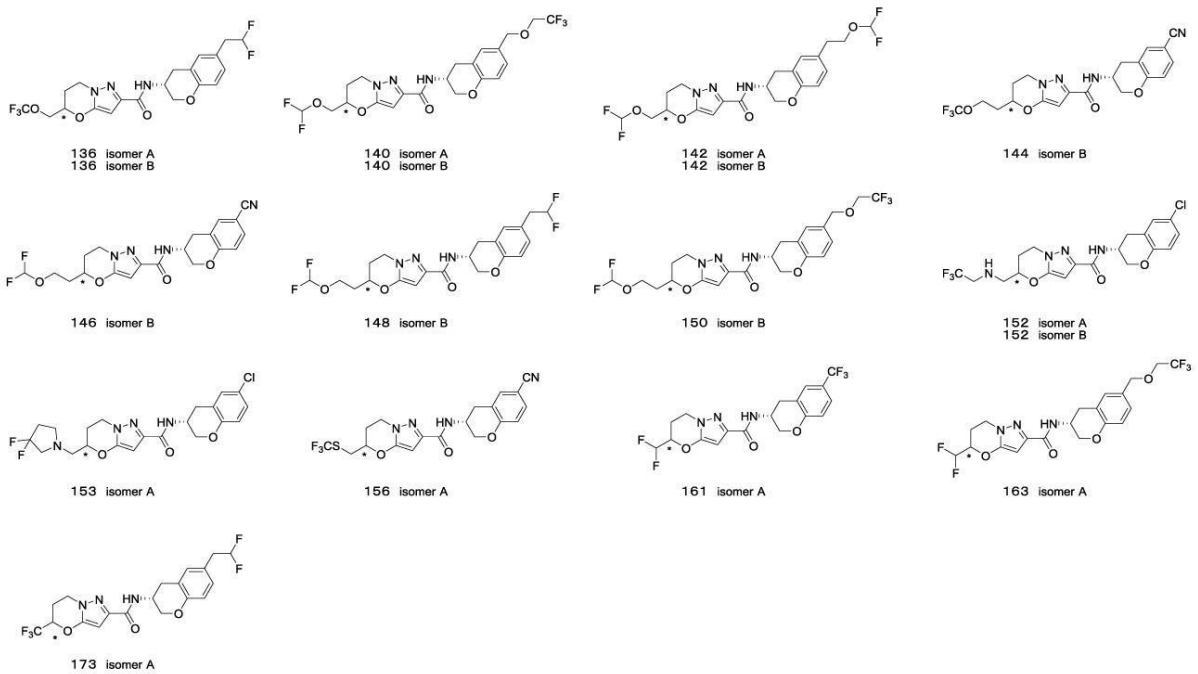
{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^1は、単結合、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2CH_2-、又は、-CH_2OCH_2-であり、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。}で表される基である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)から(13)のいずれか1つに記載の医薬。
【００４８】
(15) 前記一般式(I-E2)で表される化合物(構造式中に示したアスタリスク(＊)は、該当する不斉炭素の立体が単一であることを意味する。数値は実施例の番号を表す。「isomer A」、「isomer B」、「isomer C」及び「isomer D」の表記については、同一の実施例の番号により示される複数の化合物のうち、実施例における高速液体クロマトグラフィーにより先に分取された異性体から順に、「isomer A」、「isomer B」、「isomer C」及び「isomer D」の表記により特定される。)が、
【００４９】

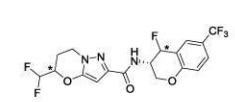
【化１６】


170 isomer A
170 isomer B
103 isomer A
103 isomer B
101 isomer A
101 isomer B
115 isomer A
86
87
74 isomer A
92 isomer A
92 isomer B
167
177
158 isomer A
70
178
72
95 isomer A
95 isomer B
97 isomer B
109 isomer A
109 isomer B
113 isomer A
113 isomer B
127 isomer A
127 isomer B
129 isomer A
129 isomer B
134 isomer A
134 isomer B

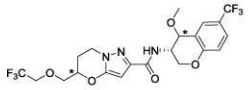
【００５０】

【化１７】

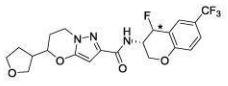

136 isomer A
136 isomer B
140 isomer A
140 isomer B
142 isomer A
142 isomer B
144 isomer B
146 isomer B
148 isomer B
150 isomer B
152 isomer A
152 isomer B
153 isomer A
156 isomer A
161 isomer A
163 isomer A
173 isomer A



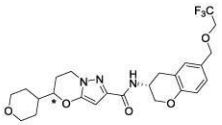
579 isomer A
579 isomer B



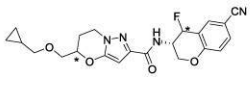
598 isomer B



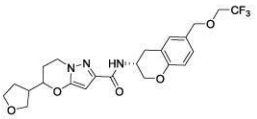
614



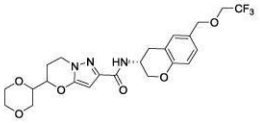
615 isomer A
615 isomer B



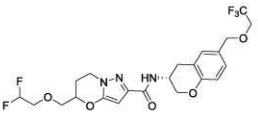
617 isomer A
617 isomer B
617 isomer C
617 isomer D



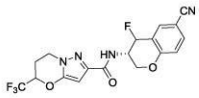
630



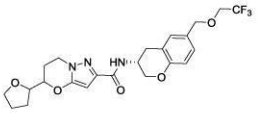
631



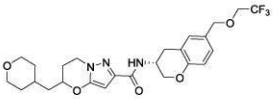
635



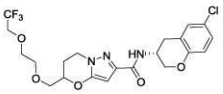
648



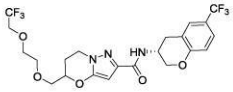
651



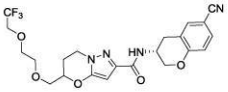
655



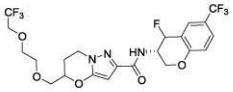
662



663



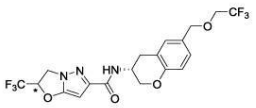
664



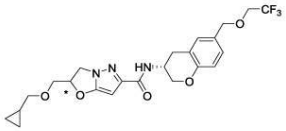
665

【００５１】

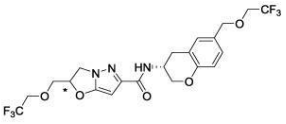
【化１８】



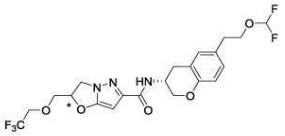
184 isomer A



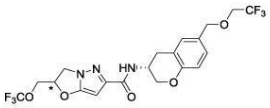
186 isomer A
186 isomer B



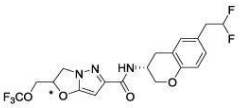
188 isomer A
188 isomer B



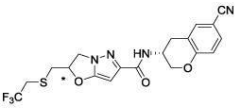
190 isomer A
190 isomer B



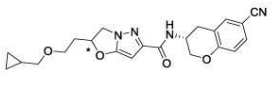
196 isomer A
196 isomer B



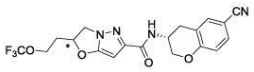
198 isomer B



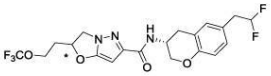
200 isomer A
200 isomer B



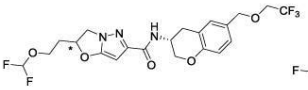
202 isomer A
202 isomer B



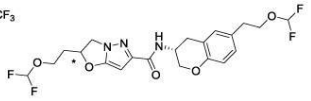
209 isomer B



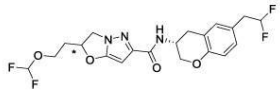
211 isomer B



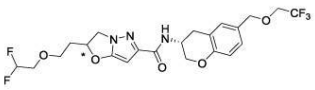
215 isomer A
215 isomer B



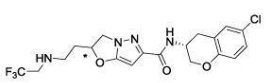
217 isomer A
217 isomer B



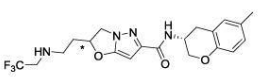
219 isomer A
219 isomer B



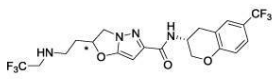
224 isomer A
224 isomer B



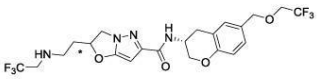
226 isomer A
226 isomer B



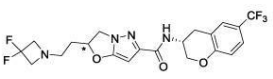
228 isomer A
228 isomer B



230 isomer A



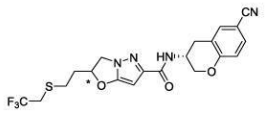
232 isomer A
232 isomer B



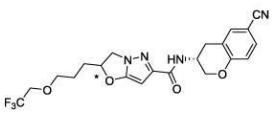
236 isomer A
236 isomer B

【００５２】

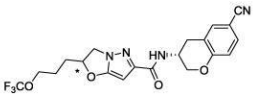
【化１９】



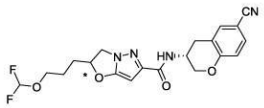
244 isomer A
244 isomer B



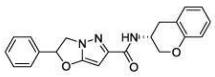
246 isomer A
246 isomer B



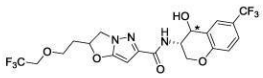
247 isomer A
247 isomer B



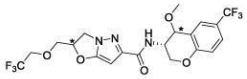
248 isomer A



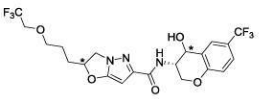
181



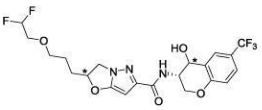
589



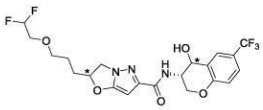
597 isomer A
597 isomer B



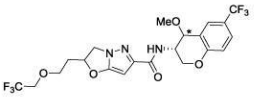
603 isomer B



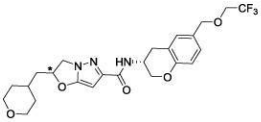
608 isomer A
608 isomer B



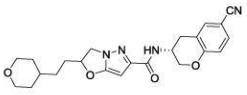
610 isomer A
610 isomer B



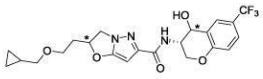
621



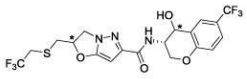
622 isomer A
622 isomer B



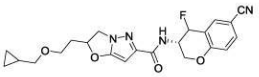
623



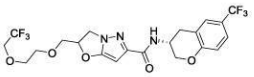
636 isomer A
636 isomer B



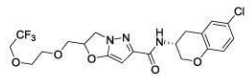
641 isomer A
641 isomer B



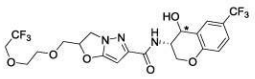
650



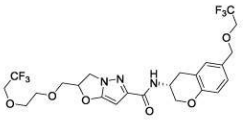
657



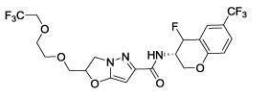
658



660



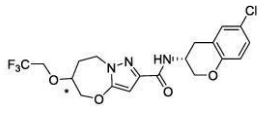
661



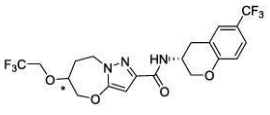
676

【００５３】

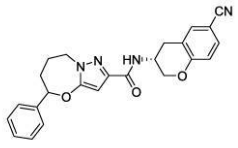
【化２０】



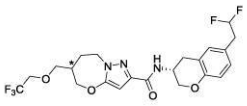
256 isomer A
256 isomer B

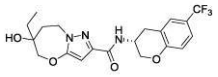


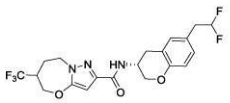
257 isomer A
257 isomer B

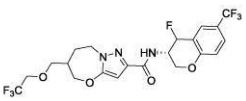


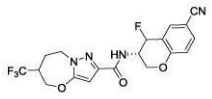
251

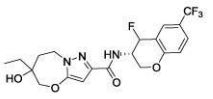

601 isomer A
601 isomer B

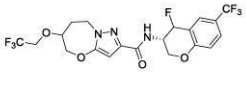

582

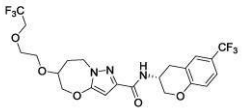

633

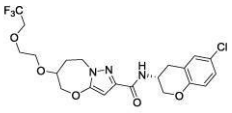

634

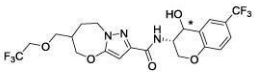

649


656

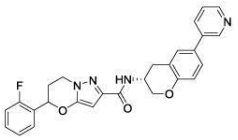

679

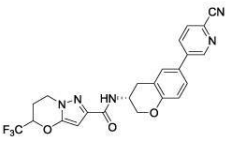

680

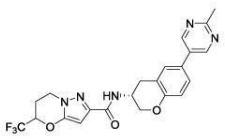

682

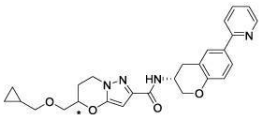

683

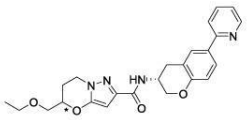
【００５４】
【化２１】

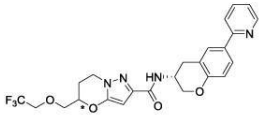

81

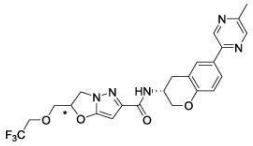

174

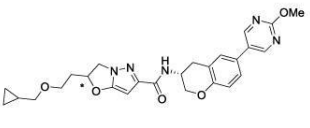

175

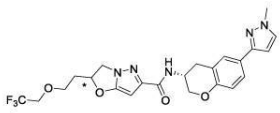

111 isomer A
111 isomer B

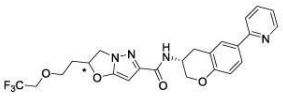

124 isomer A
124 isomer B

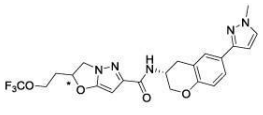

131 isomer A
131 isomer B

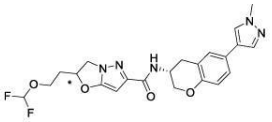

194 isomer B

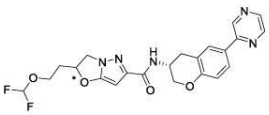

204 isomer A
204 isomer B


206 isomer B

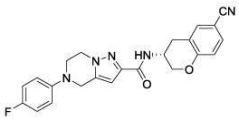

207 isomer B

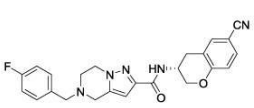

213 isomer A
213 isomer B

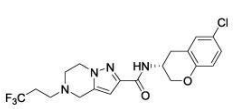

221 isomer A
221 isomer B

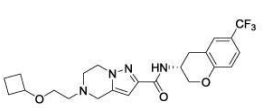

223 isomer B

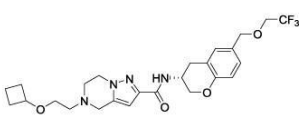
【００５５】
【化２２】

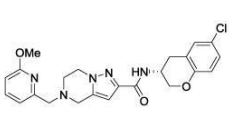

278

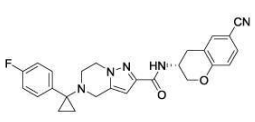

268

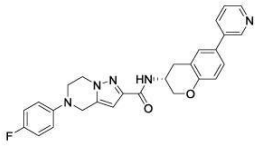

261

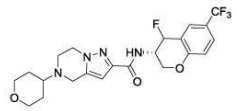

265

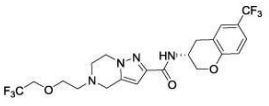

266

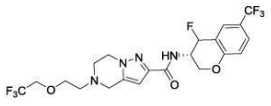

273

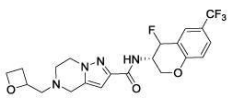

282

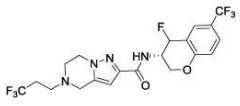

279

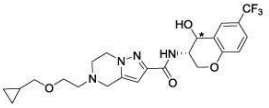

637

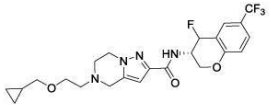

644

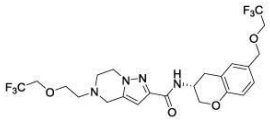

645

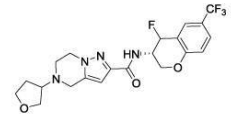

646

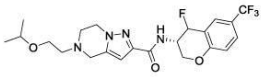

647

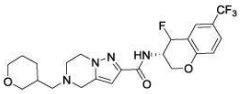

652

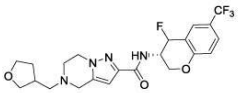

654

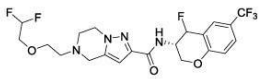

667

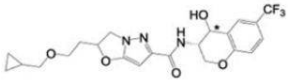

670


671

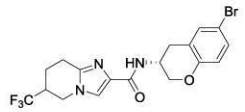

672

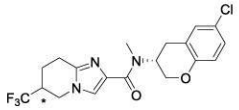

673

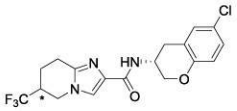

678

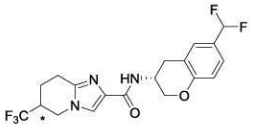

596

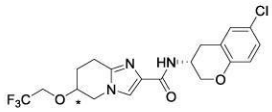
【００５６】
【化２３】

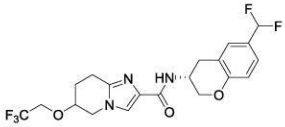

12

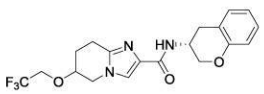

3
4

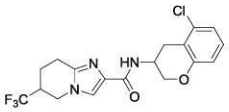

2 isomer A
2 isomer B


7 isomer A
7 isomer B

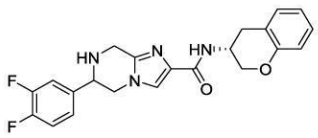

39 isomer A
39 isomer B

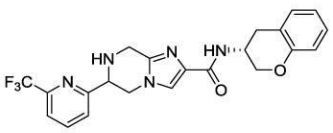

40

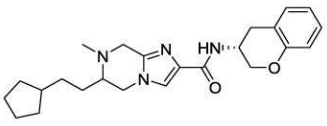

37


8

【００５７】
【化２４】

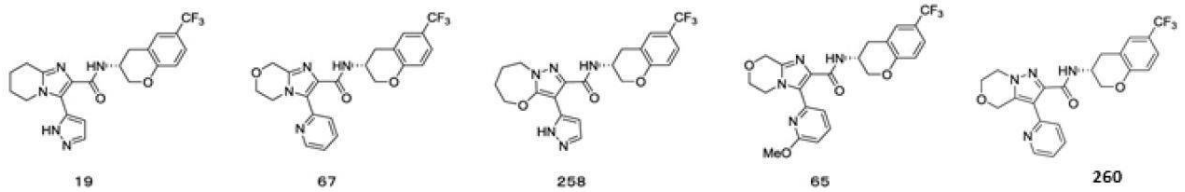

44


46


52

【００５８】

【化２５】



のいずれかであるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記(7)に記載の医薬。

【００５９】

(16)電位依存性ナトリウムチャネルNav1.7に関連する疾病の予防又は治療剤である前記(1)から(15)のいずれか1つに記載の医薬。

【００６０】

(17)疼痛を伴う疾患、掻痒を伴う疾患、自律神経関連疾患の予防又は治療剤である前記(1)から(15)のいずれか1つに記載の医薬。

(18)疼痛を伴う疾患の予防又は治療剤である前記(1)から(15)のいずれか1つに記載の医薬。

(19)鎮痛剤である前記(1)から(15)のいずれか1つに記載の医薬。

(20)侵害受容性疼痛又は神経障害性疼痛の予防又は治療剤である前記(1)から(15)のいずれか1つに記載の医薬。

(21) 疼痛の予防又は治療に使用するための医薬を製造するための前記(1)から(15)のいずれか1つの医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩の使用。

(22) 鎮痛剤を製造するための前記(1)から(15)のいずれか1つの医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩の使用。

【発明の効果】

【００６１】

本発明のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬は、強力なNav1.7阻害活性を有するため、Nav1.7が関連する種々の疾患の治療剤及び/又は予防剤として有用である。例えば、種々の疼痛を伴う疾患の鎮痛薬として有用である。

本発明のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬は、Nav1.5由来の副作用の懸念が少なく、Nav1.7が関与する広範な病態の治療剤及び/又は予防剤として有用である。

特許文献3から特許文献15に記載された化合物は、本発明の医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩と構造が大きく異なる。

また、特許文献16、特許文献17及び非特許文献10には、ナトリウムチャネルの記載はなく、ましてや、Nav1.5に対して選択性を有し、かつ選択的なNav1.7阻害作用を有する化合物については記載も示唆もない。

【発明を実施するための形態】

【００６２】

本発明について以下により詳細に説明する。

まず本発明の医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩が有する可能性がある置換基について説明する。

【００６３】

「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、ヨウ素原子である。

「C_1-C_6アルキル基」とは、直鎖又は分岐状の炭素原子数1～6のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-ペンチル基、3-メチルブチル基(イソペンチル基)、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、3,3-ジメチルブチル基等が挙げられる。

「C_1-C_4アルキル基」とは、直鎖又は分岐状の炭素原子数1～4のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基等が挙げられる。

「C_1-C_6ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_6アルキル基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味し、具体例としては、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、1-フルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、3,3-ジフルオロプロピル基、2-フルオロイソプロピル基、2,3,3,3-テトラフルオロプロピル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル基、1,1,2,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロピル基、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、2,2,3,4,4-ペンタフルオロブチル基、2,2,3,4,4,4-ヘキサフルオロブチル基、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチル基、3,3-ジフルオロブチル基、3,3,3-トリフルオロ-2-(トリフルオロメチル)-プロピル基、3-フルオロ-3-メチルブチル基等が挙げられる。

「C_1-C_4ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味する。

【００６４】

「C_1-C_6アルコキシ基」とは、アルキル部分が、前記「C_1-C_6アルキル基」と同義であるアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、tert-アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「C_1-C_4アルコキシ基」とは、アルキル部分が、前記「C_1-C_4アルキル基」と同義であるアルコキシ基を意味する。

「C_1-C_6ハロアルコキシ基」とは、ハロアルキル部分が、前記「C_1-C_6ハロアルキル基」と同義であるハロアルコキシ基を意味し、具体例としては、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、3,3,3-トリフルオロプロポキシ基、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ基、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロポキシ基、2,2,3,4,4,4-ヘキサフルオロブトキシ基等が挙げられる。

「C_1-C_4ハロアルコキシ基」とは、ハロアルキル部分が、前記「C_1-C_4ハロアルキル基」と同義であるハロアルコキシ基を意味する。

【００６５】

「C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「C_1-C_4アルコキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基、イソプロポキシメチル基、n-プロポキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、1-エトキシエチル基、イソブトキシエチル基、tert-ブトキシエチル基等が挙げられる。

「C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「C_1-C_4ハロアルコキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、トリフルオロメトキシメチル基、ジフルオロメトキシメチル基、モノフルオロメトキシメチル基、2,2,2-トリフルオロエトキシメチル基、2,2-ジフルオロエトキシメチル基、3,3,3-トリフルオロプロポキシメチル基、4,4,4-トリフルオロブトキシメチル基、1,1,1,3,3,3-ペンタフルオロイソプロポキシメチル基、3,3,3-トリフルオロ-2-(トリフルオロメチル)-プロポキシメチル基、2-(トリフルオロメトキシ)エチル基、2-(ジフルオロメトキシ)エチル基、2-(2’,2’,2’-トリフルオロエトキシ)エチル基、2-(2’,2’-ジフルオロエトキシ)エチル基、2-(1’,1’,1’,3’,3’,3’-ペンタフルオロイソプロポキシ)エチル基、3-(トリフルオロメトキシ)プロピル基、3-(ジフルオロメトキシ)プロピル基、3-(2’,2’,2’-トリフルオロエトキシ)プロピル基、3-(2’,2’-ジフルオロエトキシ)プロピル基、3-(1’,1’,1’,3’,3’,3’-ペンタフルオロイソプロポキシ)プロピル基等が挙げられる。

「C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルキル基」に前記「C_1-C_4アルコキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、エトキシモノフルオロメチル基等が挙げられる。

「C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルキル基」に前記「C_1-C_4ハロアルコキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

【００６６】

「C_1-C_6アルキルカルボニル基」とは、アルキル部分が、前記「C_1-C_6アルキル基」であるアルキルカルボニル基を意味し、具体例としては、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基等が挙げられる。

「C_1-C_6アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ部分が、前記「C_1-C_6アルコキシ基」であるアルコキシカルボニル基を意味し、具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基」とは、アルキルカルボニル部分が、前記「C_1-C_6アルキルカルボニル基」であるアルキルカルボニルオキシ基を意味し、具体例としては、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基」とは、ハロアルキル部分が、前記「C_1-C_6ハロアルキル基」であるハロアルキルカルボニル基を意味し、具体的には、トリフルオロメチルカルボニル基等が挙げられる。

「C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基」とは、ハロアルコキシ部分が、前記「C_1-C_6ハロアルコキシ基」であるハロアルコキシカルボニル基を意味する。

「C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基」とは、ハロアルキルカルボニル部分が、前記「C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基」であるハロアルキルカルボニルオキシ基を意味する。

【００６７】

「C_3-C_7シクロアルキル基」とは、炭素原子数3～7の単環式飽和炭素環基を表す。具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【００６８】

「単環式飽和複素環」とは、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を少なくとも1つ含む3員から7員の飽和の単環式環であり、具体例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

「ヘテロシクロアルキル基」とは、単環式飽和複素環基を表し、前記「C_3-C_7シクロアルキル基」の少なくとも1つの炭素原子が酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子に置き換わった基である。「ヘテロシクロアルキル基」の具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリノ基等が挙げられる。

【００６９】

「C_3-C_7シクロアルキルオキシ基」とは、シクロアルキル部分が、前記「C_3-C_7シクロアルキル基」であるシクロアルキルオキシ基を意味する。

「ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、ヘテロシクロアルキル部分が、前記「ヘテロシクロアルキル基」であるヘテロシクロアルキルオキシ基を意味する。

【００７０】

「C_2-C_6アルケニル基」とは、1個又はそれ以上の二重結合をもつ直鎖又は分岐状の炭素原子数2～6のアルケニル基を意味する。二重結合の位置は特に限定されない。具体例としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、イソブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基等が挙げられる。

「C_2-C_6アルケニルオキシ基」とは、アルケニル部分が、前記「C_2-C_6アルケニル基」

であるアルケニルオキシ基を意味し、具体例としては、ビニロキシ基、アリロキシ基、1-ブテニロキシ基、2-ブテニロキシ基、3-ブテニロキシ基等が挙げられる。

「C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「C_2-C_6アルケニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。例えば、ビニロキシメチル基、アリロキシメチル基等が挙げられる。

「C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルキル基」に前記「C_2-C_6アルケニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

【００７１】

「C_2-C_6アルキニル基」とは、1個又はそれ以上の三重結合をもつ直鎖又は分岐状の炭素原子数2～6のアルキニル基を意味する。三重結合の位置は特に限定されない。具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、3-メチル-1-ブチニル基等が挙げられる。

「C_2-C_6アルキニルオキシ基」とは、アルキニル部分が、前記「C_2-C_6アルキニル基」であるアルキニルオキシ基を意味する。

「C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「C_2-C_6アルキニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

「C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルキル基」に前記「C_2-C_6アルキニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

【００７２】

「C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基」とは、前記「C_1-C_4アルコキシ基」に前記「C_1-C_4アルコキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

「C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基」とは、前記「C_1-C_4アルコキシ基」に前記「C_1-C_4ハロアルコキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ基等が挙げられる。

「C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基」とは、前記「C_1-C_4アルコキシ基」に前記「C_2-C_6アルケニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

「C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基」とは、前記「C_1-C_4アルコキシ基」に前記「C_2-C_6アルキニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。例えば、アリロキシメトキシ基等が挙げられる。

「C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルコキシ基」に前記「C_2-C_6アルケニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

「C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルコキシ基」に前記「C_2-C_6アルキニルオキシ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

【００７３】

「C_1-C_6アルキルチオ基」とは、アルキル部分が、前記「C_1-C_6アルキル基」と同義であるアルキルチオ基を意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基等が挙げられる。

「C_1-C_4アルキルチオ基」とは、アルキル部分が、前記「C_1-C_4アルキル基」と同義であるアルキルチオ基を意味する。

「C_1-C_6ハロアルキルチオ基」とは、前記「C_1-C_6アルキルチオ基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたアルキルチオ基を意味し、具体例としては、トリフルオロメチルチオ基、2,2,2-トリフルオロエチルチオ基等が挙げられる。

「C_1-C_4ハロアルキルチオ基」とは、前記「C_1-C_4アルキルチオ基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたアルキルチオ基を意味する。

「C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「C_1-C_4アルキルチオ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

「C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「C_1-C_4ハロアルキルチオ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、トリフルオロメチルチオメチル基、((2’,2’,2’-トリフルオロエチル)チオ)メチル基、2-((トリフルオロメチル)チオ)エチル基、2-((2’,2’,2’-トリフルオロエチル)チオ)エチル基等が挙げられる。

「C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルキル基」に前記「C_1-C_4アルキルチオ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

「C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基」とは、前記「C_1-C_4ハロアルキル基」に前記「C_1-C_4ハロアルキルチオ基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

「C_1-C_6アルキルスルホニル基」とは、前記「C_1-C_6アルキル基」にスルホニル基が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。

【００７４】

「C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「C_3-C_7シクロアルキル基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、シクロプロピルメチル基等が挙げられる。

「ヘテロシクロアルキル-C_1-C_4アルキル基」とは、前記「C_1-C_4アルキル基」に前記「ヘテロシクロアルキル基」が置換したもので、これらは置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、オキセタニルメチル基、ピロリジニルメチル基、モルホリノメチル基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、前記「C_1-C_6アルキル基」に、フェニル基、5員環ヘテロアリール基、又は、6員環ヘテロアリール基が置換したものである。これらは、置換可能なすべての位置で結合しうる。具体例としては、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

【００７５】

「5員環ヘテロアリール」とは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1～4個)含む5員の単環式芳香族複素環を表す。具体例としては、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール等が挙げられる。

「5員環ヘテロアリール基」とは、前記「5員環ヘテロアリール」の基であり、具体例としては、ピロリル基(例えば、2-ピロリル基)、フリル基(例えば、3-フリル基)、チエニル基(例えば、2-チエニル基)、イミダゾリル基(例えば、4-イミダゾリル基)、ピラゾリル基(例えば、3-ピラゾリル基)等が挙げられる。

「6員環ヘテロアリール」とは、炭素原子以外に窒素原子を1個以上(例えば、1～3個)含む6員の単環式芳香族複素環を表す。具体例としては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

「6員環ヘテロアリール基」とは、前記「6員環ヘテロアリール」の基であり、具体例としては、ピリジル基(例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基)、ピリダジニル基(例えば、3-ピリダジニル基)、ピリミジニル基(例えば、5-ピリミジニル基)、ピラジニル基(例えば、2-ピラジニル基)等が挙げられる。

【００７６】

本明細書中、「単環式環」には、特に記載がなければ、単環式飽和炭素環、単環式部分飽和炭素環、単環式不飽和炭素環、単環式飽和複素環、単環式部分飽和複素環、単環式不飽和複素環、単環式環の芳香族環のすべてを含む。

本明細書中「二環式環」には、特に記載がなければ、二環式飽和炭素環、二環式部分飽和炭素環、二環式不飽和炭素環、二環式飽和複素環、二環式部分飽和複素環、二環式不飽和複素環、二環式の芳香族環のすべてを含む。

【００７７】
次に、本明細書における「置換されていてもよい」の語を伴う置換基の意味を説明する。なお、「置換」とは、特に但し書きが無い限り、任意の位置における、1又は複数の水素原子が、水素原子以外の原子又は官能基に置換されることを意味する。
本発明の医薬は、一般式(I)で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬である。すなわち本発明の医薬は、一般式(I)で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体もしくはその塩単独でなるか、又はこれらの成分と薬理学上許容される固体又は液体の製剤上の担体とを含んでなる医薬組成物である。
また本発明の医薬は、適宜一般式(I)で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩以外の医薬活性を有する成分が含まれる医薬組成物であってもよい。
【００７８】
一般式(I)、又は一般式(I-E2)中、R^2における、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基」、「置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環」の置換基とは、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_1-C_4アルキルチオ基、C_1-C_4ハロアルキルチオ基及び-$NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)からなる群から選択される置換基を表す。これらは、全ての置換可能な位置で一個以上置換しうる。
【００７９】
一般式(I)又は一般式(I-E2)中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{11b}及びR^{11c}における、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基」、「置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基」、「置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルオキシ基」、「置換されていてもよいヘテロシクロアルキルオキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルチオ基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロア

ルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキルスルホニル基」の置換基とは、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_1-C_4アルキルチオ基、C_1-C_4ハロアルキルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ基、メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ基、エチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ基、ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基及びエチルメチルアミノカルボニル基からなる群から選択される置換基を表す。これらは、全ての置換可能な位置で一個以上置換しうる。

【００８０】

一般式(I)又は一般式(I-E2)中、R^{4a}、R^{4b}又はR^{4c}における、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルコキシカルボニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基」、「置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基」、「置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルオキシ基」、「置換されていてもよいヘテロシクロアルキルオキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基」、「置換されていてもよいC_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基」、「置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキルチオ基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基」、「置換されていてもよいC_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基」の置換基とは、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_1-C_4アルキルチオ基及びC_1-C_4ハロアルキルチオ基からなる群から選択される置換基を表す。これらは、全ての置換可能な位置で一個以上置換しうる。

【００８１】

次に、本発明の医薬に含まれる一般式(I)又は一般式(I-E2)のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩において、好ましい原子、置換基、及び環を以下に説明する。上記ヘテロ芳香

族アミド誘導体として、好ましい原子、置換基、又は環を少なくともひとつ有する化合物は好ましく、好ましい原子、置換基、又は環を複数有する化合物はより好ましい。

【００８２】

好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$
$-OCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2-$、
$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2OCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$
$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-CH_2SCH_2CH_2-$、$-CH_2SO_2CH_2CH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2NHCR^{4a}HCH_2-$、
$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$
を形成する場合であり、

より好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$
$-OCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2-$、
$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2OCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$
$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-CH_2SCH_2CH_2-$、$-CH_2SO_2CH_2CH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2NHCR^{4a}HCH_2-$、
$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$
を形成する場合である。

なお、例えば、「Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成する。」とは、Y^1が-O-であり、Y^2が$-CR^{4a}H-$であり、Y^3が$-CH_2-$であり、Y^4が$-CH_2-$であるという意味である。

【００８３】

X^1-X^2が、C-Nの場合(即ち、X^1が炭素原子であり、X^2が窒素原子の場合である。)、好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、
$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、
$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$を形成する場合であり、

この場合において、より好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、
$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、
$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、

-$NHCH_2CH_2CH_2$-、-$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$-、又は、-$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$-を形成する場合であり、

この場合において、更に好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
-$OCR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$OCR^{4a}HCH_2$-、-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2$-、
-$OCH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$-、-$OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、
-$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$-、又は、-$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$-
を形成する場合であり、

この場合において、より一層好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
-$OCR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}HCH_2$-、
-$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、
-$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$-、又は、-$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$-を形成する場合であり、

この場合において、特に好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
-$OCR^{4a}HCH_2CH_2$-を形成する場合である。
また、この場合の本発明の別の態様において、特に好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、-$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$-を形成する場合である。

【００８４】

X^1-X^2が、N-Cの場合(即ち、X^1が窒素原子であり、X^2が炭素原子の場合である。)、好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
-$CH_2CH_2OCH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HOCH_2$-
-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-、
-$CH_2CH_2NR^{4c}CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$-、又は、-$CH_2CR^{4a}HNHCH_2$-
を形成する場合であり、

この場合において、より好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
-$CH_2CH_2OCH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HOCH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、
-$CH_2CH_2NR^{4c}CH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$-、又は、-$CH_2CR^{4a}HNHCH_2$-を形成する場合であり、

この場合において、更に好ましいY^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
-$CH_2CR^{4a}HOCH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2NR^{4c}CH_2$-、
-$CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$-、又は、-$CH_2CR^{4a}HNHCH_2$-を形成する場合である。

【００８５】

Z^1は、好ましくは、単結合、－$CR^{7a}R^{7b}$－、－Ｏ－、又は、－Ｓ－であり、より好ましくは、単結合である。

【００８６】

環Aは、3～7員の単環式芳香族環、又は、8～12員の二環式芳香族環であり、

本発明の一実施態様において、好ましい環Aは、3～7員の単環式芳香族環であり、例えば、この場合の環Aは、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアリル、イソキサゾリル、又は、チアジアゾリルである。

この場合において、好ましくは、環Aは、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

この場合において、より好ましくは、環Aは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

この場合において、更に好ましくは、環Aは、フェニルである。

【００８７】

本発明の一実施態様において、好ましい環Aは、8～12員の二環式芳香族環であり、

例えば、この場合の環Aは、キノリニル、イソキノリルフタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、又は、インダゾリルである。

この場合において、好ましくは、環Aは、キノリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、又は、ベンゾオキサゾリニルであり、

この場合において、より好ましくは、環Aは、8-キノリル、1-ベンゾイミダゾリル、3-インドリル、又は、2-ベンゾオキサゾリニルである。

【００８８】

R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基であり、

好ましくは、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、

より好ましくは、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、又は、ハロゲン原子である。

【００８９】

R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルケニル基、置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、又は、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である。

好ましくは、R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、又は、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

より好ましくは、R^2は、水素原子、又は、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である。

【００９０】

本発明の一実施態様において、好ましいR^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、シアノ基であり、この場合の特に好ましいR^2は、水素原子である。

【００９１】

また、本発明の別の態様において、R^2が、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である場合、R^2は、置換されていてもよい3～7員の単環式芳香族環が好ましい。

【００９２】

また、本発明の別の態様において、R^2が、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である場合、

R^2は好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_1-C_4アルキルチオ基、C_1-C_4ハロアルキルチオ基、又は、$-NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

この場合において、より好ましくは、R^2は、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基、又は、$-NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、不飽和の3～7員の単環式環である。

【００９３】

また、本発明の別の態様において、R^2が、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である場合、

R^2は好ましくは、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、又は、チアジアゾリルであり、

この場合において、R^2はより好ましくは、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、又は、チアジアゾリルであり、

この場合において、R^2は更に好ましくは、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、又は、ピラジニルであり、

この場合において、R^2はより一層好ましくは、各々、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエチル基、トリフルオロエトキシ基若しくは-NHR^{d2}(R^{d2}は、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、又は、トリフルオロエチル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピラゾリル、又は、ピリジルである。

【００９４】

また、本発明の別の態様において、好ましいR^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基であるか、あるいは、

好ましいR^2は、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環である。

より好ましいR^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、シアノ基であるか、あるいは、

より好ましいR^2は、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、又は、チアジアゾリルである。

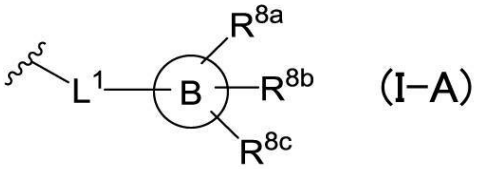
【００９５】

R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、ヘテロシクロオキシ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、シアノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、モルホリノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアル

キル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルスルホニル基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$(R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、pは、0、1、又は、2である。)、又は、一般式(I-A)

【００９６】

【化２６】



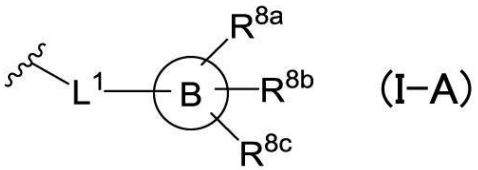
{式中、環B、L^1、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}は、前記(0)と同義である。}で表される基である。

【００９７】

R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、より好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$(p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-A)

【００９８】

【化２７】



{式中、

環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^1は、単結合、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2CH_2-、又は、-CH_2OCH_2-であり、

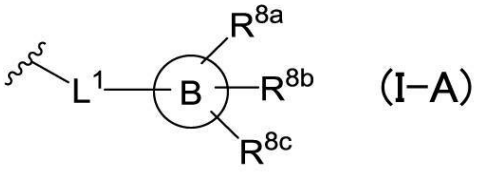
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。}で表される基である。

【００９９】

更に好ましくは、R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$(pは1であり、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、又は、2,2,2-トリフルオロエチル基である。)、又は、一般式(I-A)

【０１００】

【化２８】



(I-A)

{式中、

環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、モルホリノ、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^1は、単結合であり、

R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基である。}で表される基である。

【０１０１】

より一層好ましくは、R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基である。

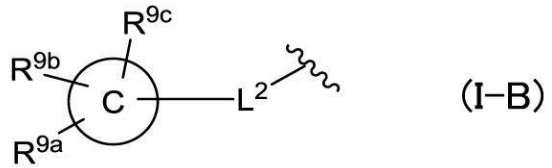
【０１０２】

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、好ましくは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2

-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、 C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、ペンタフルオロスルファニル基、-$(CH_2)_q$$NR^{b1}R^{b2}$($R^{b1}$及び$R^{b2}$は、それぞれ独立して、水素原子、$C_1$-$C_4$アルキル基、又は$C_1$-$C_4$ハロアルキル基であり、qは、0、1、2、又は、3である。)、又は、一般式(I-B)

【０１０３】

【化２９】



(I-B)

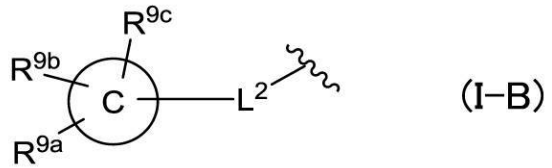
{式中、環C、L^2、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}は、前記(0)と同義である。}で表される基である。

【０１０４】

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、より好ましくは、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、-$(CH_2)_q$$NR^{b1}R^{b2}$(q、$R^{b1}$及び$R^{b2}$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-B)

【０１０５】

【化３０】



(I-B)

{式中、

環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}$$(CR^{10c}R^{10d})_{r2}$$(CR^{10e}R^{10f})_{r3}$$(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}$$(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}$$(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}$$(CR^{10c}R^{10d})_{r2}$$NR^c$$(CR^{10e}R^{10f})_{r3}$$(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}$$(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}$$(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、

-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり($R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^{c}$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、-$(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$(s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)である。}である。

【０１０６】

本発明の一実施態様において、好ましいR^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、又は、-$(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$(q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)であり、

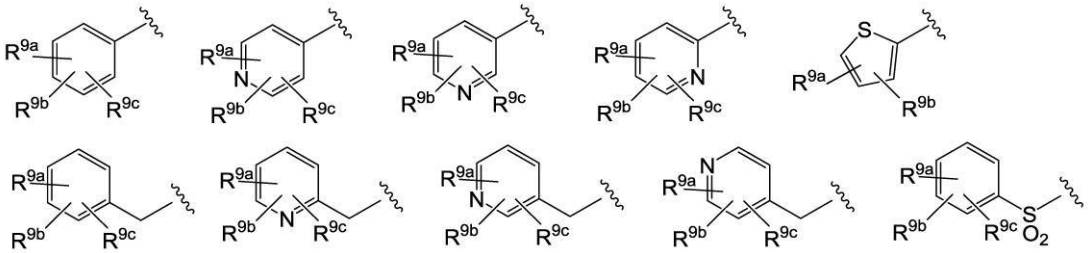
より好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、又はC_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基である。

【０１０７】

また、本発明の別の態様において、R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c} が、前記一般式(I-B)で表される基である場合、R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、下記式

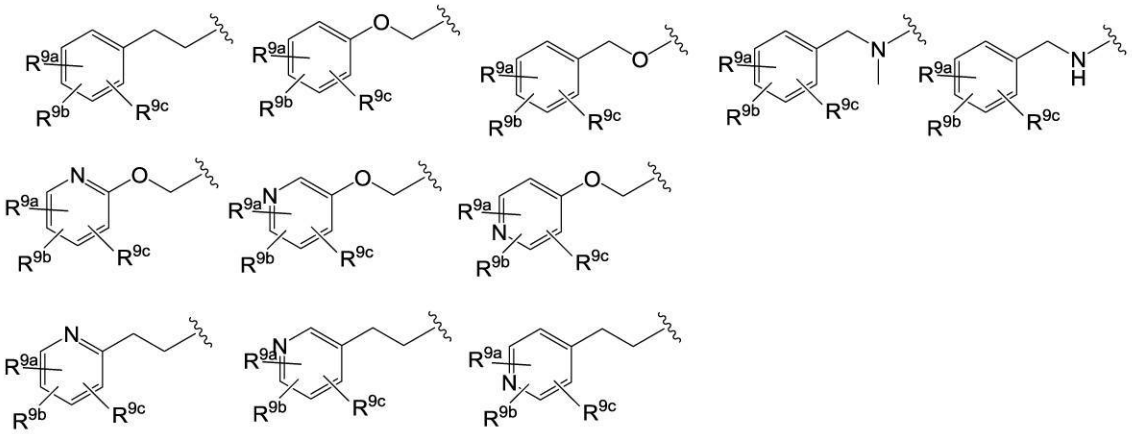
【０１０８】

【化３１】



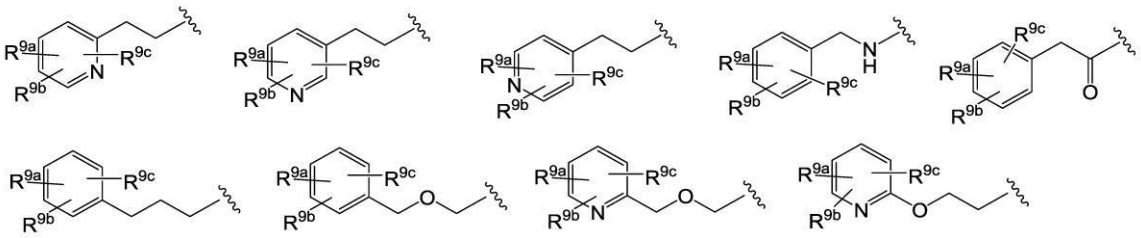
【０１０９】

【化３２】



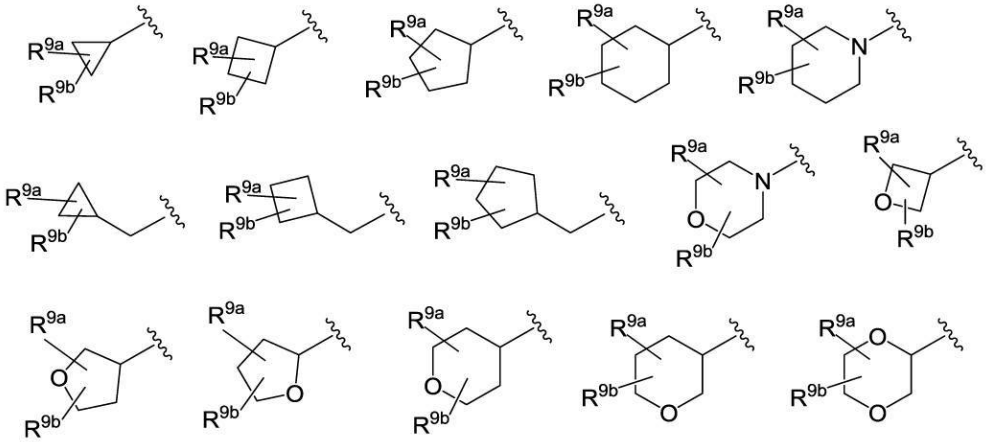
【０１１０】

【化３３】



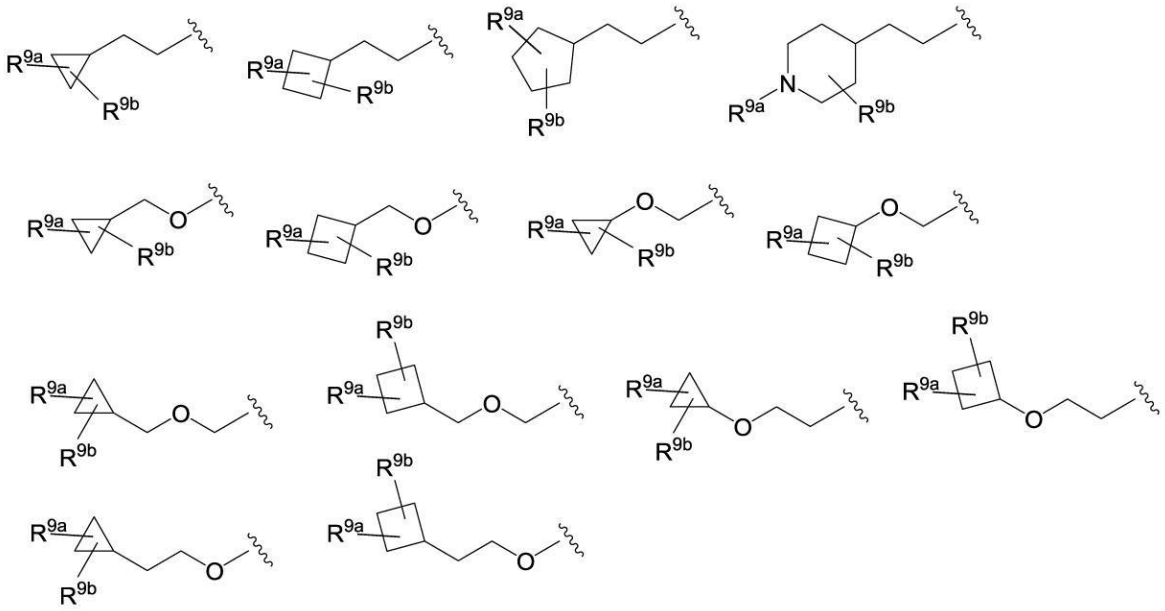
【０１１１】

【化３４】



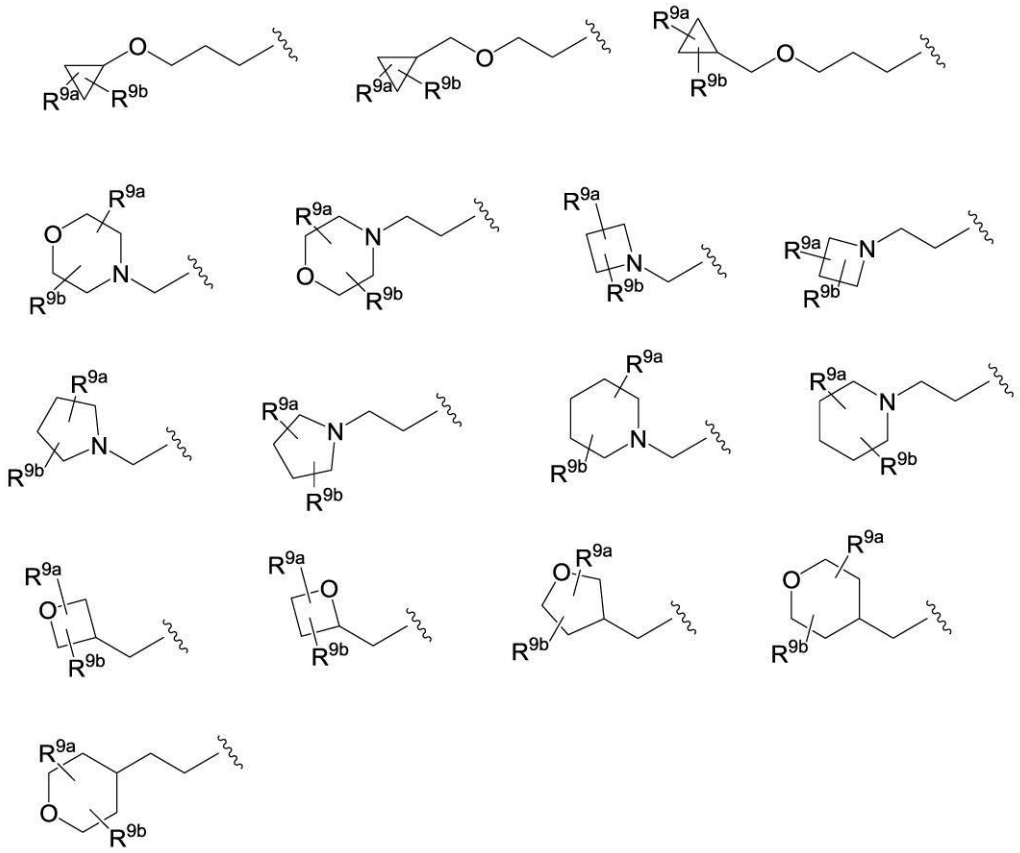
【０１１２】

【化３５】



【０１１３】

【化３６】

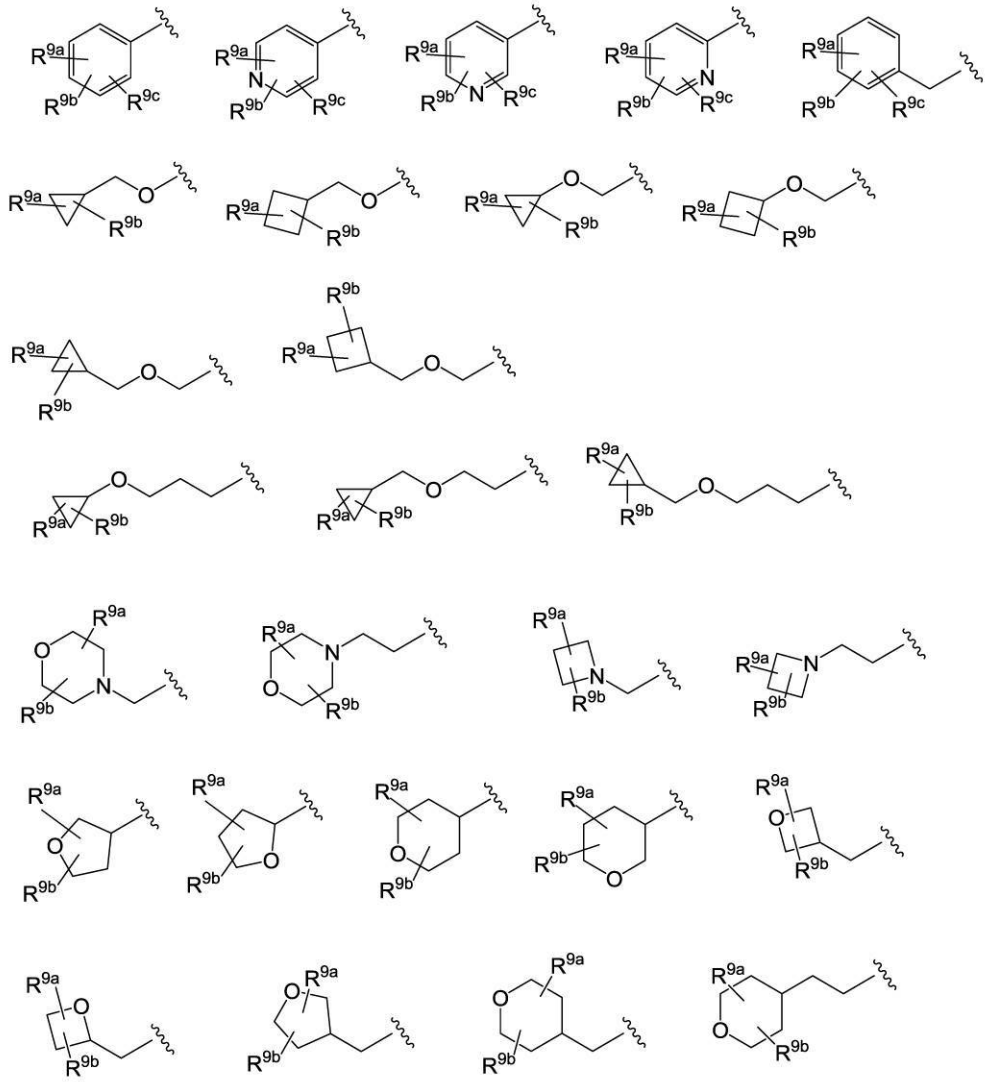


(式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)からなる群から選択される置換基が好ましく、

この場合において、R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、下記式

【０１１４】

【化３７】

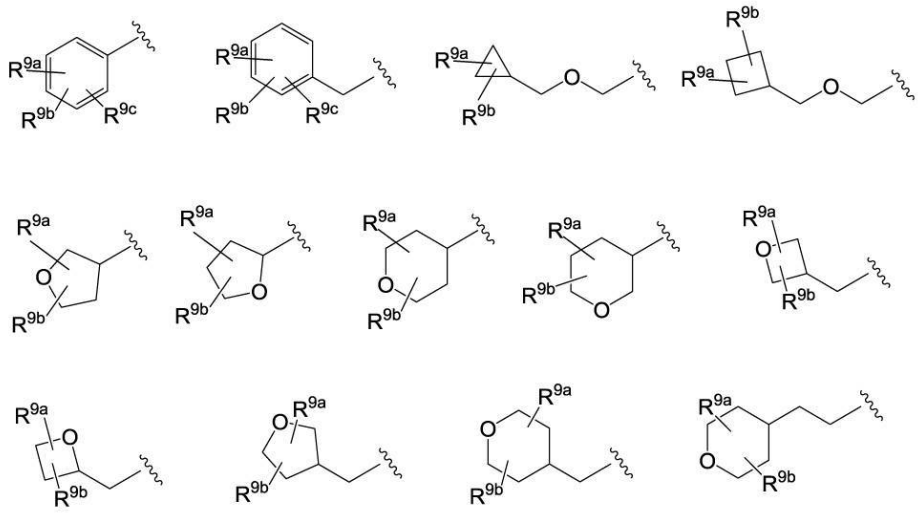


(式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)からなる群から選択される置換基がより好ましく、

この場合において、R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、

【０１１５】

【化３８】



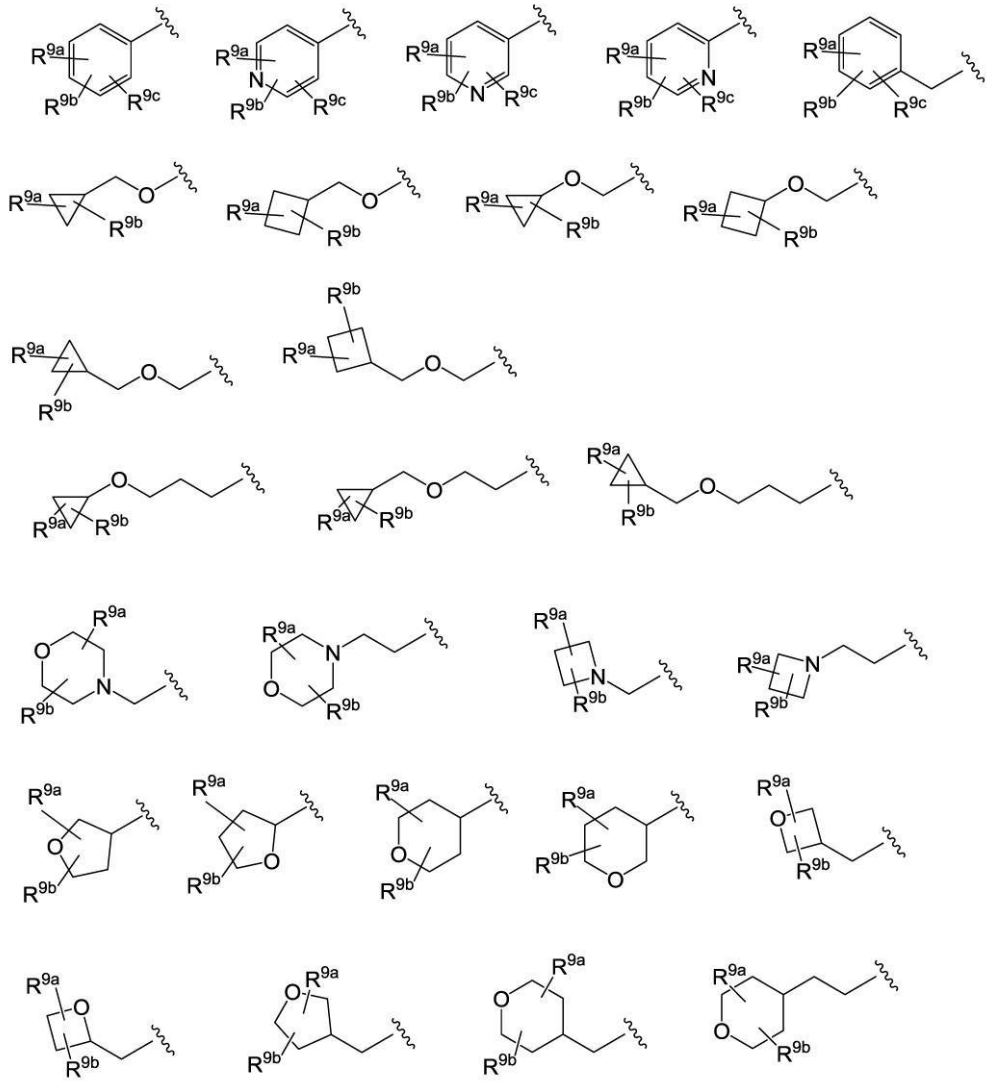
(式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基である。)からなる群から選択される置換基が更に好ましい。

【０１１６】

また、本発明の別の態様において、好ましいR^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$(q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、下記式

【０１１７】

【化３９】

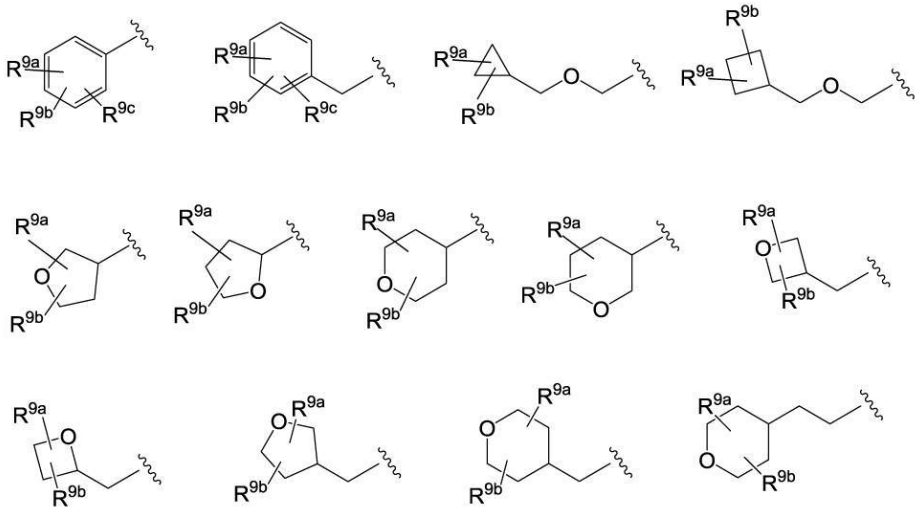


(式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)からなる群から選択される置換基であり、

より好ましいR^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、又は、下記式

【０１１８】

【化４０】



(式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基である。)からなる群から選択される置換基である。

【０１１９】

前記(0)中の (i) ～ (v) の構成が充足されるそれぞれ場合における、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びｎについてさらに説明する。

【０１２０】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の (i) の構成を充足する場合、

R^{5b}とR^{5c}が一緒になって、単結合、－CH_2O－、－CH_2S－、－CH_2NR^{e1}－、－CH_2CH_2－、又は、－$CONR^{e1}$－を形成し（R^{e1} 及びR^{e2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、かつ、

R^{5a}が、水素原子、又は、C_1-C_6アルキル基であり、かつ、

R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、水酸基、又はメトキシ基であり、

nが、1又は2である化合物は好ましい。

より好ましくは、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}及びR^{6b}は、R^{5b}とR^{5c}が一緒になって、－CH_2O－を形成し、かつ、R^{5a}、R^{6a} 及びR^{6b}が、水素原子であり、nが１である化合物は好ましい。

【０１２１】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の (ii) の構成を充足する場合、

R^{5a}とR^{6a}が一緒になって、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CR^{e1}R^{e2}$－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－CH_2CH_2O－、－$CH_2CH_2CH_2O$－を形成し（R^{e1} 及びR^{e2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、かつ、

R^{5b}が、水素原子、又は、C_1-C_4アルキル基であり、

R^{5c}及びR^{6b}が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4アルコキシ基であり、

nが1である化合物は好ましい。

より好ましくは、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}及びR^{6b}は、R^{5a}とR^{6a}が一緒になって、－CH_2CH_2－又は－CH_2CH_2O－を形成し、R^{5b}、R^{5c}及びR^{6b}が、水素原子であり、

nが１である化合物は好ましい。

【０１２２】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(iii) の構成を充足する場合、

R^{5a}が、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、又は、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基であり、かつ、

R^{5b}及びR^{5c}が、水素原子であり、
R^{6a}及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、又は、ハロゲン原子であるか、
あるいは、R^{6a}及びR^{6b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成し、かつ、
nが、1又は2である化合物は好ましい。

【０１２３】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(iv) の構成を充足する場合、
R^{5a}とR^{5b}が一緒になって、$-CH_2CH_2-$、又は、$-CH_2CH_2CH_2-$を形成し、かつ、
R^{5c}、R^{6a} 及びR^{6b}が、水素原子であり、
nが1又は2である化合物は好ましい。

【０１２４】

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(v) の構成を充足する場合、
R^{6a}とR^{5c}が一緒になって、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、又は、$-CH_2CH_2-$ を形成し、かつ、
R^{5a}が、水素原子であり、かつ、
R^{5b}が、水素原子、又は、ハロゲン原子であり、かつ、
R^{6b}が、水素原子であり、かつ、
nが1である化合物は好ましい。

【０１２５】

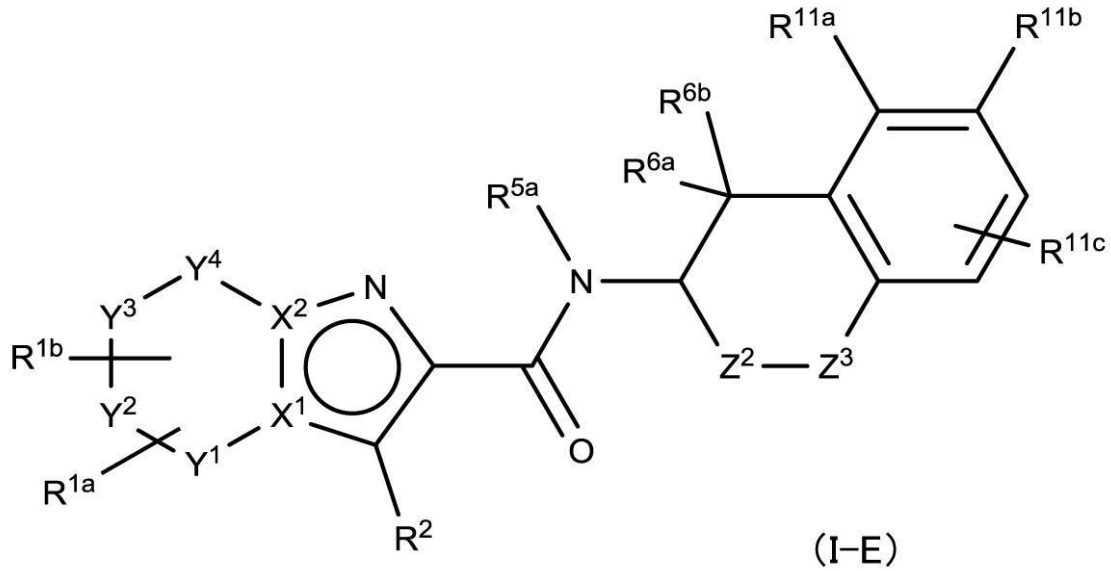
前記(0)中の (i) ～ (v) の構成が充足されるそれぞれ場合についてさらに説明するに、
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(i) の構成を充足する場合、Z^1が、単結合である化合物は好ましい；
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(ii) の構成を充足する場合、Z^1が、単結合、又は、$-O-$である化合物は好ましい；
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(iii) の構成を充足する場合、Z^1が、単結合、$-CR^{7a}R^{7b}-$又は$-O-$である化合物は好ましい；
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(iv) の構成を充足する場合、Z^1が、単結合、又は、$-CR^{7a}R^{7b}-$である化合物は好ましい；ならびに
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(v) の構成を充足する場合、Z^1が、単結合、又は、$-CR^{7a}R^{7b}-$である化合物は好ましい。

【０１２６】

本発明の一実施態様において、一般式(I)で表される化合物の環Aがフェニルであり、Z^1が単結合であり、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の(i) の構成を充足する場合、下記式(I-E)：

【０１２７】

【化４１】



(I−E)

[式中、
X^1-X^2、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^{6a}、R^{6b}は、前記(0)において示された定義と同義であり（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、又は、$-CH_2CR^{4a}H-$であり（R^{4a}、R^{4b}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、
Z^2-Z^3、R^{5a}、R^{11a} 、R^{11b}、R^{11c}は、前記(7)において示された定義と同義である。
]
で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬は好ましい。

【０１２８】

一般式(I-E)中、X^1-X^2、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2の好ましい置換基は、上述の通りである。

【０１２９】

一般式(I-E)又は一般式(I-E2)中、Z^2-Z^3は、好ましくは、-CH_2O-、-CH_2S-、-CH_2NR^{f1}-、-CH_2CH_2-、又は、-$CONR^{f1}$-であり(R^{f1} 及びR^{f2}は、水素原子、又は、C_1-C_4アルキル基である。)、
より好ましくは、Z^2-Z^3は、-CH_2O-を形成する。

【０１３０】

一般式(I)、一般式(I-E)又は一般式(I-E2)中、R^{5a}は、より好ましくは、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、又は、ヘテロシクロアルキル基であり、
より好ましくは、R^{5a}は、水素原子である。

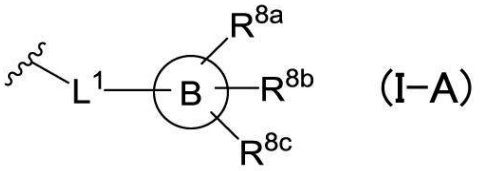
【０１３１】

一般式(I-E2)中、Z^4がC-R^{11a}の場合、R^{11a}は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又はC_1-C_6ハロアルコキシ基であり、
より好ましくは、R^{11a}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、又は C_1-C_6ハロアルキル基であり、
更に好ましくは、R^{11a}は、水素原子である。

【０１３２】

一般式(I-E2)中、R^{11b}は、前記(0)におけるR^{3b}であり、その好ましい置換基は、上述の好ましいR^{3b}である。
一般式(I-E2)中、R^{11c}は、前記(0)におけるR^{3c}であり、その好ましい置換基は、上述の好ましいR^{3c}である。

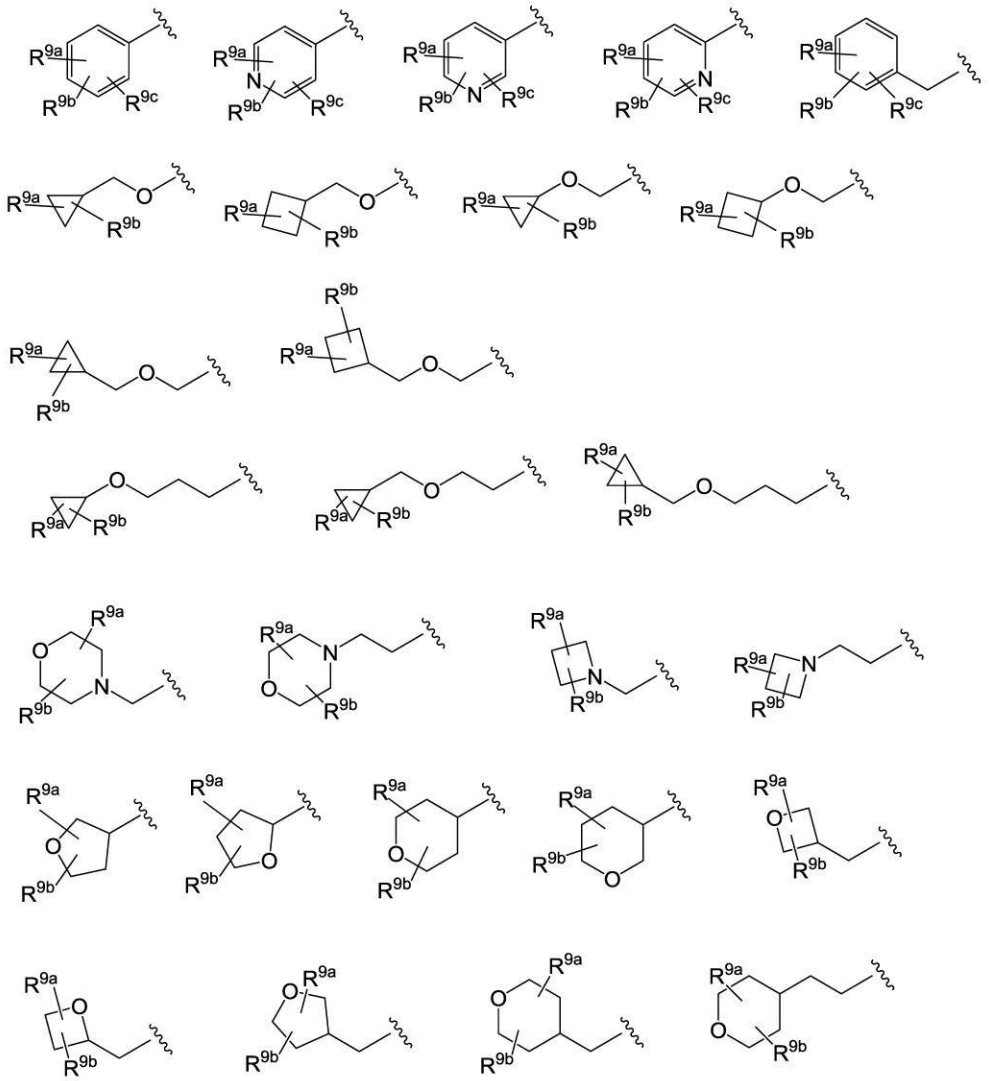
【０１３３】
次に、本発明の医薬に含まれる一般式(I)、一般式(I-E)又は一般式(I-E2)で示されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩において、好ましい原子、置換基又は環の組み合わせについて以下に説明する。
【０１３４】
本発明の一実施態様において、一般式(I)で示されるR^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}と、R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}の少なくとも一つを有する化合物において、これらの置換基の好ましい組み合わせは、
R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、$-(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-A)
【０１３５】
【化４２】



(I-A)

{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^1は、単結合、$-CH_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2CH_2-$、又は、$-CH_2OCH_2-$であり、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。}で表される基であり、かつ、
R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、下記式
【０１３６】

【化４３】



（式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）からなる群から選択される置換基である、組み合わせである。

【０１３７】

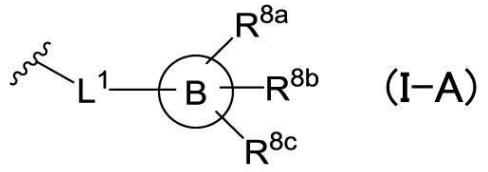
本発明の一実施態様において、一般式(I-E)又は一般式(I-E2)で示されるR^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}の少なくとも一つと、R^{11a}と、R^{11b}及びR^{11c}とを有する化合物において、これらの置換基の好ましい組み合わせは、

R^{11a}が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基であり、かつ、

R^{11b}及びR^{11c}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$(p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-A)

【０１３８】

【化４４】



(I-A)

{式中、

環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

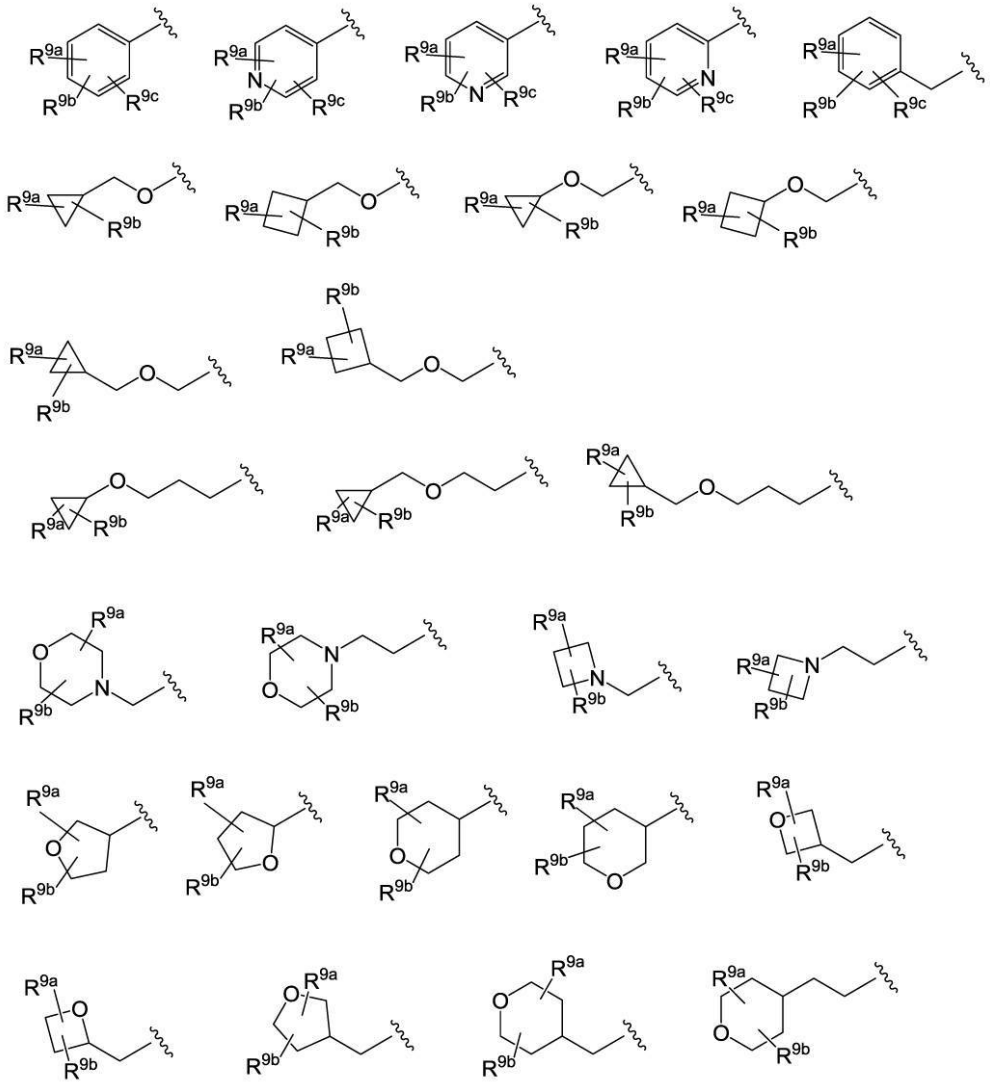
L^1は、単結合、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2CH_2-、又は、-CH_2OCH_2-であり、

R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。} で表される基であり、かつ、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、-$(CH_2)_q$$NR^{b1}R^{b2}$(q、$R^{b1}$及び$R^{b2}$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、下記式

【０１３９】

【化４５】



(式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)からなる群から選択される置換基である、組み合わせである。

【０１４０】

本発明の一実施態様において、一般式(I)又は一般式(I-E2)で示されるR^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}の少なくとも一つと、R^{2}とを有する化合物において、これらの置換基の好ましい組み合わせは、

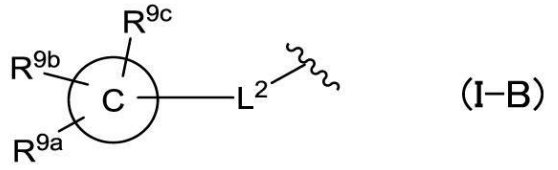
R^{2}が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、シアノ基であり、かつ、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチ

オ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、-$(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$(q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-B)

【０１４１】

【化４６】



(I−B)

{式中、

環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、
-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり($R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^c$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、-$(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$(s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)である。}である、組み合わせである。

【０１４２】

本発明の一実施態様において、一般式(I-E2)で示されるZ^2-Z^3と、R^{6a}及びR^{6b}と、R^{11a}、R^{11b}及びR^{11c}を有する化合物において、これらの置換基の好ましい組み合わせは、

Z^2-Z^3が、-CH_2O-、-CH_2S-、-CH_2NR^{f1}-、-CH_2CH_2-、又は、-$CONR^{f1}$-であり(R^{f1}及びR^{f2}は、水素原子、又は、C_1-C_4アルキル基である。)、

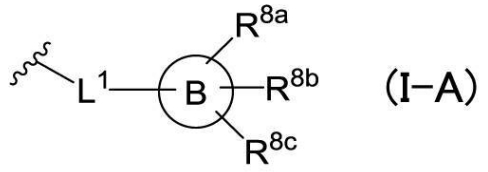
R^{6a} 及びR^{6b}が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、水酸基、又はメトキシ基であり、

R^{11a}が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基であり、

R^{11b}及びR^{11c}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$(p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-A)

【０１４３】

【化４７】



(I-A)

{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^1は、単結合、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2CH_2-、又は、-CH_2OCH_2-であり、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。}で表される基である、組み合わせである。

【０１４４】
次に、本発明の医薬に含まれる一般式(I)又は一般式(I-E2)で示されるヘテロ芳香族アミド誘導体の好ましい化合物について説明する。

【０１４５】
本発明の一実施態様において、一般式(I)又は一般式(I-E2)で示されるヘテロ芳香族アミド誘導体の好ましい化合物は、上記の(1)から(15)に記載された医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩である。

【０１４６】
本発明の別の実施態様において、一般式(I)又は一般式(I-E2)で示されるヘテロ芳香族アミド誘導体の好ましい化合物は、例えば、以下の“誘導体”である。いずれの“誘導体”もその薬学的に許容される塩も包含しており、また、一つの化合物が複数の“誘導体”に属する場合がありうる。

【０１４７】
(a)型誘導体：
一般式(I)又は一般式(I-E2)中のX^1-X^2が、C-Nであり、かつ、Y^1が-O-である化合物群であり、具体的には、2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール誘導体、6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン誘導体、5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキゼピン誘導体等である。
(b)型誘導体：
一般式(I)又は一般式(I-E2)中のX^1-X^2が、C-Nであり、かつ、Y^1が-CH_2-である化合物群であり、具体的には、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン誘導体、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン誘導体等である。
(c)型誘導体：
一般式(I)又は一般式(I-E2)中のX^1-X^2が、N-Cであり、かつ、Y^1が-CH_2-である化合物群であり、具体的には、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン誘導体、5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン誘導体等である。
(d)型誘導体：
一般式(I)又は一般式(I-E2)中のR^2が、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であるヘテロ芳香族アミド誘導体である。

【０１４８】

次に、それぞれの“誘導体”に分説して、好ましい実施態様の化合物を示す。なお、これらに包含されるいずれの化合物もその光学活性体を含む概念であり、かつ、その薬学的に許容される塩を包含している。

【０１４９】

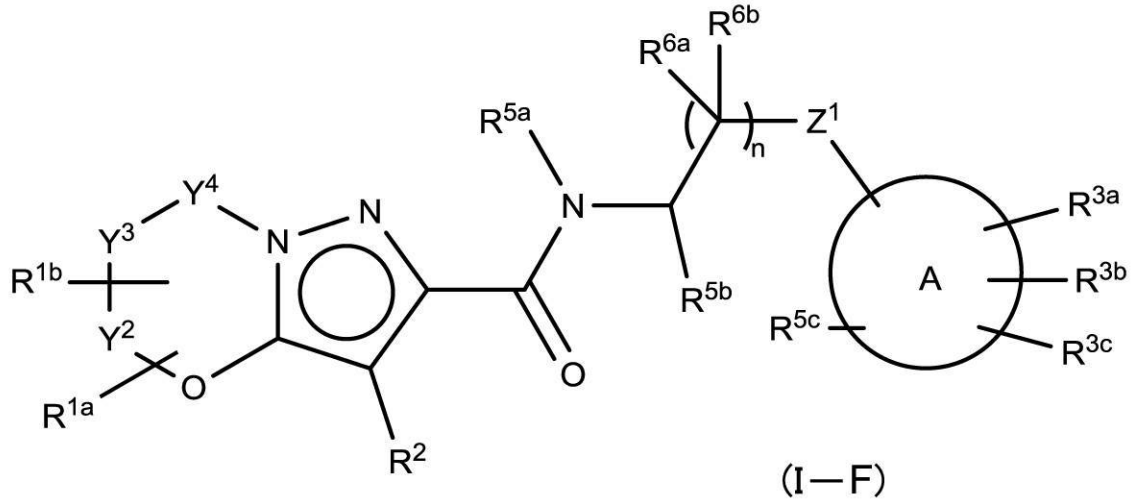
本発明の医薬に含まれる一般式(I)又は一般式(I-E2)に包含される好ましい(a)型誘導体としては、下記の化合物である。

【０１５０】

a1) 下記一般式(I-F)：

【０１５１】

【化４８】



(I—F)

[式中、Y^2、Y^3、Y^4、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、nは、前記(0)において示された定義と同義であり、

R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、シアノ基であり、

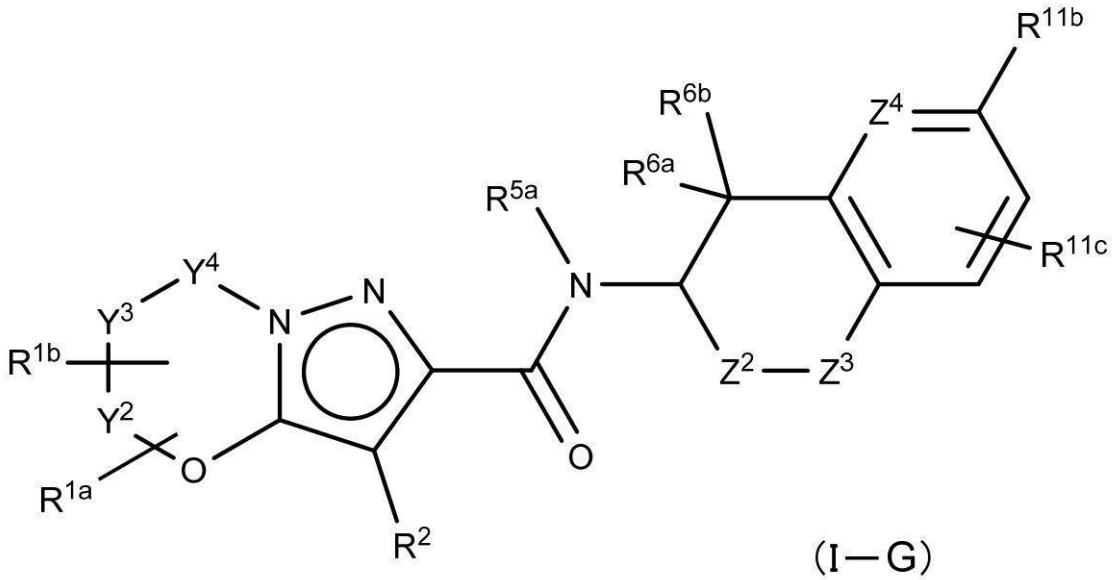
但し、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、又は、$-NR^{4c}-$である（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）。]で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１５２】

a2) 下記一般式(I-G)

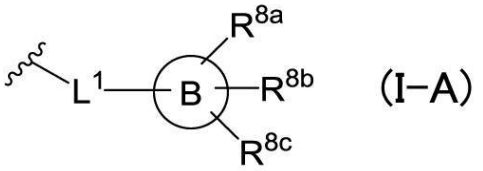
【０１５３】

【化４９】



(I—G)

［式中、Y^2、Y^3、Y^4、R^{1a}、R^{1b}、R^{6a}、R^{6b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、
Z^2-Z^3、Z^4、R^{5a}、R^{11b}、R^{11c}は、前記(7)において示された定義と同義であり、 R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、シアノ基であり、
但し、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、又は、$-NR^{4c}-$である(R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)。］
で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１５４】
a3) 前記一般式(I-G)中、
Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
$-CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CR^{4a}HCH_2-$、
$-CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成する(R^{4a}、R^{4b}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、前記a1)に記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１５５】
a4) 前記一般式(I-G)中、
Z^2-Z^3が、$-CH_2O-$、$-CH_2S-$、$-CH_2NR^{f1}-$、$-CH_2CH_2-$、又は、$-CONR^{f1}-$であり(R^{f1}及びR^{f2}は、前記(7)において示された定義と同義である。)、
R^{5a}、R^{6a}及びR^{6b}が、水素原子である、前記a2)又はa3)に記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１５６】
a5) 前記a2)からa4)のいずれかのヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-G)中、
Z^2-Z^3が、$-CH_2O-$であり、
R^{11a}が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、又は、C_1-C_6ハロアルキル基であり、
R^{11b}及びR^{11c}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、$-(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$(p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-A)
【０１５７】
【化５０】



(I-A)

{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^1は、単結合、$-CH_2-$、$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2CH_2-$、又は、$-CH_2OCH_2-$であり(R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、

R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。} で表される基である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

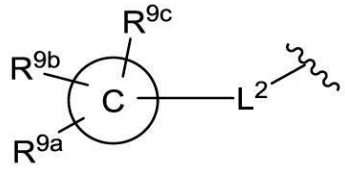
【０１５８】

a6) 前記a2)からa5)のいずれかのヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-G)中、

R^{4a}が、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$(q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、一般式(I-B)

【０１５９】

【化５１】



(I-B)

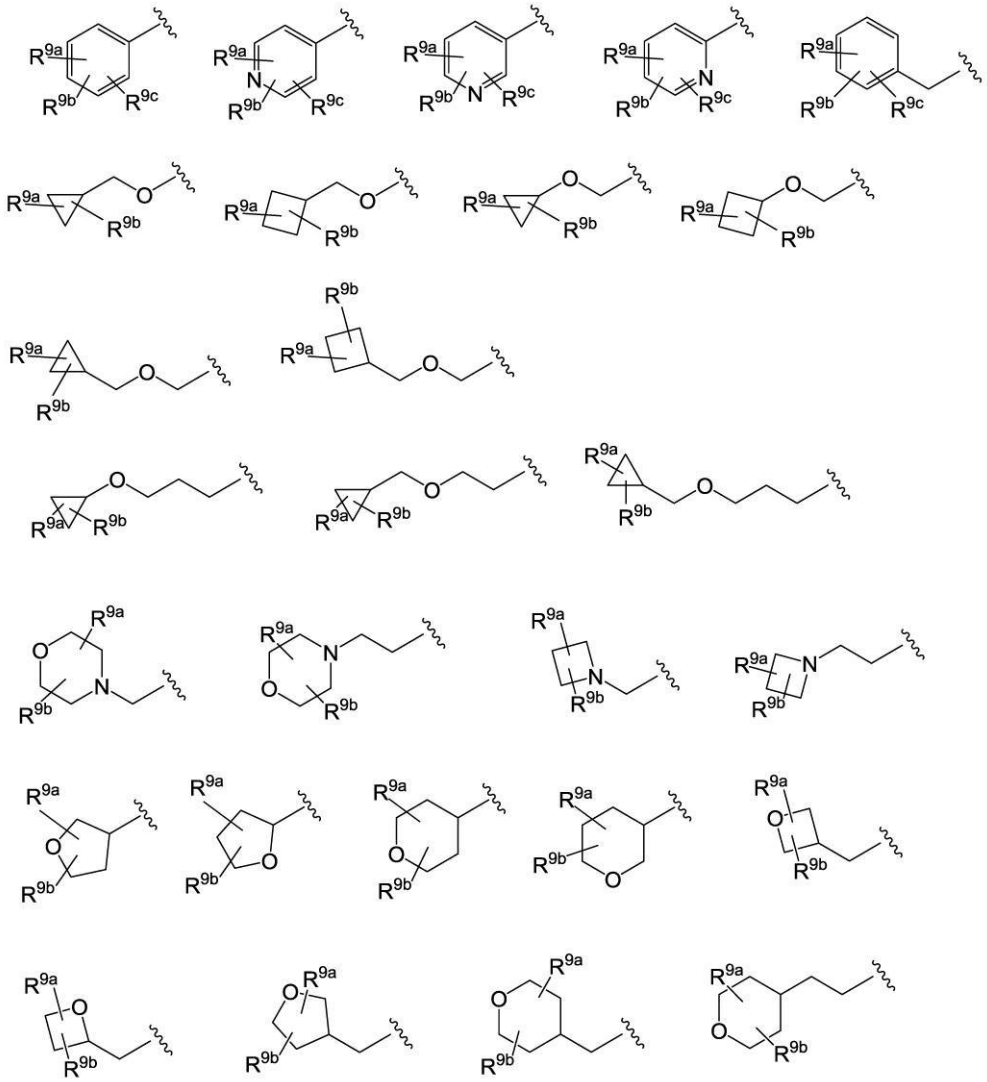
{式中、

環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^2は、単結合、$-CH=CH-$、$-C\equiv C-$、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}-$、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}-$、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}-$、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}-$、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}-$、又は、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}-$であり($R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^{c}$は、前記(0)において示された定義と同義である。)、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、$-(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$(s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)である。}であ

る、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１６０】
a7) 前記a2)からa6)のいずれかのヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-G)中、
Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、$-CR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成し、
R^{4a}が、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$(q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、又は、下記式
【０１６１】
【化５２】

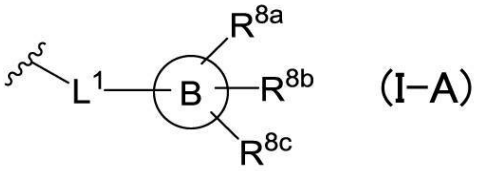


(式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)からなる群から選択される置換基であり、
R^{11a}が、水素原子であり、
R^{11b}及びR^{11c}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、$-(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$(pは1であり、R^{a1}及び

R^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、又は、2,2,2-トリフルオロエチル基である。)、又は、一般式(I-A)

【０１６２】

【化５３】



(I−A)

{式中、

環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、モルホリノ、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^1は、単結合であり、

R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基である。} で表される基である、

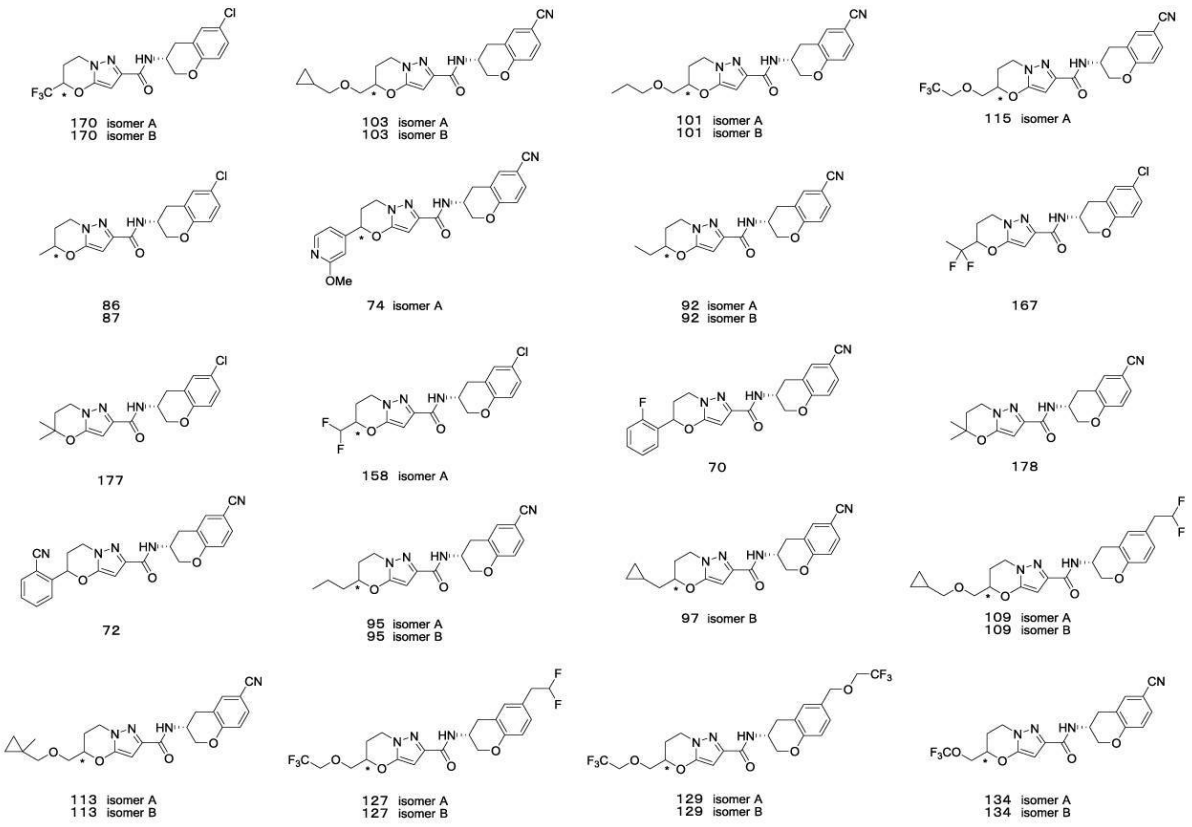
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１６３】

a8） 前記一般式(I-F)又は前記一般式(I-G)で表される化合物(数字やアスタリスク(＊)の意味は前記(15)に準じる。)が、

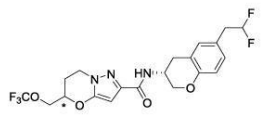
【０１６４】

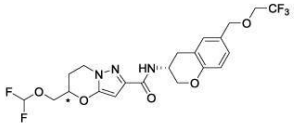
【化５４】

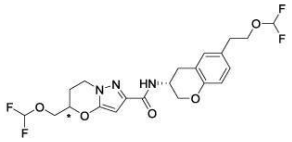


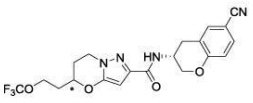
【０１６５】

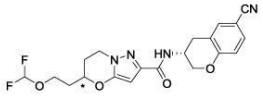
【化５５】

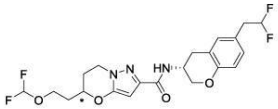

136 isomer A
136 isomer B

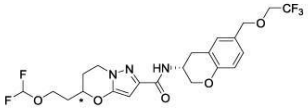

140 isomer A
140 isomer B

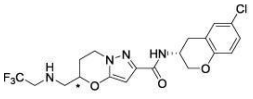

142 isomer A
142 isomer B

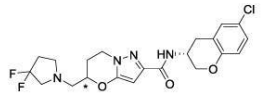

144 isomer B

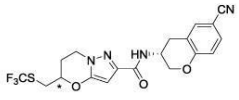

146 isomer B

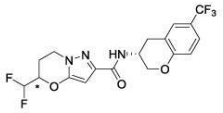

148 isomer B

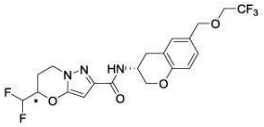

150 isomer B

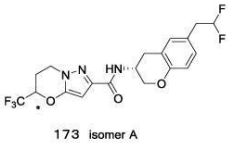

152 isomer A
152 isomer B

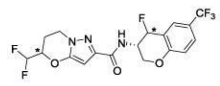

153 isomer A

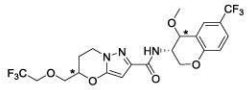

156 isomer A

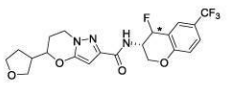

161 isomer A

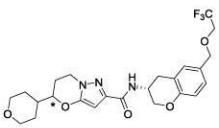

163 isomer A

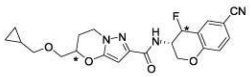

173 isomer A

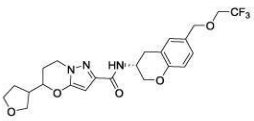

579 isomer A
579 isomer B

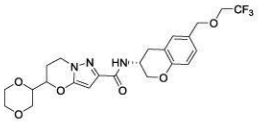

598 isomer B

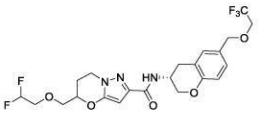

614

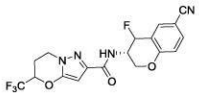

615 isomer A
615 isomer B

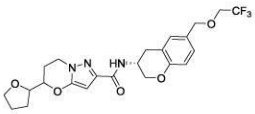

617 isomer A
617 isomer B
617 isomer C
617 isomer D

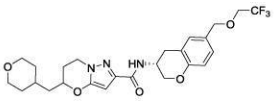

630

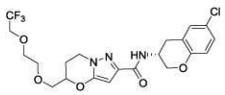

631

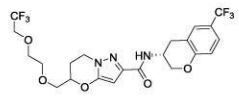

635

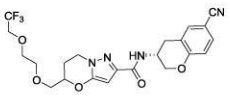

648

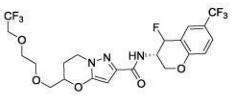

651


655


662

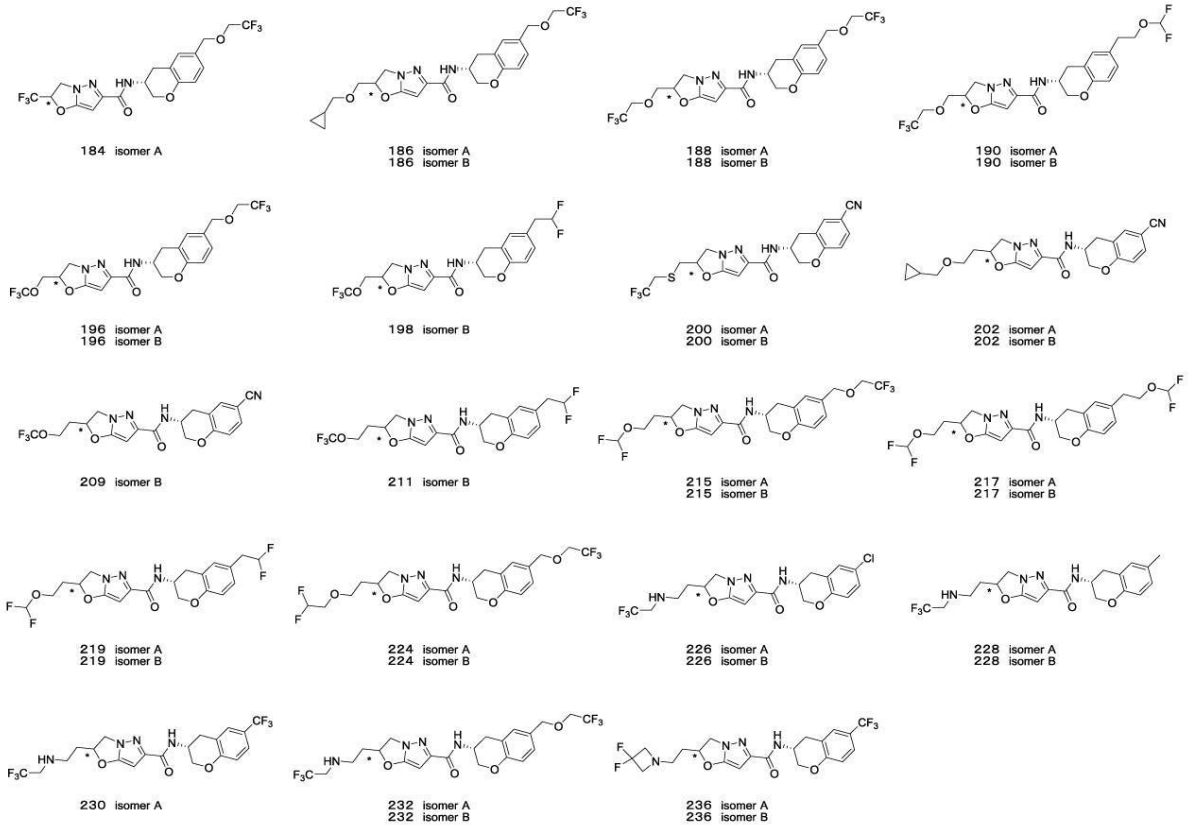

663


664


665

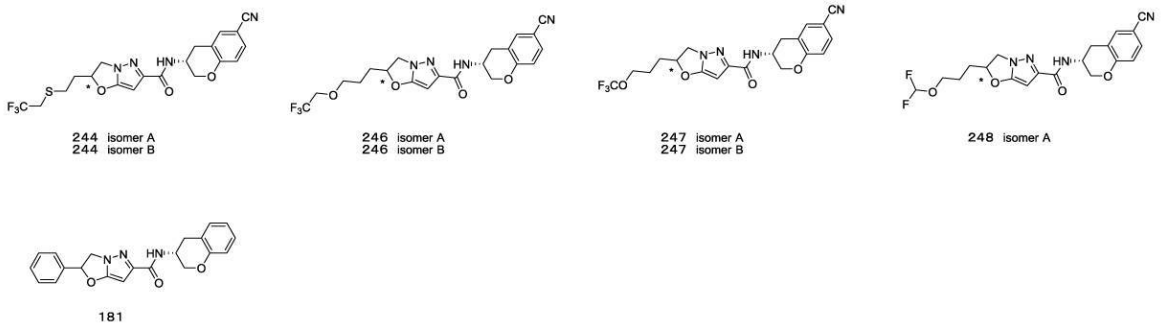
【０１６６】

【化５６】

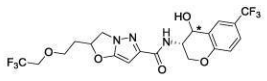

184 isomer A
186 isomer A
186 isomer B
188 isomer A
188 isomer B
190 isomer A
190 isomer B
196 isomer A
196 isomer B
198 isomer B
200 isomer A
200 isomer B
202 isomer A
202 isomer B
209 isomer B
211 isomer B
215 isomer A
215 isomer B
217 isomer A
217 isomer B
219 isomer A
219 isomer B
224 isomer A
224 isomer B
226 isomer A
226 isomer B
228 isomer A
228 isomer B
230 isomer A
232 isomer A
232 isomer B
236 isomer A
236 isomer B

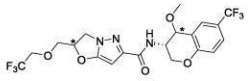
【０１６７】

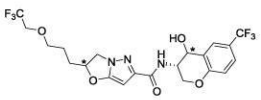
【化５７】

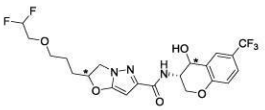

244 isomer A
244 isomer B
246 isomer A
246 isomer B
247 isomer A
247 isomer B
248 isomer A

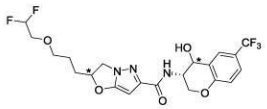
181

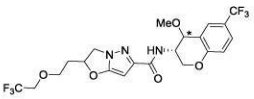

589

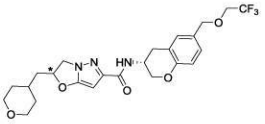

597 isomer A
597 isomer B

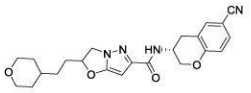

603 isomer B

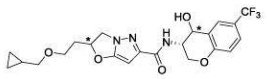

608 isomer A
608 isomer B

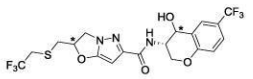

610 isomer A
610 isomer B

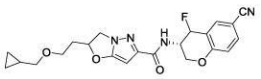

621

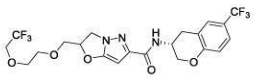

622 isomer A
622 isomer B

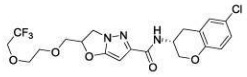

623

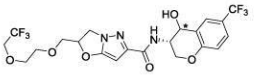

636 isomer A
636 isomer B

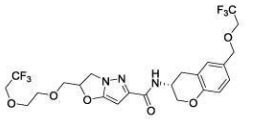

641 isomer A
641 isomer B

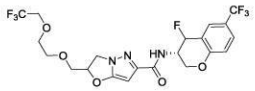

650


657


658

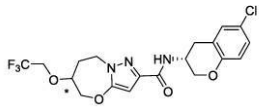

660

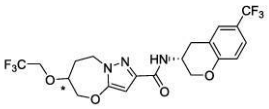

661

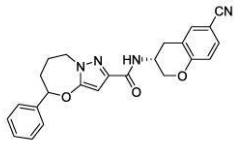

676

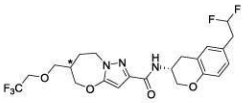
【０１６８】

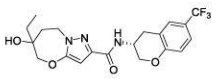
【化５８】

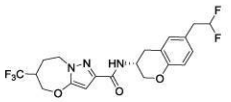

256 isomer A
256 isomer B

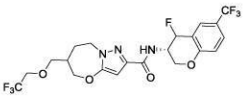

257 isomer A
257 isomer B

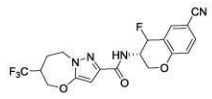

251

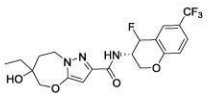

601 isomer A
601 isomer B

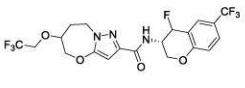

582

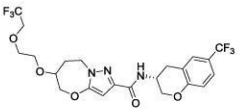

633

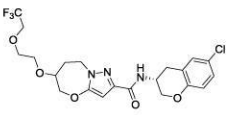

634

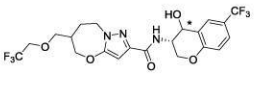

649


656


679

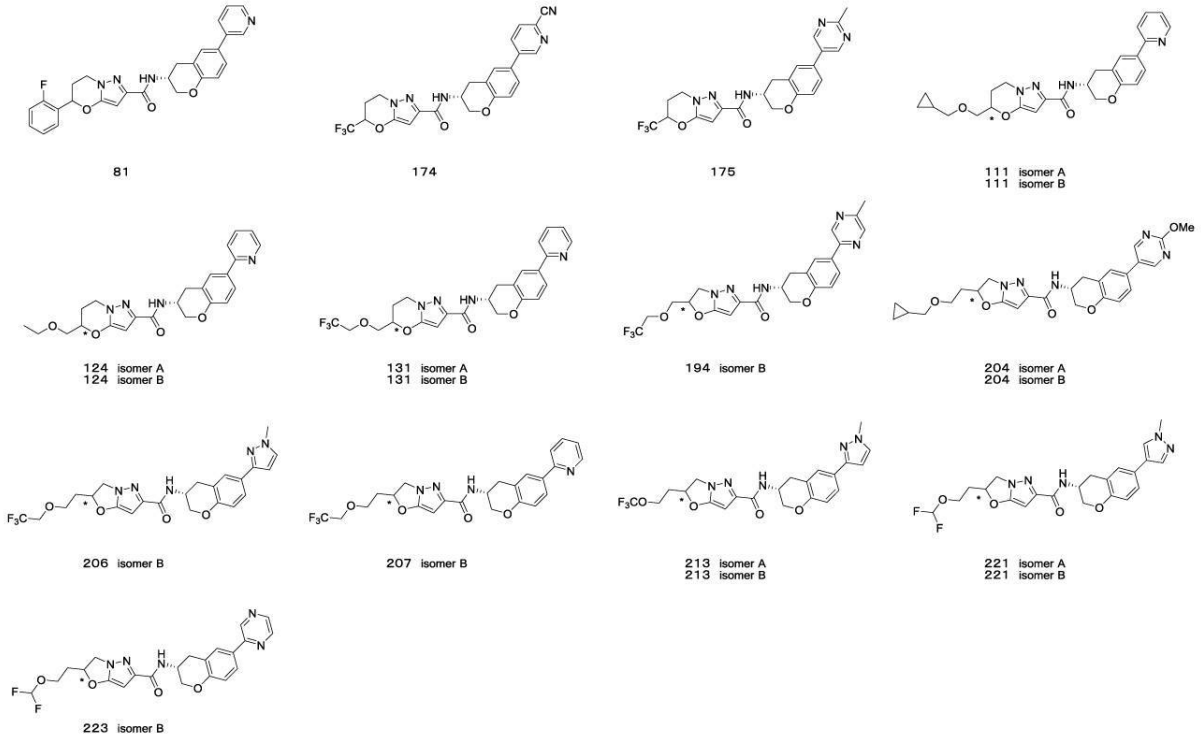

680


682


683

【０１６９】

【化５９】



である前記a1)又はa2)に記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１７０】

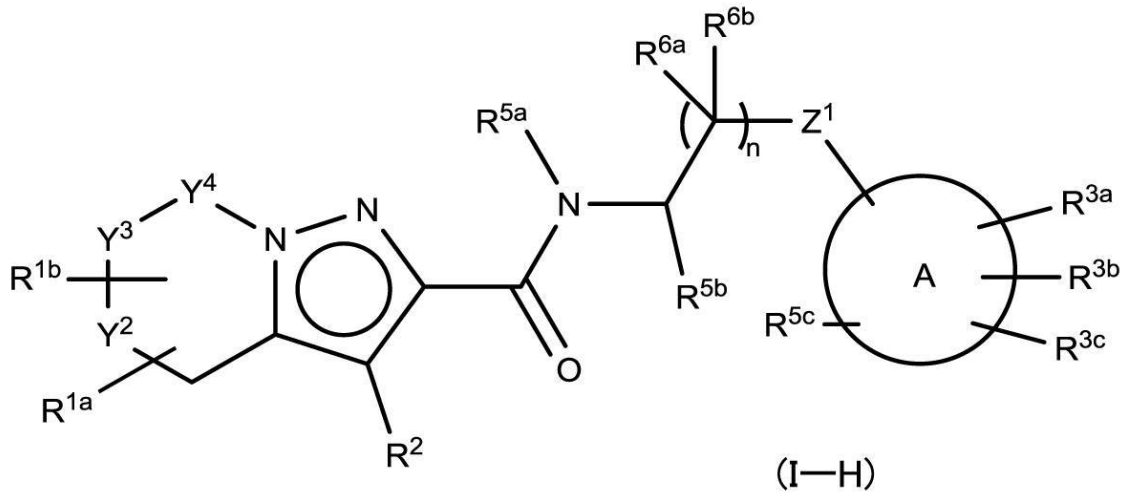
本発明の医薬に含まれる一般式(I)又は一般式(I-E2)に包含される好ましい(b)型誘導体としては、下記の化合物である。

【０１７１】

b1) 一般式(I-H)：

【０１７２】

【化６０】



(I—H)

[式中、Y^2、Y^3、Y^4、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、nは、前記(0)において示された定義と同義である

（但し、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-NR^{4c}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、又は、$-NR^{4c}-$であり（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の（ii）の構成を充足する場合は、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、$-CH_2NR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成しない。]

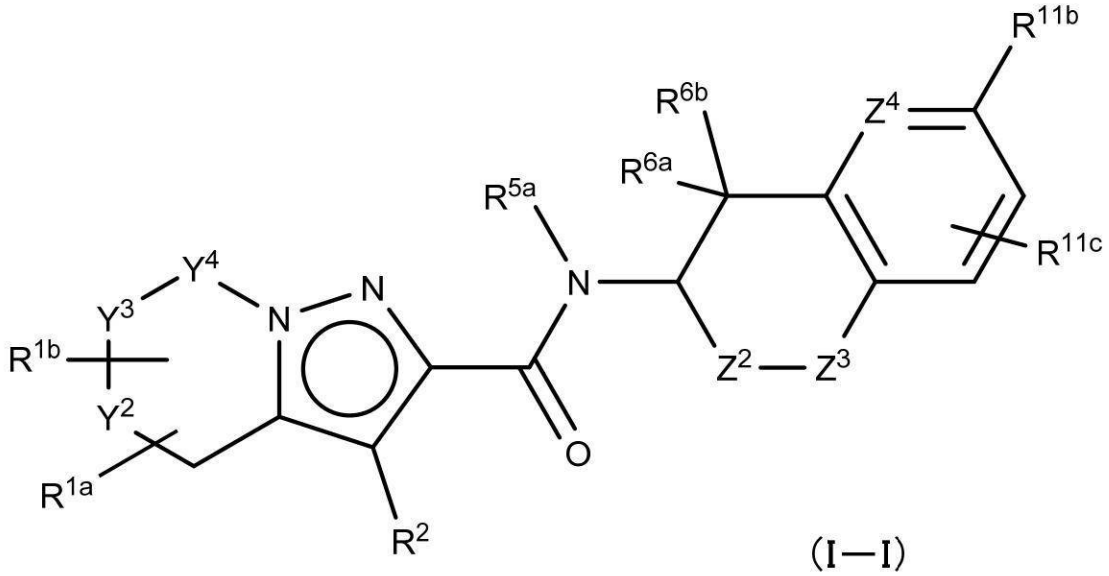
で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１７３】

b2）一般式(I-I)

【０１７４】

【化６１】



(I—I)

[式中、Y^2、Y^3、Y^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^{6a}、R^{6b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、

Z^2－Z^3、Z^4、R^{5a}、R^{11b}、R^{11c}は、前記(7)において示された定義と同義である(但し、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、又は、$-NR^{4c}-$である(R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)。]

で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１７５】

b3） 前記一般式(I-I)中、

Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、

$-OCH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2CH_2-$、

$-CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2-$、又は、$-NR^{4c}CH_2CH_2-$を形成する(R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、前記b2)に記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１７６】

b4） 前記b2)又はb3）のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-I)中、

Z^2-Z^3が、$-CH_2O-$、$-CH_2S-$、$-CH_2NR^{f1}-$、$-CH_2CH_2-$、又は、$-CONR^{f1}-$であり(R^{f1}及びR^{f2}は、前記(7)において示された定義と同義である。)、

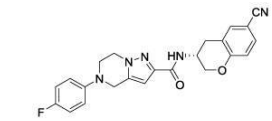
R^{5a}、R^{6a}及びR^{6b}が、水素原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

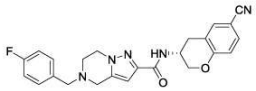
【０１７７】

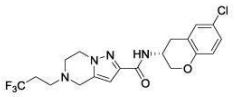
b5） 前記一般式(I-H)又は前記一般式(I-I)で表される化合物(数字の意味は前記(15)に準じる。)が、

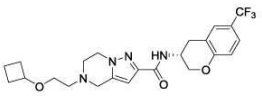
【０１７８】

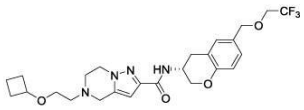
【化６２】

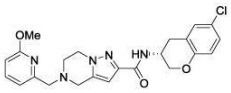

278

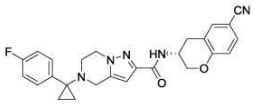

268

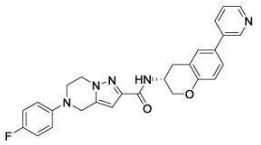

261

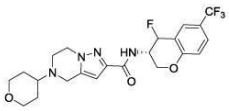

265

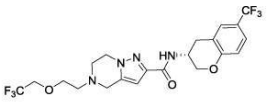

266

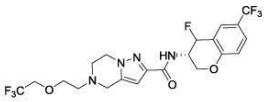

273

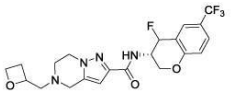

282

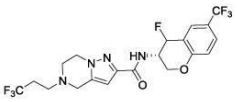

279

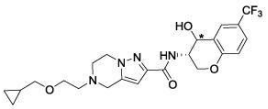

637

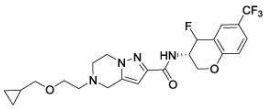

644

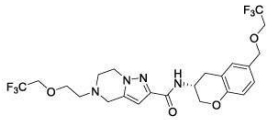

645

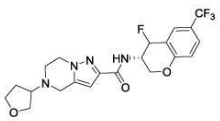

646

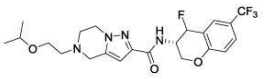

647

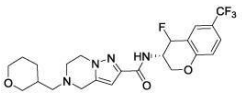

652

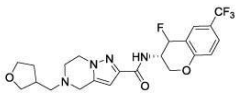

654

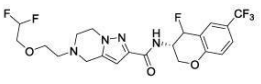

667

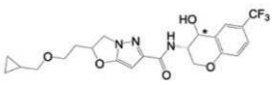

670


671


672


673


678


596

である前記b1)又はb2)に記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１７９】

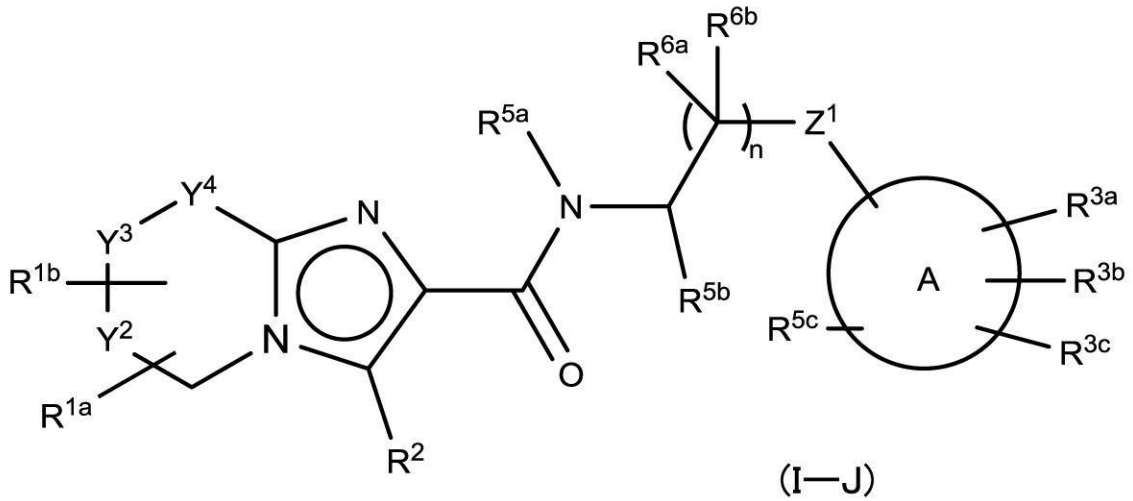
本発明の医薬に含まれる一般式(I)又は一般式(I-E2)に包含される好ましい(c)型誘導体としては、下記の化合物である。

【０１８０】

c1) 一般式(I-J)：

【０１８１】

【化６３】



(I—J)

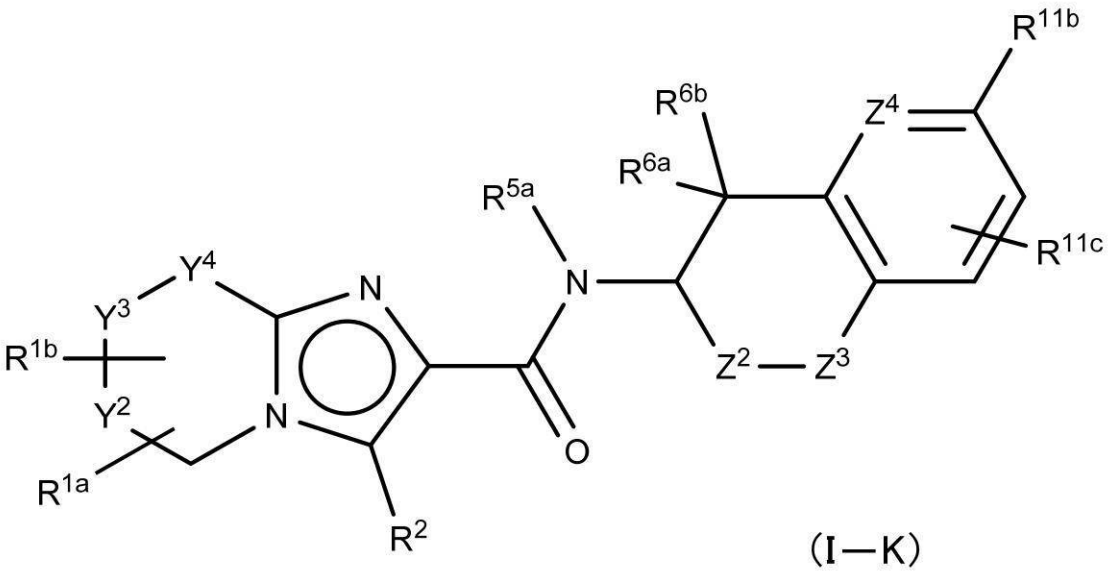
［式中、Y^2、Y^3、Y^4、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、nは、前記(0)において示された定義と同義であり、
但し、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、－$CR^{4a}HCH_2CH_2$－を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合は、環Cはフェニル環ではなく、
但し、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、－$CR^{4a}R^{4b}$－、－$CR^{4a}H$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}$－、－$CH_2CR^{4a}H$－、又は、－NR^{4c}－である（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）。］で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１８２】

c2) 一般式(I-K)

【０１８３】

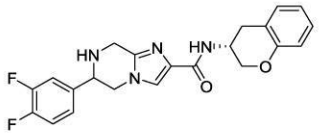
【化６４】



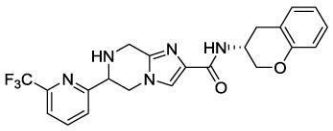
(I—K)

［式中、Y^2、Y^3、Y^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^{6a}、R^{6b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、
Z^2－Z^3、Z^4、R^{5a}、R^{11b}、R^{11c}は、前記(7)において示された定義と同義である(但し、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、-$CR^{4a}HCH_2CH_2$-を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合は、環Cはフェニル環ではなく、
但し、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、-$CR^{4a}R^{4b}$-、-$CR^{4a}H$-、-$CH_2CR^{4a}R^{4b}$-

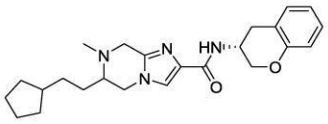
、-$CH_2CR^{4a}H$-、又は、-NR^{4c}-である(R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)。]
で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１８４】
c3） 前記c2)のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-K)中、
Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
-$CR^{4a}HOCH_2$-、-$CR^{4a}HCH_2CH_2$-、
-$CH_2NR^{4c}CH_2$-、-$CR^{4a}HNR^{4c}CH_2$-、又は、-$CR^{4a}HNHCH_2$-を形成する(R^{4a}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１８５】
c4) 前記c2）又はc3)のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-K)中、
Z^2-Z^3が、-CH_2O-、-CH_2S-、-CH_2NR^{f1}-、-CH_2CH_2-、又は、-$CONR^{f1}$-であり(R^{f1}及びR^{f2}は、前記(7)において示された定義と同義である。)、
R^{5a}、R^{6a}及びR^{6b}が、水素原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１８６】
c5） 前記一般式(I-J)又は前記一般式(I-K)で表される化合物(数字の意味は前記(15)に準じる。)が、
【０１８７】
【化６５】



44

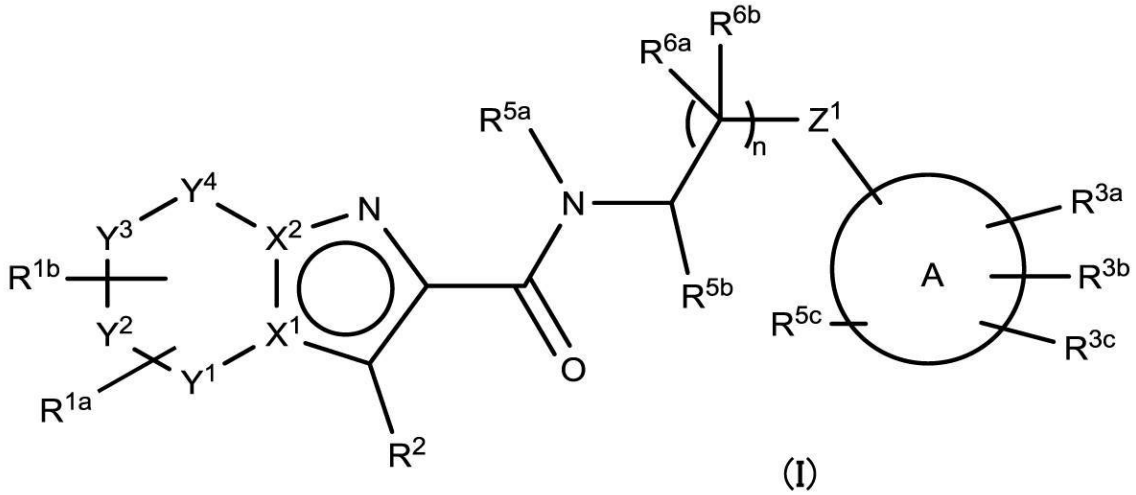


46



52

である前記c1)に記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。
【０１８８】
本発明の医薬に含まれる一般式(I)又は一般式(I-E2)に包含される好ましい(d)型誘導体としては、下記の化合物である。
【０１８９】
d1） 一般式(I)：
【０１９０】
【化６６】



(I)

[式中、環A、Z^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、nは、前記(0)において示された定義と同義であり、

R^2が、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$
$-OCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2-$、
$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2OCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$
$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-CH_2SCH_2CH_2-$、$-CH_2SO_2CH_2CH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2NHCR^{4a}HCH_2-$、
$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$
を形成し（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、

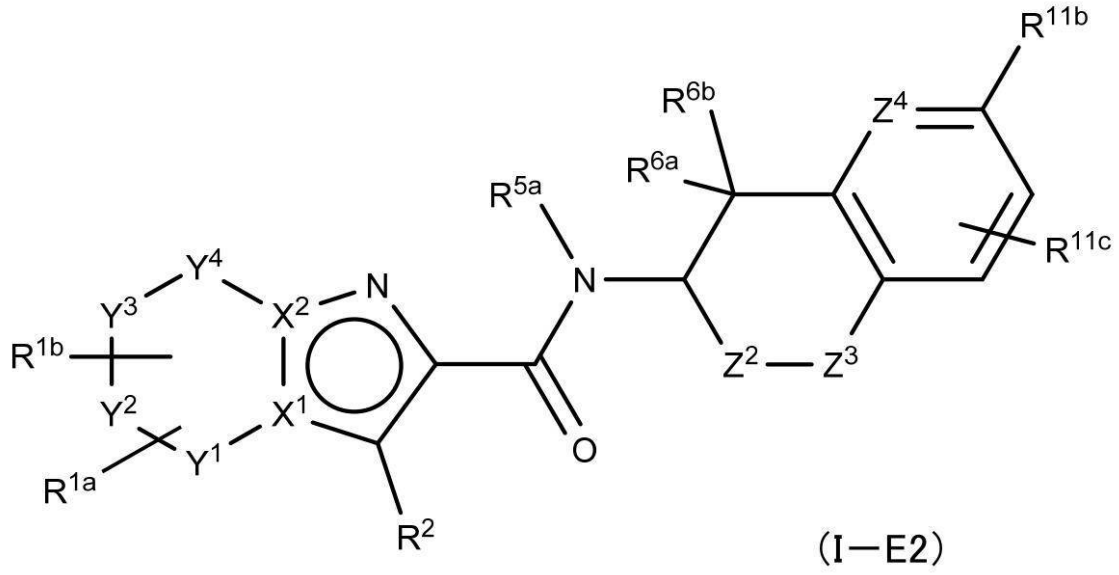
X^1-X^2は、C-N、又は、N-Cである（但し、C-Nの場合は、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$を形成しない。）。］で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１９１】

d2）一般式(I-E2)：

【０１９２】

【化６７】



(I－E2)

[式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{6a}、R^{6b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、
Z^2-Z^3、Z^4、R^{5a}、R^{11b}、R^{11c}は、前記(7)において示された定義と同義であり、

R^2が、置換されていてもよい飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、
-$OCH_2CH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-
-OCH_2CH_2-、-$OCR^{4a}HCH_2$-、-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2$-、
-$OCH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2$-、-$OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2$-、
-$OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2$-、-$OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2$-、
-$CH_2OCH_2CH_2$-、-$CH_2OCH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2OCH_2$-、-$CH_2CR^{4a}HOCH_2$-

$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-CH_2SCH_2CH_2-$、$-CH_2SO_2CH_2CH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2NHCR^{4a}HCH_2-$、
$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$
を形成し(R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記(0)において示された定義と同義である。)、
X^1-X^2は、N-C又はC-Nである(但し、C-Nの場合は、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$を形成しない。)。]で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１９３】

d3) 前記d2)のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-E2)中、
Z^2-Z^3が、$-CH_2O-$、$-CH_2S-$、$-CH_2NR^{f1}-$、$-CH_2CH_2-$、又は、$-CONR^{f1}-$であり(R^{f1}及びR^{f2}は、前記(7)において示された定義と同義である。)、
R^{5a}、R^{6a}及びR^{6b}が、水素原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１９４】

d4) 前記d2)からd3)のいずれかに記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩前記一般式(I-E2)中、
R^2が、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは$-NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、又は、チアジアゾリルである、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１９５】

d5) 前記d3)からd4)のいずれかのヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-E2)中、
R^2が、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは$-NR^{d1}R^{d2}$(R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、又は、ピラジニルである、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１９６】

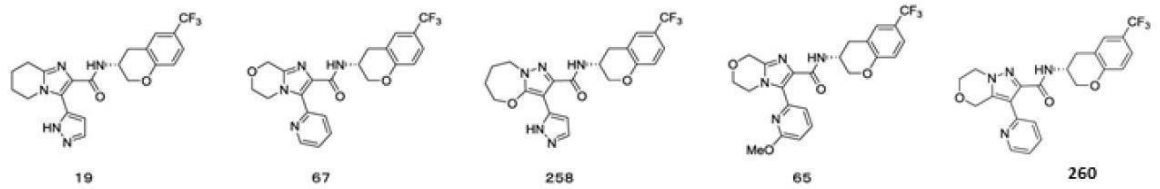
d6) 前記d3)からd5)のいずれかのヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩であって、前記一般式(I-E2)中、
R^2が、各々、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエチル基、トリフルオロエトキシ基若しくは$-NHR^{d2}$(R^{d2}は、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、又は、トリフルオロエチル基である。)で置換されていてもよい、フェニル、ピラゾリル、又は、ピリジルである、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１９７】

d7) 前記一般式(I)又は前記一般式(I-E2)で表される化合物(数字の意味は前記(15)に準じる。)が、

【０１９８】

【化６８】



である前記d1)又はd2)に記載のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩。

【０１９９】

次に、本発明の別の実施態様について説明する。本発明は、例えば、下記の発明も包含する。

【０２００】

A1) 前記一般式(I)中、 X^1-X^2、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnは、前記(0)において示された定義と同義であり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、それぞれ独立して、単結合、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CR^{4b}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、$-NR^{4c}-$、$-NH-$、$-S-$、$-SO_2-$、又は、$-O-$であり、

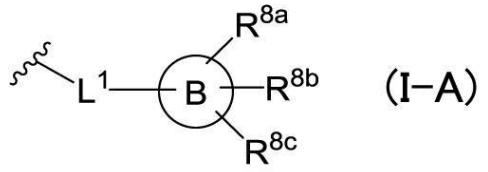
R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基であるか、あるいは、

R^2は、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）で置換されていてもよい、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、ヘテロシクロオキシ置換されたC_1-C_6アルキル基、シアノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、モルホリノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルスルホニル基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、pは、0、１、又は、2である。）、又は、一般式(I-A)

【０２０１】

【化６９】

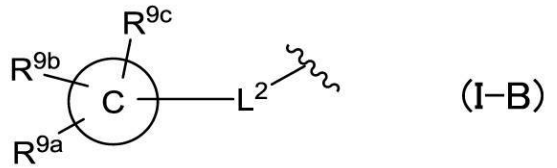


{式中、環B、L^1、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}は、前記(0)において示された定義と同義である。} で表される基であり、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、ペンタフルオロスルファニル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（R^{b1}及びR^{b2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又はC_1-C_4ハロアルキル基であり、qは、0、１、2、又は、3である。）、又は、一般式(I-B)

【０２０２】

【化７０】



(I−B)

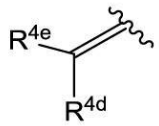
{式中、環C、L^2、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。}で表される基であるか、あるいは、

R^{4a}及びR^{4b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、あるいは、

R^{4a}及びR^{4b}は、一緒になって、一般式(I-D)：

【０２０３】

【化７１】



(I-D)

を形成してもよい（R^{4d}及びR^{4e}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は、C_1-C_4アルキル基、あるいは、R^{4d}及びR^{4e}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよい。）、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬（但し、X^1-X^2が、N－Cであり、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合、環Cはフェニル環ではない。あるいは、環Cがフェニル環である場合、X^1-X^2は、C－Nである。）。

【０２０４】

A2）前記一般式(I)中、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、これらが一緒になって、

$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、

$-OCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、

$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2-$、

$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、

$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2OCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$

$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、

$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、

$-CH_2SCH_2CH_2-$、$-CH_2SO_2CH_2CH_2-$、

$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、

$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、

$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2NHCR^{4a}HCH_2-$、

$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$を形成し（$R^{4a}$、$R^{4b}$及び$R^{4c}$は、前記A1)において示された定義と同義である。）、

R^2が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はシアノ基であるか、あるいは、

R^2が、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは$-NR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）で置換されていてもよい、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、又は、チアジアゾリルである(但し、 X^1-X^2が、C－Nであり、かつ、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$を形成する場合は、R^2は水素原子である。)、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記A1)に記載の医薬。

【０２０５】

A3）前記一般式(I)中、

X^1-X^2が、C－Nであり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、

$-OCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、

$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、

$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、

$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、

$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、

－$NHCH_2CH_2CH_2$－、－$NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2$－、－$NHCR^{4a}HCH_2CH_2$－、又は、－$CH_2NR^{4c}CH_2CH_2$－を形成し（R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、前記A1)において示された定義と同義である。）、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが、前記(0)中の（i）から(iii) で示される構成のいずれか１つを充足する、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記A1)又はA2)に記載の医薬。

【０２０６】

A4) 前記一般式(I)中、

X^1－X^2、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、それぞれ独立して、単結合、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CR^{4a}R^{4b}$－、－$CR^{4a}H$－、－$CR^{4b}H$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}$－、－$CH_2CR^{4a}H$－、－NR^{4c}－、－NH－、－S－、－SO_2－、又は、－O－であり、

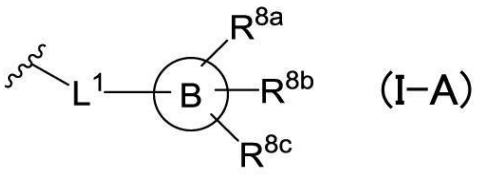
R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基であるか、あるいは、

R^2は、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）で置換されていてもよい、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、ヘテロシクロオキシ置換されたC_1-C_6アルキル基、シアノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、モルホリノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルスルホニル基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、pは、0、１、又は、２である。）、又は、一般式(I-A)

【０２０７】

【化７２】



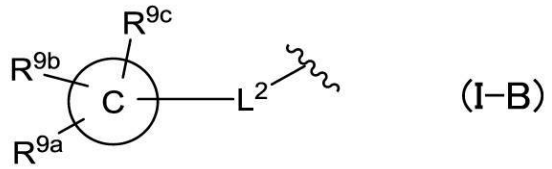
(I－A)

{式中、環B、L^1、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}は、前記(0)において示された定義と同義である。} で表される基であり、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、ペンタフルオロスルファニル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（R^{b1}及びR^{b2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又はC_1-C_4ハロアルキル基であり、qは、0、1、2、又は、3である。）、又は、一般式(I-B)

【０２０８】

【化７３】



(I−B)

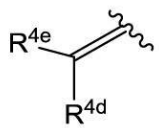
{式中、環C、L^2、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。}で表される基であるか、あるいは、

R^{4a}及びR^{4b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、あるいは、

R^{4a}及びR^{4b}は、一緒になって、一般式(I-D)：

【０２０９】

【化７４】



(I−D)

を形成してもよく（R^{4d}及びR^{4e}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は、C_1-C_4アルキル基、あるいは、R^{4d}及びR^{4e}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよい。）、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnは、前記(0)の（i）又は（ii）の構成のいずれかを充

足する（但し、 R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが前記（ii）の構成を充足する場合は、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は一緒になって、$-CH_2NR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成しない。）。］で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、又は、$-NR^{4c}-$である。）

【０２１０】

A5）前記一般式(I)中、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、

$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-OCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2CH_2-$、
$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2OCH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HOCH_2-$
$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、
$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-CH_2SCH_2CH_2-$、$-CH_2SO_2CH_2CH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$、$-CH_2NR^{4c}CR^{4a}HCH_2-$、$-CH_2NHCR^{4a}HCH_2-$、
$-CH_2CH_2NR^{4c}CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HNR^{4c}CH_2-$、又は、$-CH_2CR^{4a}HNHCH_2-$を形成し（$R^{4a}$、$R^{4b}$及び$R^{4c}$は、前記A4)において示された定義と同義である。）、

R^2が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又は、シアノ基であるか、あるいは、

R^2が、各々、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）で置換されていてもよい、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、又は、チアジアゾリルである(但し、 X^1-X^2が、C－Nであり、かつ、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$を形成する場合は、R^2は水素原子である。)、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記A4)に記載の医薬（但し、X^1-X^2が、N－Cであり、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が一緒になって、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成し、R^2が水素原子であり、R^{4a}が一般式(I-B)で表される基であり、かつ、L^2が単結合の場合、環Cはフェニル環ではない。あるいは、環Cがフェニル環である場合、X^1-X^2は、C－Nである。）。

【０２１１】

A6）前記一般式(I)中、

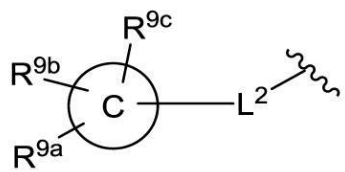
X^1-X^2が、C－Nであり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、

$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、
$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、
$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$を形成し（$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$は、前記A4)において示された定義と同義である。）、

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、及びnが、前記(0)の（i）の構成を充足する、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記A4)又はA5)に記載の医薬。

【０２１２】
A7) 前記一般式(I-E)中、
X^1、X^2、R^{1a}、R^{1b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、それぞれ独立して、単結合、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CR^{4a}R^{4b}$－、－$CR^{4a}H$－、－$CR^{4b}H$－、－$CH_2CR^{4a}R^{4b}$－、－$CH_2CR^{4a}H$－、－NR^{4c}－、－NH－、－S－、－SO_2－、又は、－O－であり、
Z^2－Z^3は、－CH_2－、－OCH_2－、－CH_2O－、－SCH_2－、－CH_2S－、－CH_2NR^{f1}－、－$NR^{f1}CH_2$－、－CH_2CH_2－、－$CONR^{f1}$－、－$NR^{f1}CO$－、－$OCR^{f1}R^{f2}$－、又は、－$CR^{f1}R^{f2}O$－であり（R^{f1} 及びR^{f2}は、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）、
R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基であるか、あるいは、
R^2は、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）で置換されていてもよい、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、
R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、ペンタフルオロスルファニル基、-$(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（R^{b1}及びR^{b2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又はC_1-C_4ハロアルキル基であり、qは、0、1、2、又は、3である。）、又は、一般式(I-B)
【０２１３】
【化７５】



(I-B)

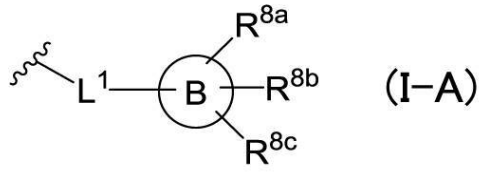
{式中、環C、L^2、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。}で表

される基であるか、あるいは、
R^{4a}及びR^{4b}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよく、あるいは、
R^{4a}及びR^{4b}は、一緒になって、一般式(I-D)：
【０２１４】
【化７６】



を形成してもよく（R^{4d}及びR^{4e}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は、C_1-C_4アルキル基、あるいは、R^{4d}及びR^{4e}は、これらが結合する炭素原子と一緒になって、3～7員の単環式環を形成してもよい。）、
R^{5a}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、ヘテロシクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、又は、アラルキル基であり、
R^{6a}、R^{6b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基 、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ基であり、
R^{11a}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルキニル基、又は、C_2-C_6アルキニルオキシ基であり、
R^{11b}及びR^{11c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、ヘテロシクロオキシ置換されたC_1-C_6アルキル基、シアノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、モルホリノ基で置換されたC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノ基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基で置換されたC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_1-C_6ハロアルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニルオキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルスルホニル基、$-(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基であり、pは、0、１、又は、２である。）、又は、一般式(I-A)
【０２１５】

【化７７】



(I-A)

{式中、環B、L^1、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}は、前記(0)において示された定義と同義である。} で表される基である
（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、又は、$-NR^{4c}-$である。）、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬。

【０２１６】

A8) 前記一般式(I-E)中、
X^1-X^2が、C－Nであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、
$-OCR^{4a}HCH_2-$、$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2-$、
$-OCH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-OCH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-CH_2OCH_2CH_2-$、$-CH_2OCH_2CH_2CH_2-$、
$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CR^{4a}HCH_2-$、
$-NHCH_2CH_2CH_2-$、$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$を形成し
（R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}は、A7)において示された定義と同義である。）、
ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記A7)に記載の医薬(但し、X^1-X^2が、C－Nであり、かつ、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$又は
$-OCR^{4a}R^{4b}CH_2CH_2-$を形成する場合は、R^2は水素原子である。)。

【０２１７】

A9) 前記一般式(I-E)中、
Z^2-Z^3が、$-CH_2O-$であり、
R^{6a}、R^{6b}、R^{11a}及びR^{11c}が、それぞれ、水素原子である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記A7)又はA8)に記載の医薬。

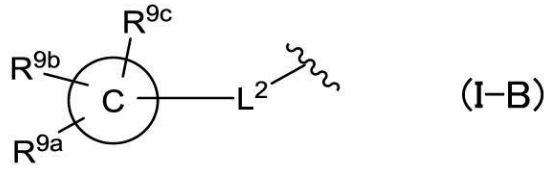
【０２１８】

A10) 前記一般式(I-E)中、
X^1-X^2が、C－Nであり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4が、これらが一緒になって、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-OCR^{4a}HCH_2-$、
$-OCR^{4a}HCH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CR^{4a}HCH_2CH_2-$、
$-NR^{4c}CR^{4a}HCH_2CH_2-$、$-NHCR^{4a}HCH_2CH_2-$、又は、$-CH_2NR^{4c}CH_2CH_2-$を形成し、
R^{4a}が、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6ア

ルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-B)

【０２１９】

【化７８】



(I−B)

{式中、

環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり（$R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^{c}$は、前記(0)において示された定義と同義である。）、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、$-(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$（s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）である。}である、

ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記A7)からA9)のいずれか１つに記載の医薬。

【０２２０】

次に、本発明の別の実施態様について説明する。本発明は、例えば、下記の発明も包含する。

【０２２１】

B1) 前記一般式(I)中、

X^1-X^2、Z^1、環A、R^{1a}、R^{1b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、

Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、それぞれ独立して、単結合、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CR^{4b}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、$-NR^{4c}-$、$-NH-$、$-S-$、$-SO_2-$、又は、$-O-$であり、

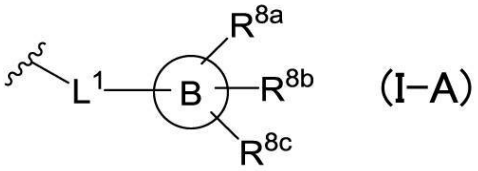
R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基であるか、あるいは、

R^2は、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは$-NR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）で置換されていてもよい、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-A)

【０２２２】

【化７９】



(I-A)

{式中、

環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

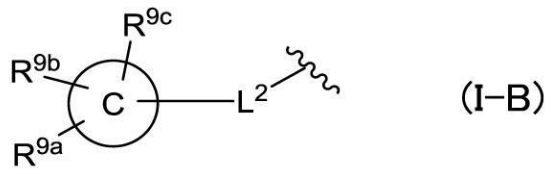
L^1は、単結合、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2CH_2-、又は、-CH_2OCH_2-であり、

R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。}で表される基であり、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、-$(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-B)

【０２２３】

【化８０】



(I-B)

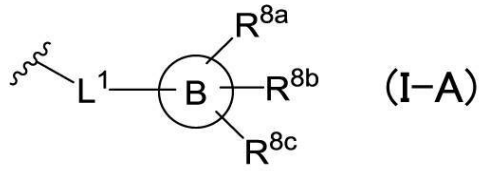
{式中、
環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、$-(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり（$R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^c$は、前記(0)において示された定義と同義である。）、
R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、$-(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$（s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）である。}であり、
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnは、前記(0)の（i）又は（ii）の構成のいずれかを充足する（但し、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}及びnが前記（ii）の構成を充足する場合は、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は一緒になって、$-CH_2NR^{4a}HCH_2CH_2-$を形成しない。）、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、又は、$-NR^{4c}-$である。）。

【０２２４】

B2）前記一般式(I)中、
R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニル基、$-(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（pは１であり、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、又は、2,2,2-トリフルオロエチル基である。）、又は、一般式(I-A)

【０２２５】

【化８１】



(I-A)

{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、モルホリノ、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

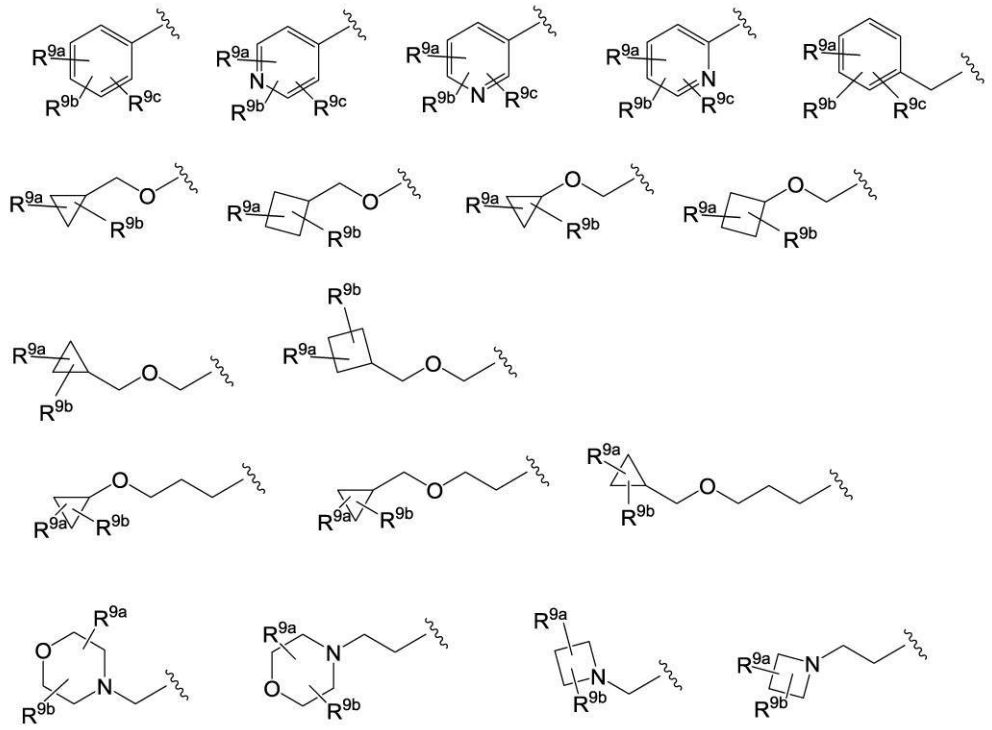
L^1は、単結合であり、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基である。｝で表される基である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記B1)に記載の医薬。

【０２２６】

B3) 前記一般式(I)中、 R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、下記式

【０２２７】

【化８２】



（式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）からなる群から選択される置換基である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記B1)又はB2)に記載の医薬。

【０２２８】

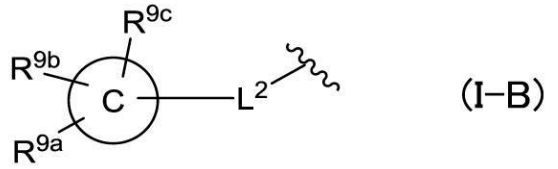
B4) 前記一般式(I-E)中、
X^1、X^2、R^{1a}、R^{1b}は、前記(0)において示された定義と同義であり、
Y^1、Y^2、Y^3及びY^4は、それぞれ独立して、単結合、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CR^{4a}R^{4b}-$、$-CR^{4a}H-$、$-CR^{4b}H-$、$-CH_2CR^{4a}R^{4b}-$、$-CH_2CR^{4a}H-$、$-NR^{4c}-$、$-NH-$、$-S-$、$-SO_2-$、又は、$-O-$であり、
Z^2-Z^3は、$-CH_2-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-SCH_2-$、$-CH_2S-$、$-CH_2NR^{f1}-$、$-NR^{f1}CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CONR^{f1}-$、$-NR^{f1}CO-$、$-OCR^{f1}R^{f2}-$、又は、$-CR^{f1}R^{f2}O-$であり（R^{f1} 及びR^{f2}は、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）、
R^2は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、 C_1-C_6ハロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基であるか、あるいは、

R^2は、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_4ハロアルコキシ基若しくは-$NR^{d1}R^{d2}$（R^{d1}及びR^{d2}は、それぞれ独立して、水素原子、C_1-C_4アルキル基、又は、C_1-C_4ハロアルキル基である。）で置換されていてもよい、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、

R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、水酸基で置換されていてもよいC_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、C_1-C_6ハロアルキルカルボニル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ハロゲン原子若しくはC_1-C_4ハロアルキル基で置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルケニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子若しくはメトキシ基で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_2-C_6アルキニルオキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルコキシ基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、-$(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-B)

【０２２９】

【化８３】



(I-B)

{式中、

環Cは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、

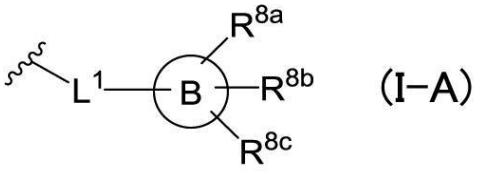
L^2は、単結合、-CH=CH-、-C≡C-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}O(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}NR^{c}(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}CO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}S(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-、又は、-$(CR^{10a}R^{10b})_{r1}(CR^{10c}R^{10d})_{r2}SO(CR^{10e}R^{10f})_{r3}(CR^{10g}R^{10h})_{r4}$-であり（$R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{10d}$、$R^{10e}$、$R^{10f}$、$R^{10g}$、$R^{10h}$、r1、r2、r3、r4及び$R^{c}$は、前記(0)において示された定義と同義である。）、

R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_6アルコキシカルボニル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は、-$(CH_2)_sNR^{d1}R^{d2}$（s、R^{d1}及びR^{d2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）である。}であり、

R^{5a}は、水素原子、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、ヘテロシクロアルキル-C_1-C_4アルキル基、又は、アラルキル基であり、

R^{6a}、R^{6b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4アルコキシ基 、又は、C_1-C_4ハロアルコキシ

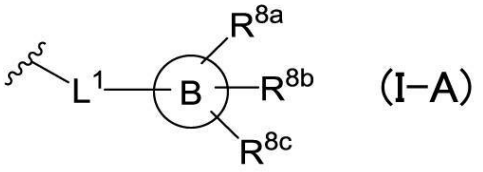
基であり、
R^{11a}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルケニルオキシ基、C_2-C_6アルキニル基、又は、C_2-C_6アルキニルオキシ基であり、
R^{11b}及びR^{11c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ホルミル基、ニトロ基、カルボキサミド基、水酸基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジメチルアミノ基で置換されていてもよいC_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4ハロアルキル基、C_1-C_6アルキルカルボニル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_2-C_6アルキニル基、C_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6ハロアルキルチオ基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（p、R^{a1}及びR^{a2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、一般式(I-A)
【０２３０】
【化８４】



(I−A)

{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、フェニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^1は、単結合、-CH_2-、-CH_2O-、-OCH_2-、-CH_2CH_2-、又は、-CH_2OCH_2-であり、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_3-C_7シクロアルキル基、C_3-C_7シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、C_2-C_6アルケニル基、又は、C_2-C_6アルキニル基である。}で表される基である（但し、R^2が水素原子の場合は、Y^1、Y^2、Y^3、又は、Y^4の少なくとも一つが、−$CR^{4a}R^{4b}$−、−$CR^{4a}H$−、−$CH_2CR^{4a}R^{4b}$−、−$CH_2CR^{4a}H$−、又は、−NR^{4c}−である。）、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる医薬。
【０２３１】
B5) 前記一般式(I-E)中、
R^{11b}及びR^{11c}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_2-C_6アルケニル基、C_2-C_6アルキニル基、-$(CH_2)_pNR^{a1}R^{a2}$（pは１であり、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、又は、2,2,2-トリフルオロエチル基である。）、又は、一般式(I-A)
【０２３２】

【化８５】



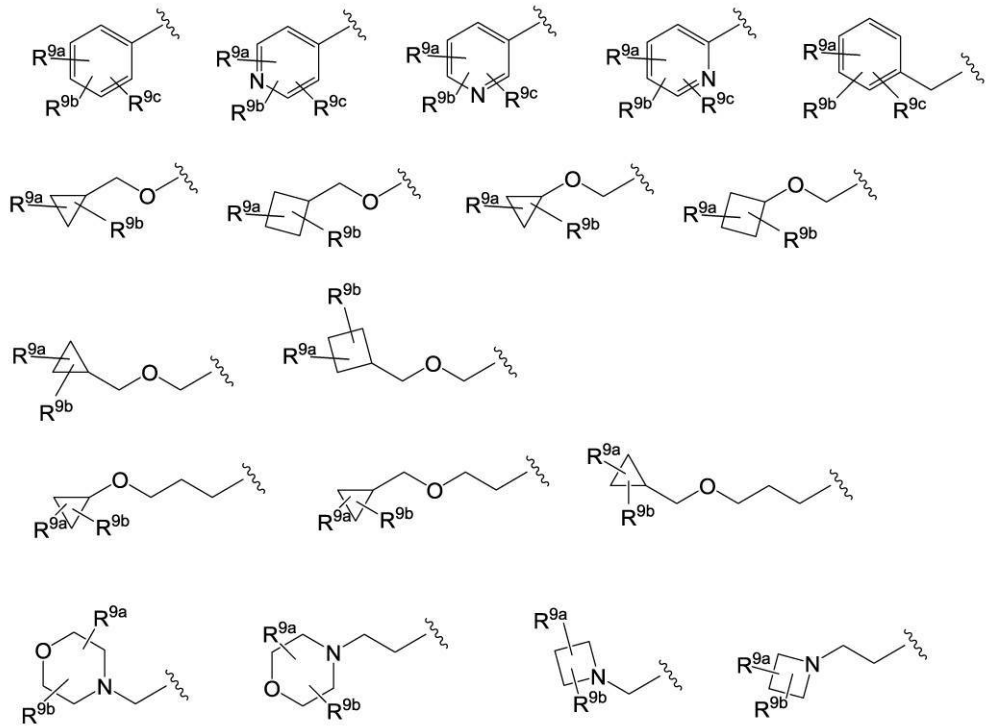
{式中、
環Bは、C_3-C_7シクロアルキル、モルホリノ、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、又は、ピリミジニルであり、
L^1は、単結合であり、
R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、又は、C_1-C_6ハロアルコキシ基である。}で表される基である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記B4)に記載の医薬。

【０２３３】

B6) 前記一般式(I-E)中、
R^{4a}、R^{4b}及びR^{4c}が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C_1-C_6アルキル基、C_1-C_6ハロアルキル基、C_1-C_6アルコキシ基、C_1-C_6ハロアルコキシ基、C_1-C_4アルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルコキシ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4アルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、C_1-C_4ハロアルキルチオ-C_1-C_4アルキル基、$-(CH_2)_qNR^{b1}R^{b2}$（q、R^{b1}及びR^{b2}は、前記(0)において示された定義と同義である。）、又は、下記式

【０２３４】

【化８６】



（式中、R^{9a}、R^{9b}及びR^{9c}は、前記(0)において示された定義と同義である。）からなる群から選択される置換基である、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩からなる前記B4)又はB5)に記載の医薬。

【０２３５】

一般式(I)で表される化合物の塩としては、好ましくは薬理学的に許容しうる塩である。「薬理学的に許容しうる塩」とは、薬理学的に許容される塩であれば特に制限されないが

、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩等の有機カルボン酸塩、サリチル酸塩、安息香酸塩等の芳香族カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、マグネシウム塩等が挙げられる。

【０２３６】

一般式(I)で表される化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体及び個々の光学活性体のいずれも本発明の医薬に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には、(E)体、(Z)体及びその混合物のいずれも本発明の医薬に包含される。

【０２３７】

一般式(I)で表される化合物において、水和物等の溶媒和物が存在する場合には、それらも本発明の医薬に包含される。

【０２３８】

次に、一般式(I)で表される化合物は、種々の方法で製造できるが、例えば、以下に示す方法、下記の製造法に類似の方法、又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができる。これらの合成に用いる出発物質及び反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、又は商業的に入手可能な化合物を用いて当業者に周知の方法にしたがって製造することができる。また、抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。また、下記のすべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができる。

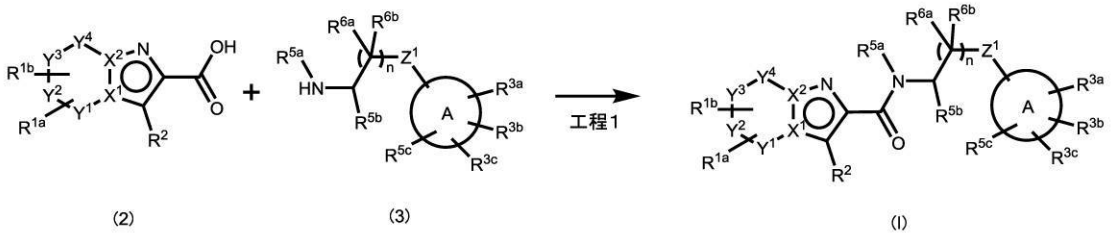
【０２３９】

一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下の反応式-1で示される方法により製造することができる。

＜反応式-1＞

【０２４０】

【化８７】



[式中、環A、R^{1a}、R^{1b}、R^{2}、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、n、X^{1}、X^{2}、Y^{1}、Y^{2}、Y^{3}、Y^{4}及びZ^{1}については、前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。]

【０２４１】

(工程1)

工程1においては、一般式(2)で表される化合物と、一般式(3)で表される化合物を、塩基存在下又は非存在下、縮合剤を用いた縮合反応に付すことによって、一般式(I)で表される化合物を製造することができる。縮合剤としては、N,N’-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(EDC)、1,1’-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、プロピルホスホン酸無水物(環状トリマー)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N’,N’-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)等が挙げられる。

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン

、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ［4.3.0]ナノ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ［2.2.2］オクタン(DABCO)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、又は1，8-ジアザビシクロ［5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機塩基類が挙げられる。

反応溶媒としては、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；トルエン等の芳香族炭化水素類；及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)等の反応試薬を添加してもよい。

反応温度は特に限定されず、通常0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２４２】

また、一般式(2)で表される化合物を、カルボキシル基に対する活性化剤を用いて反応中間体へと誘導した後、一般式(3)で表される化合物と反応させることによっても一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

カルボキシル基に対する活性化剤としては、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、ホスゲン、トリホスゲン、1,1’-カルボニルジイミダゾール、クロロ炭酸エチル等が挙げられる。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

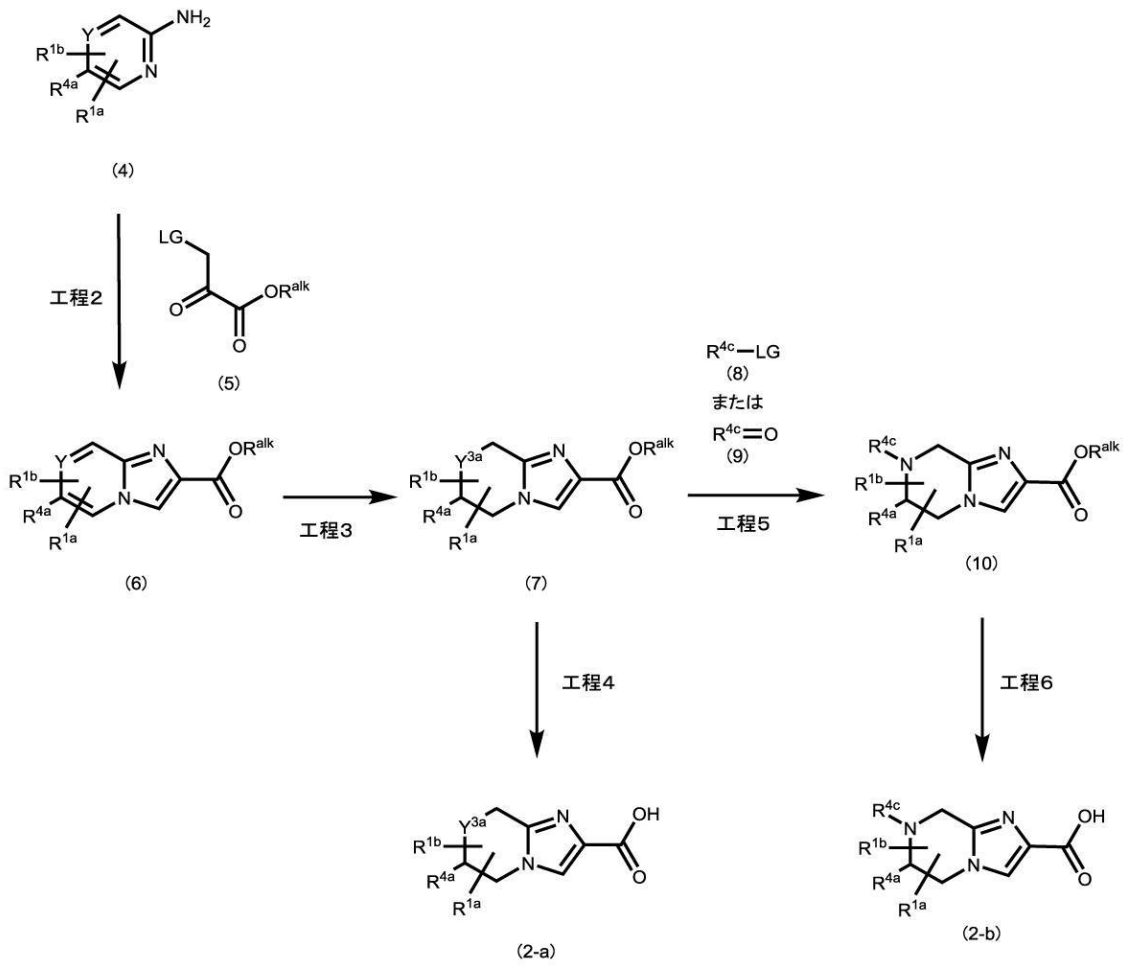
【０２４３】

前記反応式－1における一般式（2）で表される化合物のうち、一般式（2－a）及び（2－b）で表される化合物は、例えば、以下の反応式－2で示される方法により製造することができる。

＜反応式－2＞

【０２４４】

【化８８】



[式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{4a}及びR^{4c}については、前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。

LGは脱離基（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、又はp－トルエンスルホニルオキシ基等）であり、

R^{alk}は炭素数1～8のアルキル基であり、YはCH、又はNであり、Y^{3a}はCH_2、又はNHである。]

【０２４５】

（工程2）

工程2においては、一般式（4）で表される化合物と、一般式（5）で表される化合物を、塩基存在下又は非存在下、環化反応に付すことによって、一般式（4）で表される化合物を製造することができる。

塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては、ヨウ化カリウム

、ヨウ化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムヨージド、臭化カリウム、臭化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムブロミド等が挙げられる。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２４６】

また、この工程2で得られた一般式（6）で表される化合物は、当業者によく知られた方法である、各種の有機典型金属化合物（例えば、ボロン酸誘導体など）を、パラジウム触媒及び塩基の共存下において反応させることによって、R^{4a}のハロゲン原子（塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子）を置換されていてもよいC_1-C_6アルキル基あるいは置換されていてもよい飽和若しくは不飽和の3、4、5、6若しくは7員の単環式環へと変換することができる。この反応は、工程2終了後に行ってもよく、後の工程に影響を及ぼさない限り、適宜、後の工程後に行ってもよい。例えば、一般式（6）で表される化合物を1，4－ジオキサンと水の混合溶媒中で、フェニルボロン酸等のボロン酸誘導体とビス（ジ－tert－ブチル（4－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）等のパラジウム触媒及び炭酸セシウム等の塩基と反応させることで、R^{4a}のハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子）をフェニル基等の置換基へと変換することができる。パラジウム触媒としては以下のものが挙げられる：パラジウム－炭素及びパラジウム黒等の金属パラジウム；テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム－1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、又はビス（ジ－tert－ブチル（4－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）等の有機パラジウム塩；ならびにポリマー担持ビス（アセタート）トリフェニルホスフィンパラジウム（II）及びポリマー担持ジ（アセタート）ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム（II）等のポリマー固定化有機パラジウム錯体等。これらのパラジウム触媒は組み合わせて使用してもよい。

パラジウム触媒の添加量は、一般式（6）で表される化合物に対して通常1～50mol%であり、好ましくは5～20mol%である。塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類又は、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては以下のものが挙げられる：トリメチルホスフィン及びトリ－tert－ブチルホスフィン等のトリアルキルホスフィン類；トリシクロヘキシルホスフィン等のトリシクロアルキルホスフィン類；トリフェニルホスフィン及びトリトリルホスフィン等のトリアリールホスフィン類；トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト及びトリブチルホスファイト等のトリアルキルホスファイト類；トリシクロヘキシルホスファイト等のトリシクロアルキルホスファイト類；トリフェニルホスファイト等のトリアリールホスファイト類；1，3－ビス（2，4，6－トリメチルフェニル）イミダゾリウムクロリド等のイミダゾリウム塩；アセチルアセトン

及びオクタフルオロアセチルアセトン等のジケトン類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン及びトリブチルアミン等のアミン類；1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン；2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフチル；2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，6’－ジメトキシビフェニル；2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル；2－（ジ－tert－ブチルホスフィノ）－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル；2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’－（N，N－ジメチルアミノ）ビフェニル；4，5－ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9－ジメチルキサンテン；ならびに2－（ジ－tert－ブチルホスフィノ）ビフェニル。これらの添加物は組み合わせて使用してもよい。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；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等の非プロトン性極性溶媒；水；及びこれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～140℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２４７】

また、この工程2で得られた一般式（6）で表される化合物は、当業者によく知られた方法でアルキニル基へと変換することができる。具体的には、各種のアルキン化合物を、塩基存在下、パラジウム触媒及び銅触媒を作用させることによって、R^{4a}のハロゲン原子を置換されていてもよいアルキニル基へと変換することができる。この反応は、工程2終了後に行ってもよく、後の工程に影響を及ぼさない限り、適宜、後の工程後に行ってもよい。例えば、一般式（6）で表される化合物をアセトニトリル中で、フェニルアセチレン等のアルキン誘導体とジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム触媒、ヨウ化銅等の銅触媒及びトリエチルアミン等の塩基と反応させることで、R^{4a}のハロゲン原子（塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子）をフェニルアルキニル基等の置換基へと変換することができる。

塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。

パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム－1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等が挙げられる。

パラジウム触媒の添加量は、一般式（6）で表される化合物に対して通常1～50mol％であり、好ましくは5～20mol％である。

銅触媒としては、ヨウ化銅等が挙げられる。銅触媒の添加量は、一般式（6）で表される化合物に対して通常1～50mol％であり、好ましくは5～20mol％である。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；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等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられるが、これらに限定され

ない。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～140℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２４８】
また、この工程2で得られた一般式（6）で表される化合物は、当業者によく知られた方法である、各種のハロゲン化アルキルを、塩基共存下において作用させることによって、R^{4a}の水酸基を置換されていてもよいアルコキシ基へと変換することができる。この反応は、工程2終了後に行ってもよく、後の工程に影響を及ぼさない限り、適宜、後の工程後に行ってもよい。例えば、一般式（6）で表される化合物をN，N－ジメチルホルムアミド中で、ヨードエタン等のハロゲン化アルキルと炭酸セシウム等の塩基と反応させることで、R^{4a}の水酸基をエトキシ基等のアルコキシ基へと変換することができる。
塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。
反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセトン等のケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられるが、これらに限定されない。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２４９】
（工程3）
工程3においては、一般式（6）で表される化合物を、遷移金属触媒及び水素存在下、接触還元反応に付すことによって、一般式（7）で表される化合物を製造することができる。
遷移金属触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられる。遷移金属触媒の添加量は、一般式（6）で表される化合物に対して通常5倍重量以下であり、好ましくは0.01～0.5倍重量である。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等のプロトン性極性溶媒；水；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。
反応温度は特に限定されず、通常0℃～80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２５０】
（工程4）
工程4においては、一般式（7）で表される化合物を、塩基又は酸の存在下、加水分解することにより、一般式（2－a）で表される化合物を製造することができる。
塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、当該塩基は水溶液として用いてもよい。酸としては、塩化水素、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフ

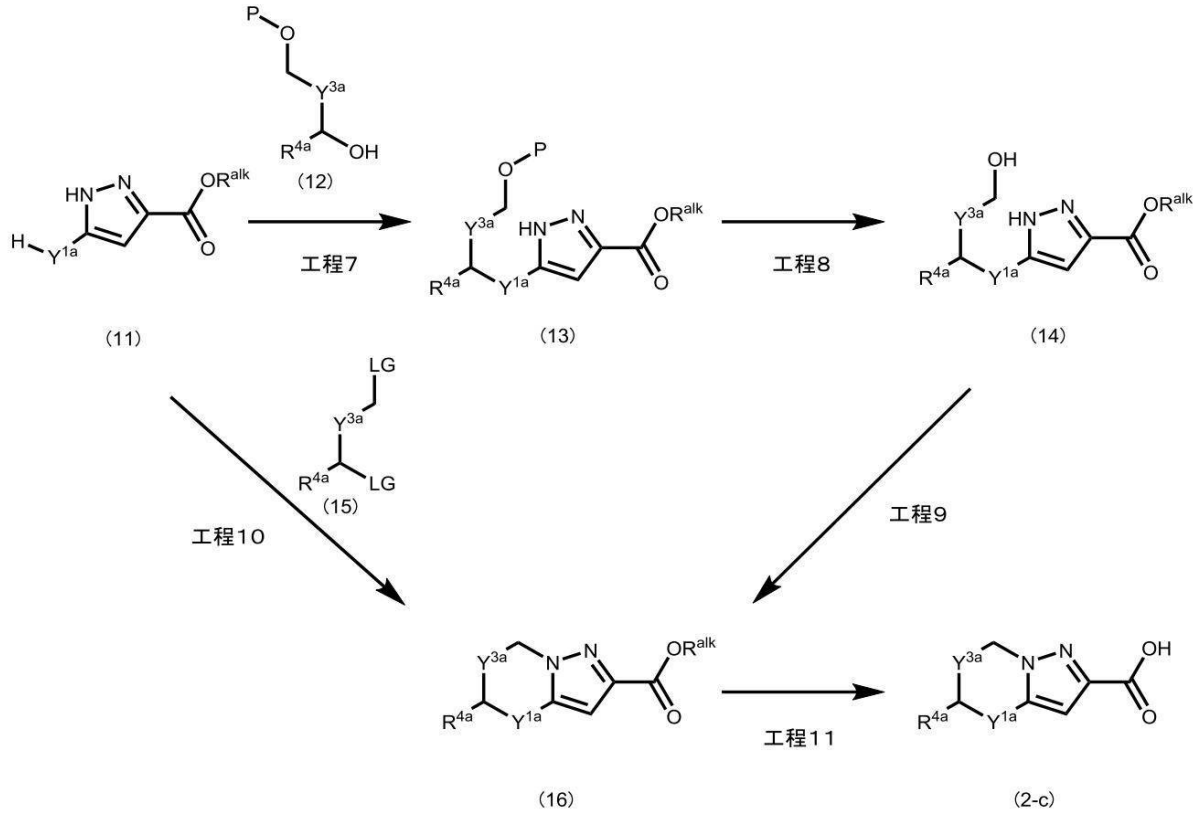
ルオロ酢酸等が挙げられる。
反応溶媒としては、用いる塩基若しくは酸の種類等に応じて適宜選択されるが、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、2－プロパノール等のアルコール類；水；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。
反応温度は特に限定されず、通常0℃～100℃で行われる。反応時間は、特に限定されず、1時間～48時間が好ましい。
【０２５１】
（工程5）
工程5は、一般式（7）で表される化合物のうちY^{3a}がNHである化合物と、一般式（8）で表される化合物又は一般式（9）で表される化合物とを反応させ、一般式（10）で表される化合物を製造する工程である。
【０２５２】
一般式（7）で表される化合物のうちY^{3a}がNHである化合物と、一般式（8）で表される化合物とを、塩基存在下又は非存在下、反応させることによって、一般式（10）で表される化合物を製造することができる。
塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類：トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。
反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムヨージド、臭化カリウム、臭化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムブロミド等が挙げられる。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２５３】
また、一般式（7）で表される化合物のうちY^{3a}がNHである化合物と、一般式（9）で表される化合物を、酸又は塩基の存在下又は非存在下、還元剤を用いて還元的アルキル化反応に付すことによって、一般式（10）で表される化合物を製造することができる。
塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又はDBU等が挙げられる。
使用する酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、ヘキサン酸、p－トルエンスルホン酸、安息香酸等が挙げられる。
使用する還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリド、ジメチルアミンボラン、トリエチルアミンボラン、トリメチルアミンボラン、tert－ブチルアミンボラン、N，N－ジエチルアニリンボラ

ン、2－ピコリンボラン等が挙げられる。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、2－プロパノール等のアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセトン等のケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。
反応温度は特に限定されず、通常0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２５４】
（工程6）
工程6においては、反応式－1の工程4に記載の方法と同様の方法により、一般式（10）で表される化合物を、塩基又は酸の存在下、加水分解することにより、一般式（2－b）で表される化合物を製造することができる。

【０２５５】
前記反応式－1における一般式（2）で表される化合物のうち、一般式（2－c）で表される化合物は、例えば、以下の反応式－3で示される方法により製造することができる。
＜反応式-3＞

【０２５６】
【化８９】



[式中、R^{4a}については前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。
R^{alk}は炭素数1～8のアルキル基であり、Pは保護基であり、LGは脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、又はp-トルエンスルホニルオキシ基等)であり、Y^{1a}はO、又はNHであり、Y^{3a}は単結合、メチレン、又はエチレンである。]

【０２５７】
Pで表される保護基としては、一般的に水酸基の保護基として用いられるものであれば

特に限定されないが、例えば、以下のものが挙げられる：メチル基等の低級アルキル基；メトキシメチル基、エトキシエチル基等の低級アルコキシアルキル基；置換されていてもよいベンジル基(置換基としてはニトロ基、低級アルコキシ基等が挙げられる)；低級アルコキシカルボニル基；ハロゲノ低級アルコキシカルボニル基；置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基(置換基としてはニトロ基、低級アルコキシ基等が挙げられる)；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；トリフェニルメチル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルヘキシルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基等のトリ置換シリル基等。

【０２５８】

(工程7)

工程7においては、一般式(11)で表される化合物と、一般式(12)で表される化合物に、アゾジカルボン酸誘導体と、ホスフィン誘導体とを作用させることによって、一般式(13)で表される化合物を製造することができる。

アゾジカルボン酸誘導体としては、アゾジカルボン酸エチル、アゾジカルボン酸イソプロピル、1,1’-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどが挙げられる。

ホスフィン誘導体としては、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン等が挙げられる。また、アゾジカルボン酸誘導体及びホスフィン誘導体の代わりに、シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリメチルホスホランなどのホスホラン試薬を用いても同様の反応を行うことができる。

反応溶媒としては、中性溶媒であれば特に制限されず、例えば、テトラヒドロフラン、トルエンあるいはそれらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常0℃～80℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２５９】

また、一般式(12)で表される化合物の水酸基を、当業者においてよく知られた方法で脱離基へと変換した後、塩基存在下、一般式(11)で表される化合物と反応させることによっても、一般式(13)で表される化合物を製造することができる。

脱離基への変換試薬としては以下のものが挙げられる：塩化チオニル、塩化スルフリル、塩化オキザリル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン、五臭化リン、四臭化炭素、ジメチルブロモスルホニウムブロミド、臭化チオニル、三ヨウ化リン、塩化p-トルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸等。

塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ［4.3.0］ナノ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ［2.2.2］オクタン（DABCO）、又は1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］-7-ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。

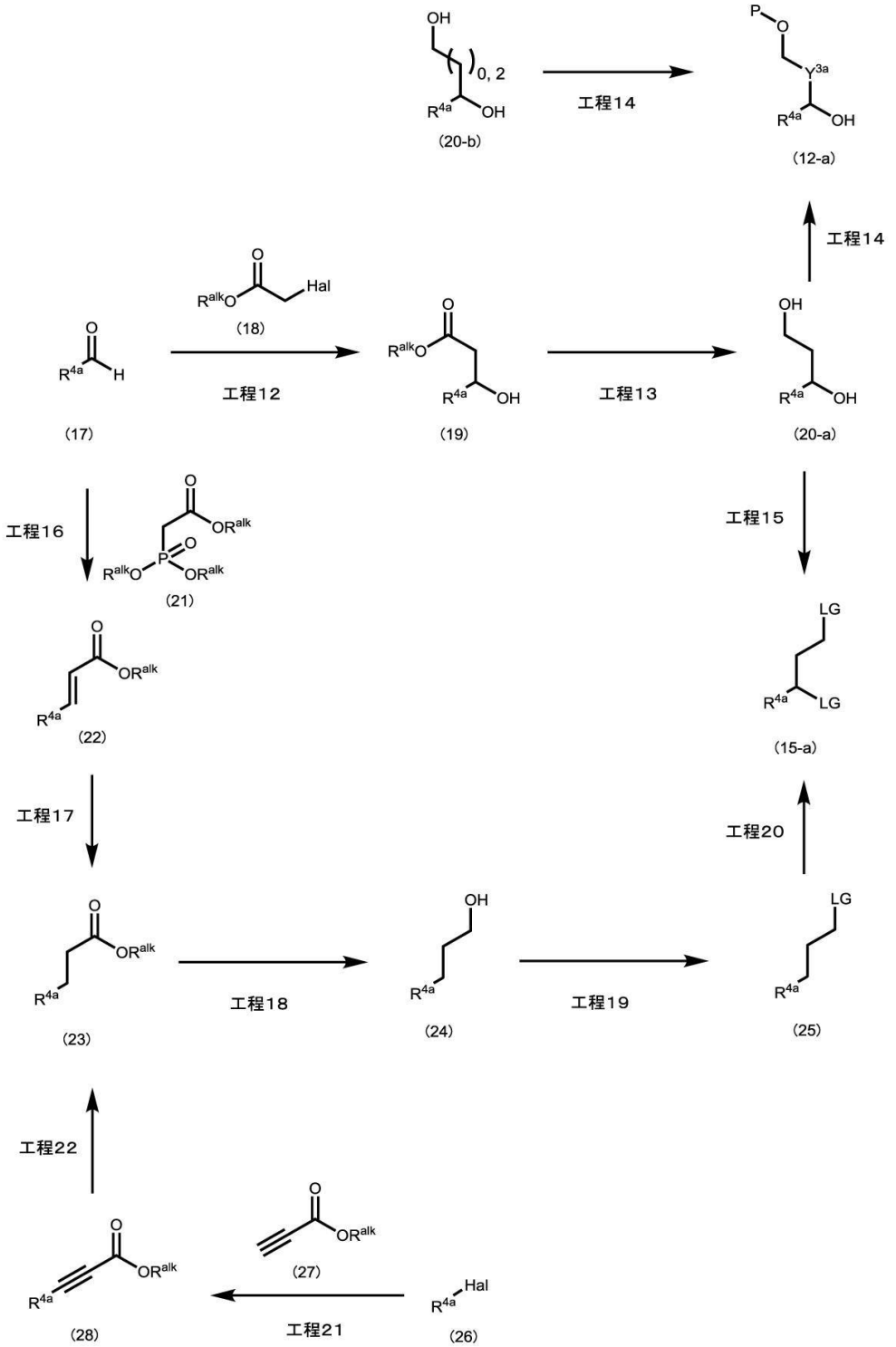
反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～140℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２６０】
(工程8)
工程8においては、一般式(13)で表される化合物を、脱保護反応に付すことにより、一般式(14)で表される化合物を製造することができる。このような脱保護反応は、当業者においてよく知られた方法(例えば、グリーン(Green)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第三版、1999年)」に記載されている方法など)に準じて行えばよい。
【０２６１】
(工程9)
工程9においては、一般式(14)で表される化合物に、塩基存在下又は非存在下、ハロゲン化剤及びホスフィン誘導体を作用させることによって、一般式(16)で表される化合物を製造することができる。
塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ［4.3.0］ナノ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ［2.2.2］オクタン（DABCO）、又は1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］-7-ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。
ハロゲン化剤としては、四塩化炭素、四臭化炭素、ヘキサクロロアセトン、ヘキサブロモアセトン、トリホスゲン、臭化リチウム、ヨウ化メタン、臭素やヨウ素等が挙げられる。
ホスフィン誘導体としては、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン等が挙げられる。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２６２】
(工程10)
工程10においては、一般式(11)で表される化合物と、一般式(15)で表される化合物を、塩基存在下又は非存在下、環化反応に付すことによって、一般式(16)で表される化合物を製造することができる。
塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ［4.3.0］ナノ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ［2.2.2］オクタン（DABCO）、又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。
反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムヨージド、臭化カリウム、臭化ナトリウ

ム、テトラブチルアンモニウムブロミド等が挙げられる。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２６３】
(工程11)
工程11においては、反応式-1の工程4に記載の方法と同様の方法により、一般式(16)で表される化合物を、塩基又は酸の存在下、加水分解することにより、一般式(2-c)で表される化合物を製造することができる。
【０２６４】
前記反応式－3における一般式（12）及び（15）で表される化合物のうち、一般式（12－a）及び（15－a）で表される化合物は、例えば、以下の反応式－4で示される方法により製造することができる。
＜反応式－4＞
【０２６５】

【化９０】



[式中、R^{4a}については前記(O)における一般式(I)について定義したとおりである。
各R^{alk}は、それぞれ独立して、炭素数1～8のアルキル基であり、Pは保護基であり、LGは脱離基（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、又はp－トルエンスルホニルオキシ基等）であり、Halはハロゲン原子であり、Y^{3a}は単結合、メチレン、又はエチレンである。]

【０２６６】

Pで表される保護基としては以下のものが挙げられる：メチル基等の低級アルキル基；メトキシメチル基、エトキシエチル基等の低級アルコキシアルキル基；置換されていてもよいベンジル基（置換基としてはニトロ基、低級アルコキシ基等が挙げられる）；低級ア

ルコキシカルボニル基；ハロゲノ低級アルコキシカルボニル基；置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基（置換基としてはニトロ基、低級アルコキシ基等が挙げられる）；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；トリフェニルメチル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t－ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルヘキシルシリル基、t－ブチルジフェニルシリル基等のトリ置換シリル基等。

【０２６７】

（工程12）

工程12においては、一般式（17）で表される化合物と、一般式（18）で表される化合物を、亜鉛存在下反応させることによって、一般式（19）で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；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等の非プロトン性極性溶媒；及びこれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては、クロロトリメチルシラン、1，2－ジブロモエタン等が挙げられる。反応温度は特に限定されず、通常室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。また、亜鉛粉末と一般式（18）で表される化合物をあらかじめ処理し、レフォルマトスキー試薬として反応に用いることもできる。

【０２６８】

（工程13）

工程13においては、一般式（19）で表される化合物のエステルを、還元剤を用いてアルコールへと還元することにより、一般式（20－a）で表される化合物を製造することができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ボラン等が挙げられる。反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、2－プロパノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は特に限定されず、通常0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２６９】

（工程14）

工程14においては、一般式（20－a）もしくは一般式（20－b）で表される化合物を、第一級水酸基の保護反応に付すことにより、一般式（12－a）で表される化合物を製造することができ、このような保護反応は、当業者によく知られた方法（例えば、グリーン（Green）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第三版、1999年）」に記載されている方法など）に準じて行えばよい。

【０２７０】

（工程15）

工程15においては、一般式（20－a）で表される化合物の第一級及び第二級水酸基を、スルホニル化剤及び塩基の存在下、ハロゲン原子や、置換スルホニルオキシ基等の脱離基へ変換することにより、一般式（15－a）で表される化合物を製造することができる。スルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド、p－トルエンスルホニルクロリド、フェニルスルホニルクロリド、無水メタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラ

ザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、4－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は特に限定されず、0℃～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２７１】

また、一般式（20－a）で表される化合物の第一級及び第二級水酸基を、ハロゲン化剤及びホスフィン誘導体を用いたアッペル反応に付すことによっても、一般式（15－a）で表される化合物を製造することができる。

ハロゲン化剤としては、四塩化炭素、四臭化炭素、ヘキサクロロアセトン、ヘキサブロモアセトン、トリホスゲン、臭化リチウム、ヨウ化メタン、臭素やヨウ素等が挙げられる。

ホスフィン誘導体としては、トリフェニルホスフィン、トリ－n－ブチルホスフィン等が挙げられる。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常0℃～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２７２】

（工程16）

工程16においては、一般式（17）で表される化合物に、塩基存在下、一般式（21）で表される化合物を作用させることによって、一般式（22）で表される化合物を製造することができる。

塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、4－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）、1，1，3，3－テトラメチルグアニジン等の有機塩基類。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；酢酸エチル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；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等の非プロトン性極性溶媒；及びこれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２７３】

（工程17）

工程17においては、一般式（22）で表される化合物を、遷移金属触媒及び水素存在下、接触還元反応に付すことによって、一般式（23）で表される化合物を製造することができる。

遷移金属触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられる。遷移金属触媒の添加量は、一般式（22）で表される化合物に対して通常5倍重量以下であり、好ましくは0.01～0.5倍重量である。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されず、以下のものが挙げられる：メタノール、エタノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等のプロトン性極性溶媒；水；及びそれらの混合溶媒。

反応温度は特に限定されず、通常0℃～80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２７４】

（工程18）

工程18においては、反応式－4の工程13に記載の方法と同様の方法により、一般式（23）で表される化合物のエステルを、還元剤を用いてアルコールへと還元することにより、一般式（24）で表される化合物を製造することができる。

【０２７５】

（工程19）

工程19においては、反応式－4の工程15に記載の方法と同様の方法により、一般式（24）で表される化合物の水酸基を、スルホニル化剤及び塩基の存在下、ハロゲン原子や、置換スルホニルオキシ基等の脱離基へ変換させ、一般式（25）で表される化合物を製造することができる。

また、一般式（25）で表される化合物のうち、LGが塩素原子である化合物は、一般式（24）で表される化合物に、ホルムアミド誘導体存在下又は非存在下、塩素化剤を作用させることによっても製造することができる。

使用するホルムアミド誘導体としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。使用する塩素化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、ホスゲン、オキサリルクロリド、シアヌル酸クロリド等が挙げられる。

反応溶媒としては反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されず、以下のものが挙げられる：ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２７６】

（工程20）

工程20においては、一般式（25）で表される化合物のうちR^{4a}が、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環、又は部分飽和若しくは不飽和の7～12員の二環式環である化合

物に、ラジカル開始剤存在下、ハロゲン化剤を作用させることにより、一般式（15－a）で表される化合物を製造することができる。

ラジカル開始剤としては、2，2’－アゾビス（イソブチロニトリル）（AIBN）、2，2’－アゾビス（4－メトキシ－2，4－ジメチルバレロニトリル）等のアゾビス系化合物；及び過酸化ベンゾイル、過酸化ジtert－ブチル等の過酸化物が挙げられる。使用するハロゲン化剤としては、塩素、N－クロロスクシンイミド、臭素、N－ブロモスクシンイミド、ブロモイソシアヌル酸ナトリウム、ジブロモイソシアヌル酸、1，3－ジブロモ－5，5－ジメチルヒダントイン、ヨウ素、N－ヨードスクシンイミド等が挙げられる。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されず、以下のものが挙げられる：ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；モノクロロベンゼン、モノブロモベンゼン、ニトロベンゼン等の芳香環上に電子求引性基を有する芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル等のエステル類；水；及びそれらの混合溶媒。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～140℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２７７】

（工程21）

工程21においては、一般式（26）で表される化合物のうちR^{4a}が、部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環、又は部分飽和若しくは不飽和の7～12員の二環式環である化合物と、一般式（27）で表される化合物に、塩基存在下、パラジウム触媒及び銅触媒を作用させることにより、一般式（28）で表される化合物を製造することができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類が挙げられる。

パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム－1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等が挙げられる。パラジウム触媒の添加量は、一般式（26）で表される化合物に対して通常1～50mol％であり、好ましくは5～20mol％である。

銅触媒としては、ヨウ化銅等が挙げられる。

銅触媒の添加量は、一般式（26）で表される化合物に対して通常1～50mol％であり、好ましくは5～20mol％である。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；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等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常室温～140℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２７８】

（工程22）

工程22においては、反応式－4の工程17に記載の方法と同様の方法により、一般式（28）で表される化合物を、遷移金属触媒及び水素存在下、接触還元反応に付すことにより、一般式（23）で表される化合物を製造することができる。

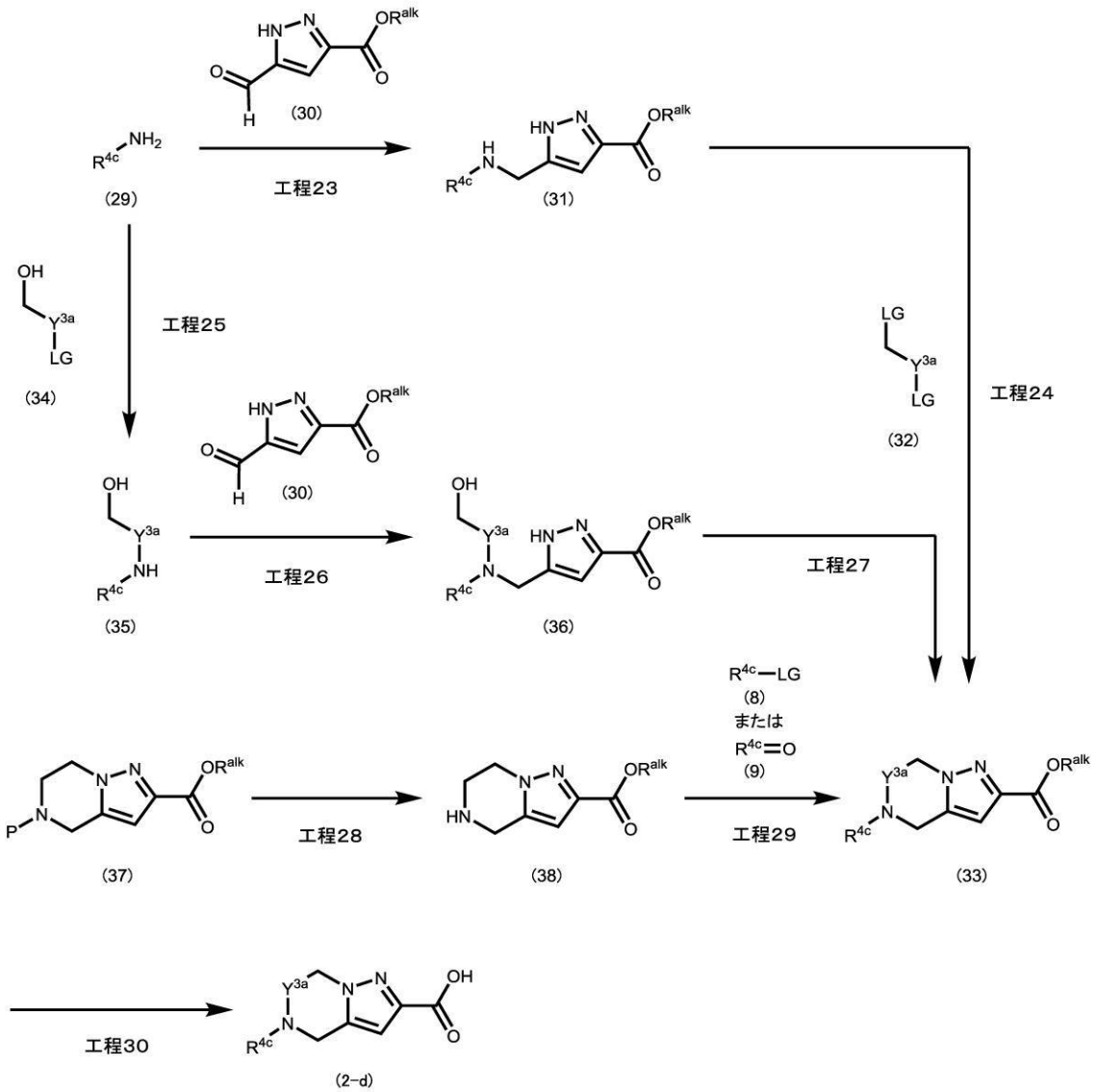
【０２７９】

前記反応式－1における一般式（2）で表される化合物のうち、一般式（2－d）で表される化合物は、例えば、以下の反応式－5で示される方法により製造することができる。

＜反応式－5＞

【０２８０】

【化９１】



[式中、R^{4c}については前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。また、R^{alk}は炭素数1～8のアルキル基であり、Pは保護基であり、LGは脱離基（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、又はp－トルエンスルホニルオキシ基等）であり、Y^{3a}はメチレン、又はエチレンである。]

【０２８１】

Pで表される保護基としては、一般的にアミノ基の保護基として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、9－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、アセチル（Ac）基、トリフルオロアセチル基、ベンジル（Bn）基、4－メトキシベンジル（PMB）基等が挙げられる。

【０２８２】

（工程23）

工程23においては、一般式（29）で表される化合物と、一般式（30）で表される化合物を、酸若しくは塩基の存在下又は非存在下、還元剤を用いて還元的アルキル化反応に付すことによって、一般式（31）で表される化合物を製造することができる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、カリウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又はDBU等が挙げられる。

使用する酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、ヘキサン酸、p－トルエンスルホン酸、又は安息香酸等が挙げられる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリド、ジメチルアミンボラン、トリエチルアミンボラン、トリメチルアミンボラン、tert－ブチルアミンボラン、N，N－ジエチルアニリンボラン、又は2－ピコリンボラン等が挙げられる。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、2－プロパノール等のアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセトン等のケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は特に限定されず、通常0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２８３】

（工程24）

工程24においては、反応式－3の工程10に記載の方法と同様の方法により、一般式（31）で表される化合物と、一般式（32）で表される化合物を、塩基存在下又は非存在下、環化反応に付すことによって、一般式（33）で表される化合物を製造することができる。

【０２８４】

（工程25）

工程25においては、一般式（29）で表される化合物と、一般式（34）で表される化合物を、塩基の存在下又は非存在下、反応させることにより、一般式（35）で表される化合物を製造することができる。

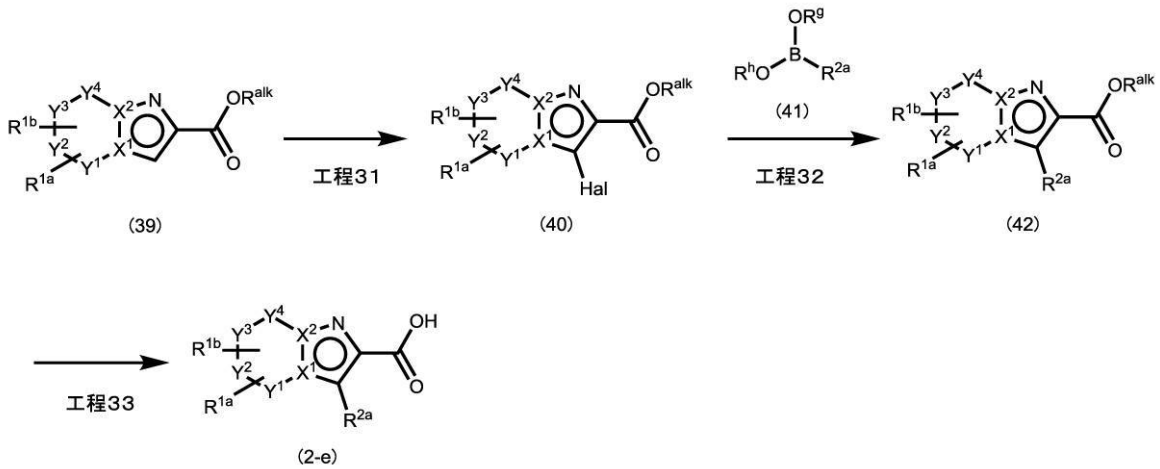
塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。

反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムヨージド、臭化カリウム、臭化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムブロミド等が挙げられる。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されず以下のものが挙げられる：ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２８５】
（工程26）
工程26においては、反応式－5の工程23に記載の方法と同様の方法により、一般式（35）で表される化合物と、一般式（30）で表される化合物を、酸若しくは塩基の存在下又は非存在下、還元剤を用いて還元的アルキル化反応に付すことによって、一般式（36）で表される化合物を製造することができる。
【０２８６】
（工程27）
工程27においては、反応式－3の工程9に記載の方法と同様の方法により、一般式（36）で表される化合物に、塩基存在下又は非存在下、ハロゲン化剤及びホスフィン誘導体を作用させることによって、一般式（33）で表される化合物を製造することができる。
【０２８７】
（工程28）
工程28においては、一般式（37）で表される化合物を、脱保護反応に付すことにより、一般式（38）で表される化合物を製造することができる。このような脱保護反応は、当業者においてよく知られた方法（例えば、グリーン（Green）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第三版、1999年）」に記載されている方法など）に準じて行えばよい。
【０２８８】
（工程29）
工程29においては、反応式－2の工程5に記載の方法と同様の方法により、一般式（38）で表される化合物と、一般式（8）で表される化合物又は一般式（9）で表される化合物とを反応させ、一般式（33）で表される化合物を製造することができる。
【０２８９】
（工程30）
工程30においては、反応式－2の工程4に記載の方法と同様の方法により、一般式（33）で表される化合物を、塩基又は酸の存在下、加水分解することにより、一般式（2－d）で表される化合物を製造することができる。
【０２９０】
前記反応式-1における一般式(2)で表される化合物のうち、一般式(2-e)で表される化合物は、例えば、以下の反応式-6で示される方法により製造することができる。
＜反応式-6＞
【０２９１】
【化９２】



[式中、R^{1a}、R^{1b}、X^1、X^2、Y^1、Y^2、Y^3及びY^4については前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。
R^{alk}は炭素数1～8のアルキル基であり、

R^g及びR^hは、それぞれ独立して、水素原子、又は置換されていてもよいアルキル基であるか、あるいは、
R^g及びR^hは、それらが結合する酸素原子と、その酸素原子が結合するホウ素原子と一緒になって、置換されていてもよい非芳香族複素環を形成し、
R^{2a}は置換されていてもよい部分飽和若しくは不飽和の3～7員の単環式環であり、
Halはハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)である。]
【０２９２】
(工程31)
工程31においては、一般式(39)で表される化合物に、ハロゲン化剤を作用させることによって、一般式(40)で表される化合物を製造することができる。
ハロゲン化剤としては、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン等が挙げられる。
本反応には、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸などの適切な酸を加えてもよい。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されず以下のものが挙げられる：ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～140℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２９３】
(工程32)
工程32においては、一般式(40)で表される化合物に、パラジウム触媒及び塩基の共存下、一般式(41)で表される化合物を作用させることによって、一般式(42)で表される化合物を製造することができる。
パラジウム触媒としては以下のものが挙げられる：パラジウム-炭素及びパラジウム黒等の金属パラジウム；テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム-1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、又はビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)等の有機パラジウム塩；ならびにポリマー担持ビス(アセタート)トリフェニルホスフィンパラジウム(II)及びポリマー担持ジ(アセタート)ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム(II)等のポリマー固定化有機パラジウム錯体等。これらは組み合わせて使用してもよい。
パラジウム触媒の添加量は、一般式(40)で表される化合物に対して通常1～50 mol%であり、好ましくは5～20 mol%である。
塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、カリウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又は1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］-7-ウンデセン（DBU）等。
反応を円滑に行うために添加物を共存させてもよく、添加物としては以下のものが挙げられる：トリメチルホスフィン及びトリ-tert-ブチルホスフィン等のトリアルキルホスフィン類；トリシクロヘキシルホスフィン等のトリシクロアルキルホスフィン類；トリフェニルホスフィン及びトリトリルホスフィン等のトリアリールホスフィン類；トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト及びトリブチルホスファイト等のトリアルキルホスファイト類；トリシクロヘキシルホスファイト等のトリシクロアルキルホスファイト類；トリフェニルホスファイト等のトリアリールホスファイト類；1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾリウムクロリド等のイミダゾリウム塩；アセチルアセトン及びオクタフ

ルオロアセチルアセトン等のジケトン類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン及びトリブチルアミン等のアミン類；1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン；2,2’-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1’-ビナフチル；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2’,6’-ジメトキシビフェニル；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2’,4’,6’-トリイソプロピルビフェニル；2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2’,4’,6’-トリイソプロピルビフェニル；2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2’-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル；4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン；ならびに2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル。これらの添加剤は組み合わせて使用してもよい。

反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；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等の非プロトン性極性溶媒；及びこれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

反応温度は特に限定されず、通常、室温～140℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０２９４】

(工程33)

工程33においては、反応式-2の工程4に記載の方法と同様の方法により、一般式(42)で表される化合物を、塩基又は酸の存在下、加水分解することにより、一般式(2-e)で表される化合物を製造することができる。

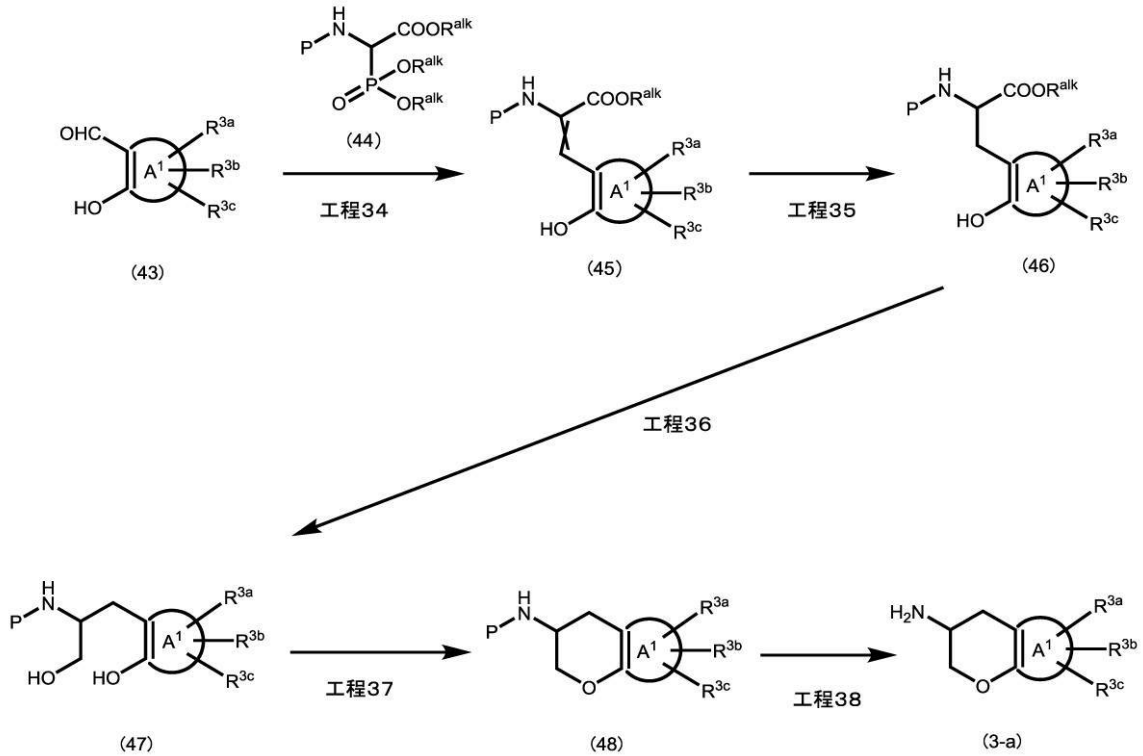
【０２９５】

前記反応式-1における一般式(3)で表される化合物のうち、一般式(3-a)で表される化合物は、例えば、以下の反応式-7で示される方法により製造することができる。

＜反応式-7＞

【０２９６】

【化９３】

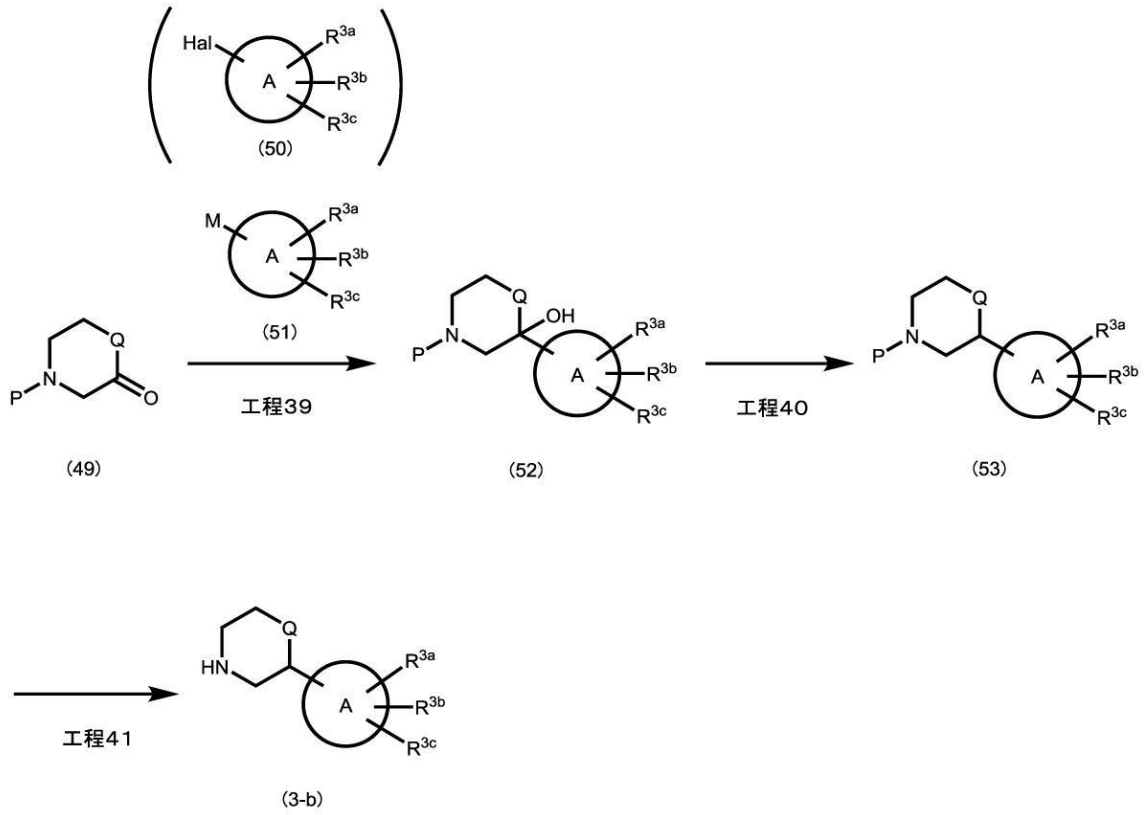


[式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}については前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。環A^1は3～7員の単環式芳香族環であり、R^{alk}は炭素数1～8のアルキル基であり、Pは保護基である。]

【０２９７】
Ｐで表される保護基としては、一般的にアミノ基の保護基として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、アセチル（Ac）基、トリフルオロアセチル基、ベンジル（Bn）基、4-メトキシベンジル（PMB）基等が挙げられる。
【０２９８】
(工程34)
工程34においては、一般式(43)で表される化合物に、塩基存在下、一般式(44)で表される化合物を作用させることによって、一般式(45)で表される化合物を製造することができる。
塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N,N-ジメチルアミノ）ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ナノ-5-エン、1，4-ジアザビシクロ［2.2.2］オクタン（DABCO）、又は1,8-ジアザビシクロ［5.4.0］-7-ウンデセン（DBU）、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン等の有機塩基類。
反応溶媒としては以下のものが挙げられる：ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；酢酸エチル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；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等の非プロトン性極性溶媒；及びこれらの混合溶媒。反応溶媒はこれらに限定されない。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０２９９】
(工程35)
工程35においては、一般式(45)で表される化合物を、遷移金属触媒及び水素存在下、接触還元反応に付すことによって、一般式(46)で表される化合物を製造することができる。
遷移金属触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられる。
遷移金属触媒の添加量は、一般式(45)で表される化合物に対して通常5倍重量以下であり、好ましくは0.01～0.5倍重量である。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されず以下のものが挙げられる：メタノール、エタノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸等のプロトン性極性溶媒；水；及びそれらの混合溶媒。
反応温度は特に限定されず、通常0℃～80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０３００】
(工程36)
工程36においては、一般式(46)で表される化合物のエステルを、還元剤を用いてアルコールへと還元することにより、一般式(47)で表される化合物を製造することができる。
還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ

素リチウム、ボラン等が挙げられる。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されず以下のものが挙げられる：ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒。
反応温度は特に限定されず、通常0℃～100℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０３０１】
(工程37)
工程37においては、一般式(47)で表される化合物を、アゾジカルボン酸誘導体と、ホスフィン誘導体とを作用させることによって、一般式(48)で表される化合物を製造することができる。
アゾジカルボン酸誘導体としては、アゾジカルボン酸エチル、アゾジカルボン酸イソプロピル、1,1’-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどが挙げられる。
ホスフィン誘導体としては、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン等が挙げられる。
また、アゾジカルボン酸誘導体及びホスフィン誘導体の代わりに、シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリメチルホスホランなどのホスホラン試薬を用いても同様の反応を行うことができる。
反応溶媒としては、中性溶媒であれば特に制限されず、例えば、テトラヒドロフラン、トルエンあるいはそれらの混合溶媒が挙げられる。
反応温度は特に限定されず、通常0℃～80℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０３０２】
(工程38)
工程38においては、一般式(48)で表される化合物を、脱保護反応に付すことにより、一般式(3-a)で表される化合物を製造することができる。このような脱保護反応は、当業者においてよく知られた方法(例えば、グリーン(Green)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第三版、1999年)」に記載されている方法など)に準じて行えばよい。
【０３０３】
前記反応式-1における一般式 (3)で表される化合物のうち、一般式 (3-b)で表される化合物は、例えば、以下の反応式-8で示される方法により製造することができる。
＜反応式－8＞
【０３０４】

【化９４】



[式中、環A、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}については前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。Halはハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）であり、MはMgBr、MgCl、Li、ZnBr、又はZnClであり、Pは保護基であり、Qは単結合、メチレン、エチレン、又は酸素原子である。]

【０３０５】

Pで表される保護基としては、一般的にアミノ基の保護基として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、9－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、アセチル（Ac）基、トリフルオロアセチル基、ベンジル（Bn）基、4－メトキシベンジル（PMB）基等が挙げられる。

【０３０６】

（工程39）

工程39においては、一般式（49）で表される化合物に、一般式（51）で表される化合物を作用させることによって、一般式（52）で表される化合物を製造することができる。

一般式（51）で表される化合物としては、一般式（50）で表される化合物をノルマルブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert－ブチルリチウムなどの塩基を用い、ハロメタル交換により調製したリチウム試薬；マグネシウムやイソプロピルマグネシウムブロミド又はイソプロピルマグネシウムクロリドなどにより調製したグリニャール試薬；活性化した亜鉛、臭化亜鉛又は塩化亜鉛などにより調製した亜鉛試薬などが挙げられる。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に制限されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，4－ジオキサン又はジメトキシエタンなどが好ましい。

反応温度は特に限定されず、通常－100℃～室温で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０３０７】

（工程40）

工程40においては、一般式（52）で表される化合物に、酸存在下、トリアルキルシラ

ンを作用させることによって、一般式（53）で表される化合物を製造することができる。
酸としては、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。
トリアルキルシランとしてはトリエチルシランなどが挙げられる。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に制限されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が好ましい。
反応温度は側に限定されず、通常、0℃～50℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。

【０３０８】

（工程41）

工程41においては、一般式（53）で表される化合物を、脱保護反応に付すことにより、一般式（3－b）で表される化合物を製造することができる。このような脱保護反応は、当業者においてよく知られた方法（例えば、グリーン（Green）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第三版、1999年）」に記載されている方法など）に準じて行えばよい。

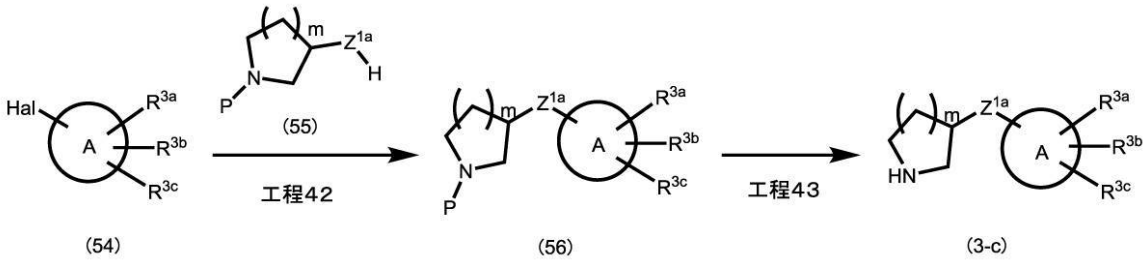
【０３０９】

前記反応式－1における一般式（3）で表される化合物のうち、一般式（3－c）で表される化合物は、例えば、以下の反応式－9で示される方法により製造することができる。

＜反応式－9＞

【０３１０】

【化９５】



［式中、環A、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}については前記(0)における一般式(I)について定義したとおりである。mは0、1、又は2であり、Halはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子）であり、Pは保護基であり、Z^{1a}は、O、S、又はNHである。］

【０３１１】

Pで表される保護基としては、一般的にアミノ基の保護基として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、9－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、アセチル（Ac）基、トリフルオロアセチル基、ベンジル（Bn）基、4－メトキシベンジル（PMB）基等が挙げられる。

【０３１２】

（工程42）

工程42においては、一般式（54）で表される化合物と、一般式（55）で表される化合物を、塩基存在下又は非存在下、反応させることによって、一般式（56）で表される化合物を製造することができる。

塩基としては以下のものが挙げられる：炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸三カリウム、カリウムtert－ブトキシド、ナトリウムtert－ブトキシド、フッ化カリウム、カリウムヘキサメチルジシラザン、又は水素化ナトリウム等の無機塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ナノ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2

．2］オクタン（DABCO）、又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（DBU）等の有機塩基類。
反応溶媒としては、反応を著しく阻害しない溶媒であれば特に限定されず以下のものが挙げられる：ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；及びそれらの混合溶媒。
反応温度は特に限定されず、通常、室温～120℃で行われる。反応時間は特に限定されず、1時間～24時間が好ましい。
【０３１３】
（工程43）
工程43においては、一般式（56）で表される化合物を、脱保護反応に付すことにより、一般式（3－c）で表される化合物を製造することができる。このような脱保護反応は、当業者においてよく知られた方法（例えば、グリーン（Green）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第三版、1999年）」に記載されている方法など）に準じて行えばよい。
【０３１４】
上記製造方法における、出発原料、中間体、又は最終生成物は、その官能基を適宜変換することにより、本発明に含まれる別の化合物に誘導することもできる。官能基の変換は、当業者によく知られた方法（例えば、R.C.Larock著、「Comprehensive Organic Transformations（1989年）」に記載されている方法など）により行うことができる。
【０３１５】
前述した方法で製造される一般式(I)で表される化合物は遊離化合物、その塩、その水和物若しくはエタノール和物などの各種溶媒和物又は結晶多形の物質として単離精製されてよい。本発明化合物の薬学的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィー等の化学操作を適用して行われてよい。
【０３１６】
また、光学活性体は適当な原料化合物を選択することにより、又はラセミ体から常法の光学分割により立体化学的に純粋な異性体として得ることができる。例えば、キラルカラムを用いて、ラセミ体を光学分割する場合には、当業者における公知の方法(例えば、『光学異性体の分離』(季刊化学総説No.6、1989日本化学会編　学会出版センター)など参照)に準じて行えばよい。また、用いるキラルカラムとしては多様なものが市販されており、適宜、適切なものを選択すればよく、好ましくは、(株)ダイセル社製のCHIRALPAK IA、CHIRALPK IB、CHIRALPAK IC等が挙げられる。
【０３１７】
本発明の医薬に含まれるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩は、光学異性体、立体異性体、互変異性体、及び／又は幾何異性体を有する場合もあるが、本発明の医薬は、これらを含めて全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含する。同様に、本発明の医薬に含まれる化合物を合成するための原料及び中間体も光学異性体、立体異性体、互変異性体、及び／又は幾何異性体を有する場合もあるが、本発明の医薬を製造するために用いられる原料及び中間体は、これら全てを包含する。
【０３１８】
本発明の医薬に含まれる化合物のプロドラッグは、例えば、ヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩に存在する適切な官能基を、当業者における公知の方法(例えば、『Design of Prodrugs』 H.Bundgaard(Elsevuer、1985)に記載されている方法など)に準じて保護基により置換することで製造することができる。
【０３１９】
本発明の医薬に含まれる化合物又はその塩は、Nav1.5に対して選択的にNav1.7を阻害

するため、Nav1.5由来の副作用の懸念が少なく、Nav1.7が関与する広範な病態に対し非常に有効に作用する。Nav1.7が関与する病態としては様々あるが、本発明の化合物又はその塩は、例えば痛みの治療又は予防に有効である。より具体的には、本発明の化合物又はその塩は、急性疼痛、慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、及び頭痛の治療又は予防において特に有用である。

加えて、本発明の医薬に含まれる化合物又はその塩は、急性あるいは慢性の掻痒、自律神経関連疾患の治療又は予防において特に有用である。

【０３２０】

侵害受容性疼痛は、組織の損傷、又は損傷を引き起こす可能性のある強い刺激により引き起こされる痛みであり、以下の痛みが包含される：

周術期の痛み；遷延性術後痛；外傷後疼痛；炎症性疼痛；癌関連疼痛；変形性関節症に伴う痛み；帯状疱疹痛；腎仙痛；膀胱痛；内臓痛；歯痛；抜歯後疼痛；心疾患に伴う痛み；膵炎に伴う痛み；挫傷・捻挫に関連した痛み；背部痛；筋骨格系障害に伴う痛み、及び、慢性関節症に伴う痛み。

炎症性疼痛には以下の炎症性要素が関係する病態に伴う痛みが包含される：

慢性関節リウマチ；間質性膀胱炎；皮膚疾患(例えば、日焼け、火傷、湿疹、皮膚炎、又は乾癬)；眼疾患(例えば、緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、又は眼組織の急性障害)；肺疾患(例えば、喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、呼吸切迫症候群、又は農夫肺)；インフルエンザ又は感冒などの感染と関連した病態；消化管疾患(例えば、アフタ性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、アトピー性胃炎、機能性消化管障害、胃食道逆流性症候群、クローン病、回腸炎、又は潰瘍性大腸炎)；月経困難；臓器移植；血管疾患；結節性動脈周囲炎；甲状腺炎；再生不良性貧血；ホジキン病；強皮症；重症筋無力症；全身性エリテマトーデス；ベーチェット病；シェーングレン症候群；ネフローゼ症候群；多発性筋炎；歯肉炎；及び熱病。

癌関連疼痛には、腫瘍に伴う痛みと癌療法に伴う痛みが包含される。

筋骨格系障害に伴う痛みには、筋痛症、線維筋痛症、多発性筋炎、化膿性筋炎、側頭下顎骨筋膜痛が包含される。背部痛には椎間板ヘルニア、腰脊椎関節、仙腸関節、傍脊柱筋群、又は後縦靭帯の異常による痛みが包含される。

慢性関節症には、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎、及び若年性関節炎が包含される。

【０３２１】

神経障害性疼痛は、外傷あるいは疾患により神経系に障害が引き起こされたことによる痛みであり、神経障害性疼痛には多様な原因に由来する多くの障害が包含される。神経障害性疼痛には以下の痛みが包含されるがこれらに限定されない：

末梢性神経障害性疼痛；中枢性神経障害性疼痛；帯状疱疹後神経痛；糖尿病性神経障害；三叉神経痛；非特異的腰痛；癌性神経障害性疼痛；パーキンソン病に伴う痛み；多発性神経硬化症に伴う痛み；HIV関連神経障害性疼痛；坐骨神経痛；複合性局所疼痛症候群；脊柱管狭窄症；手根管症候群；幻肢痛；脳卒中後疼痛；脊髄損傷に伴う痛み；てんかんに伴う痛み；痙攣に伴う痛み；ビタミン欠乏に伴う痛み；家族性肢端紅痛症；原発性肢端紅痛症；発作性激痛症；口腔顔面痛；及び、口腔内灼熱症候群、毒素又は慢性炎症化病態から結果的に生じる痛み。

これらの神経障害性疼痛には、自発痛、感覚障害及び感覚異常、知覚過敏症、侵害刺激に対する高い感度(熱、冷、機械的な痛覚過敏)、非侵害刺激に対する有痛感覚(動的、静的、熱、又は冷アロディニア)、又は痛覚鈍麻が包含される。

【０３２２】

頭痛には、片頭痛、群発性頭痛、緊張型頭痛、混合型頭痛、血管障害に関連した頭痛、二次性頭痛、及び自律神経性頭痛が包含される。

【０３２３】

掻痒には、皮膚疾患に伴う痒み、薬疹、腎臓透析関連掻痒症、眼の掻痒症、耳の掻痒症、昆虫に噛まれた掻痒症、オピオイド誘発掻痒症、ウイルス等の感染に伴う掻痒症、皮膚

リンパ腫、及び神経障害性掻痒症が包含される。
【０３２４】
自律神経関連疾患には、自律神経失調症、神経性胃炎、過敏性腸症候群、メニエール病、過換気症候群、及び自律神経ニューロパチーが包含される。
ただし、Nav1.7の作用を介した疾患として上記したものは例示であり、当該疾患は上記したものに限られるものでは無い。
【０３２５】
本発明の医薬は、新規ヘテロ芳香族アミド誘導体もしくはその塩単独でなるか、又はこれと薬理学上許容される固体又は液体の製剤上の担体と混合してなるものであり、当該技術分野の常法により調製されることができる。薬理学上許容される固体又は液体の製剤上の担体として以下のものが例示される：
例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊補助剤、流動化剤、滑沢剤、安定剤、コーティング剤、可塑剤、光沢化剤、基剤、乳化剤、粘稠剤、懸濁剤、分散剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤、界面活性剤、抗酸化剤、緩衝剤、等張化剤、pH調節剤、保存剤、防腐剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、矯味剤、及びその他の添加剤。
【０３２６】
本発明の医薬は、経口的又は非経口的に、哺乳動物(例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス等)に投与することができる。本発明の医薬を投与するための剤形として以下のものが例示される：
例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤、口腔用錠剤、口腔用液剤、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、注射剤、透析用剤、吸入剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻剤、坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤、膣錠、膣用坐剤、外用固形剤、外用液剤(リニメント剤、ローション剤を含む)、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、及び貼付剤等。
また、本発明の医薬には必要に応じて他の薬剤を調合させてもよい。
【０３２７】
本発明の医薬を経口投与する場合、剤形は経口投与用の医薬組成物として使用されている剤形であれば特に限定されず、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤等の剤形に調製が可能である。これらの剤形からなる本発明の医薬を調製するにあたっては、それぞれの剤形のものを当該技術分野の常法により行うことができる。
また本発明の医薬の投与量や投与する回数は限定されず、投与される対象の年齢や体重を考慮して決定及び／又は調整することができる。例えば、成人の患者に対して経口投与する場合、通常、有効成分である本発明の化合物又はその塩を1回に投与する量が、1 kg体重あたり約0.001 mg～約1000 mgになるように、通常の頻度で投与することができる。
【実施例】
【０３２８】
以下に実施例と試験例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。
以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。
従って、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。
【０３２９】
以下に示す^{1}H-NMRスペクトルは、重クロロホルム($CDCl_3$)、重ジメチルスルホキシド(DMSO-d_6)、重メタノール(CD_3OD)を溶媒とし、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として、JNM-ECA400型スペクトルメーター(400MHz、日本電子(株)製)又はAVANCEIII HD400型(400MHz、ブルカー・バイオスピン(株)製)で測定した。化学シフトの測定結果は、δ値をppmで示し、結合定数のJ値をHzで示した。略号のsはsinglet、dはdoublet、tはtriplet、qはquartet、mはmultiplet、brはbroadを意味する。質量スペクトル(ESI-MS)は、エレクトロスプレーイオン化法によりExactive(サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)製)で測定した。各実施例における化合物の化学構造式及び物性値は下表に

示した。

【０３３０】

各実施例において各略語は以下の意味を有する。

Ac:アセチル

ADDP:1,1’-(アゾジカルボニル)ジピペリジン

$(A^{ta}Phos)_2PdCl_2$:ビス(ジ- tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)

Bn：ベンジル

Boc:tert-ブトキシカルボニル

BPO:過酸化ベンゾイル

Bu:ブチル

CAN:硝酸アンモニウムセリウム(IV)

DAST:三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄

DBU:ジアザビシクロウンデセン

DCE:1,2-ジクロロエタン

DCM:ジクロロメタン

DDQ:2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン

DIAD:アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DIEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP:N,N-ジメチル-4-アミノピリジン

DME:1,2-ジメトキシエタン

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO:ジメチルスルホキシド

Et：エチル

EDCI:1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N’,N’-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC:high performance liquid chromatography

i:iso

IPA：イソプロピルアルコール

Me：メチル

Ms：メタンスルホニル

n:normal

NBS:N-ブロモスクシンイミド

NCS:N-クロロスクシンイミド

NIS:N-ヨードスクシンイミド

NMM:N-メチルモルホリン

nor-AZADO：9-アザノルアダマンタン N-オキシル

p:para

Ph:フェニル

PTSA:p-トルエンスルホン酸

TBAB:テトラブチルアンモニウムブロミド

TBA-HS:テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩

TBAI:テトラブチルアンモニウムヨージド

TBAF:テトラブチルアンモニウムフルオリド

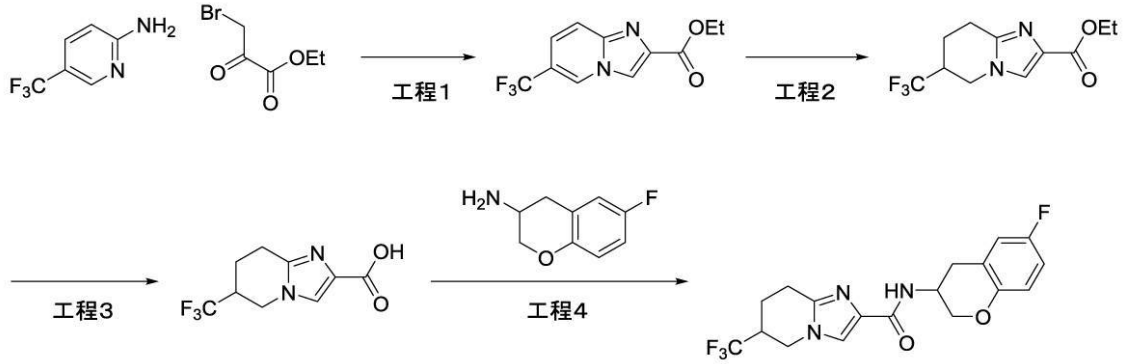
Ruphos：2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，6’－ジイソプロポキシ－1，1’－ビフェニル

Ruphos Pd G3：（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，6’－ジイソプロポキシ－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

フォネート
TBDPS:tert-ブチルジフェニルシリル
tert:tertiary(第三級)
tBuXphos:2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2’,4’,6’-トリイソプロピルビフェニル
Tf：トリフルオロメチルスルホニル
TEA:トリエチルアミン
TFA:トリフルオロ酢酸
TFAA:トリフルオロ酢酸無水物
THF:テトラヒドロフラン
TMEDA:テトラメチルエチレンジアミン
TMS：トリメチルシリル
TMG:1,1,3,3-テトラメチルグアニジン
Ts:p-トルエンスルホニル
Xantphos：4，5’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9’－ジメチルキサンテン
Xantphos Pd G3:[(4,5’-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9’-ジメチルキサンテン)-2-(2’-アミノ-1,1’-ビフェニル)] パラジウム(II)メタンスルフォネート
実施例中の構造式中に示したアスタリスク(＊)は、該当する不斉炭素の立体が単一であることを意味する。「isomer A」、「isomer B」、「isomer C」及び「isomer D」の表記については、同一の実施例の番号により示される複数の化合物のうち、実施例における高速液体クロマトグラフィーにより先に分取された異性体から順に、「isomer A」、「isomer B」、「isomer C」及び「isomer D」の表記により特定される。

【０３３１】
実施例1
N-(6-フルオロクロマン-3-イル）-6-(トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０３３２】
【化９６】



【０３３３】
工程1
5-(トリフルオロメチル）ピリジン-2-アミン(835 mg, 5.15 mmol）の1,2-ジメトキシエタン(12.9 mL）及びメタノール(12.9 mL）の混合溶液に、ブロモピルビン酸エチル(776 μL, 6.18 mmol）を加え、80℃で14時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 6-(トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート(収量557 mg, 収率 42%）を得た。

【０３３４】
工程2
エチル 6-(トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート(5.96 g, 23.1 mmol）のテトラヒドロフラン(100 mL）、エタノール(100 mL）及び酢酸(11.9 mL）の混合溶液に、20%水酸化パラジウム炭素(2.43 g）を加え、加圧下(約3気圧）、

水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にトルエンを加え、減圧下で溶媒を留去し、エチル 6-(トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート(収量 6.42 g）を粗生成物として得た。

【０３３５】

工程3

エチル 6-(トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート(6.42 g, 24.5 mmol）のエタノール(49 mL）溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(24.5 mL, 98.0 mmol）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に1 mol/L塩酸(98.0 mL, 98.0 mmol）を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にトルエンを加え、減圧下で溶媒を留去する操作を3回繰り返し、6-(トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(収量 11.2 g, 収率 98%）を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【０３３６】

工程4

6-(トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(4塩化ナトリウム混合物）(30.0 mg, 0.0641 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド(641 μL）懸濁液にHATU(29.2 mg, 0.0769 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(55 μL, 0.32 mmol）及び6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩(14.4 mg, 0.0705 mmol）を加え、40℃で6時間撹拌した。反応液に水、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(6-フルオロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル）-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(収量 17.9 mg, 収率 73%）を得た。

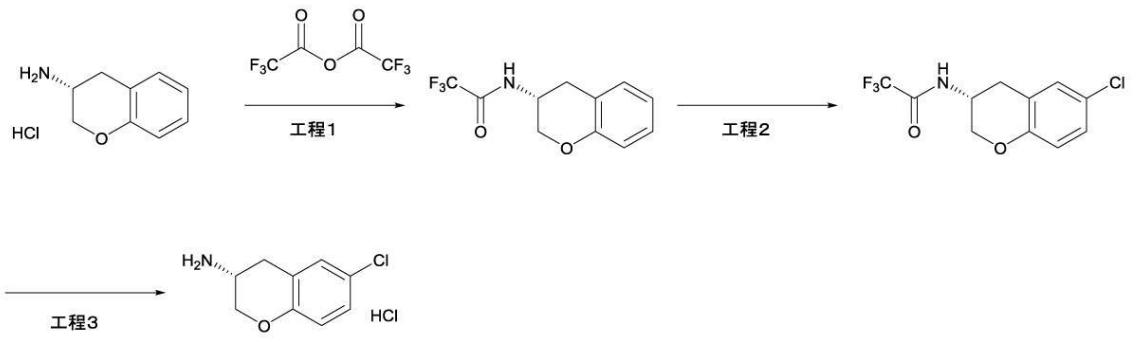
【０３３７】

参考例1

(R）-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【０３３８】

【化９７】



【０３３９】

工程1

(R）-クロマン-3-アミン塩酸塩(200 mg, 1.08 mmol）のジクロロメタン(11 mL）懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(555 μL, 3.23 mmol）及び無水トリフルオロ酢酸(180 μL, 1.29 mmol）を加え、室温で2時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R）-N-(クロマン-3-イル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(収量245 mg, 収率93%）を得た。

【０３４０】

工程2

(R）-N-(クロマン-3-イル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(4.00 g, 16.3 mmol）のアセトニトリル(100 mL）溶液に、N-クロロスクシンイミド(2.60 g, 19.5 mmol）を

加え、70℃で6時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミド(収量 4.60 g, 収率 100%)を得た。

【０３４１】

工程3

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミド(297 mg, 1.06 mmol)のクロロホルム(2.7 mL)溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2.7 mL, 10.8 mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。精製された化合物の酢酸エチル溶液に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた後、析出した固体をろ取し、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩(収量 60.9 mg, 収率 67%)を得た。

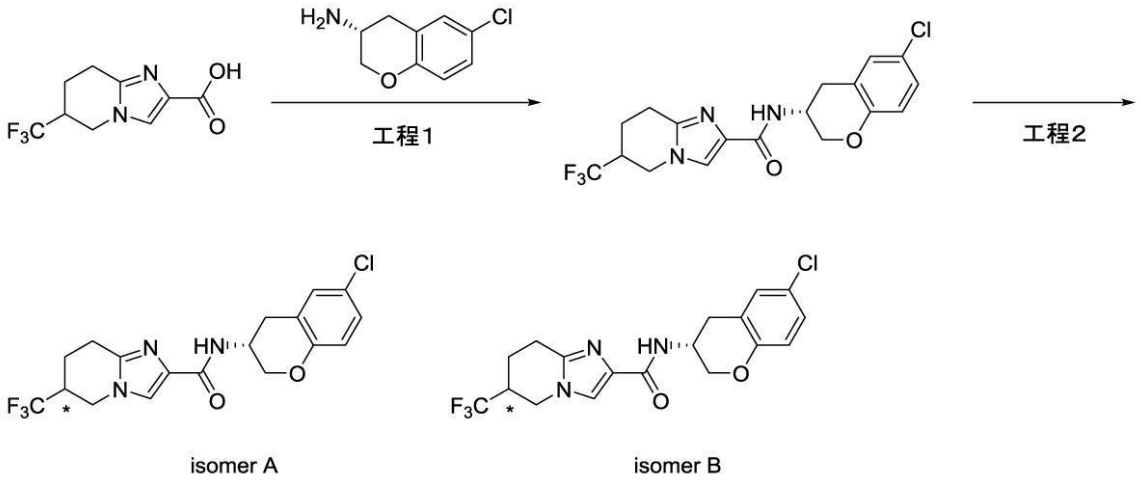
【０３４２】

実施例2

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造と異性体分離

【０３４３】

【化９８】



【０３４４】

工程1

実施例1の工程3に記載した方法で合成した6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(4塩化ナトリウム混合物)(128 mg, 0.273 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.27 mL)懸濁液に、HATU(95.0 mg, 0.250 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(195 μL, 1.14 mmol)及び参考例1に記載した方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩(50.0 mg, 0.227 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 60.9 mg, 収率 67%)を得た。

【０３４５】

工程2

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(50.0 mg, 0.125 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：5.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量16.8 mg, 収率 34%)及びis

omer B(収量14.3 mg, 収率 29%)を得た。

【０３４６】

実施例3

N-((R)-6-クロロクロマン-３-イル)-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A)

【０３４７】

【化９９】



【０３４８】

実施例2に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5，6，7，8-テトラヒドロイミダゾ［1，2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A)(50.0 mg, 0.125 mmol)のN，N-ジメチルホルムアミド(1.3 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60% in oil)(12.5 mg, 0.313 mmol)及びヨードメタン(11.7 μL, 0.188 mmol)を加え、80℃で15時間撹拌した。反応液に水、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)-5，6，7，8-テトラヒドロイミダゾ［1，2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A)(収量 24.4 mg, 収率 47%)を得た。

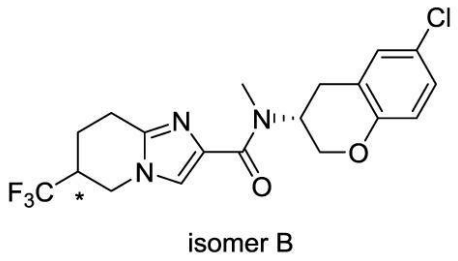
【０３４９】

実施例4

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer B)

【０３５０】

【化１００】



【０３５１】

実施例3と同様の方法で、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A)の代わりに、実施例2に記載の方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer B)を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer B)を得た。

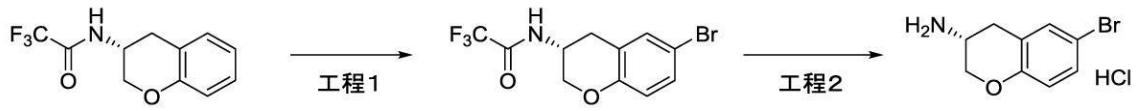
【０３５２】

参考例2

(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【０３５３】

【化１０１】



【０３５４】

工程1

(R)-N-(クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(6.46 g, 26.3 mmol)のアセトニトリル(132 mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(5.16 g, 29.0 mmol)を加え、室温で22時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-ブロモクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミド(収量 8.47 g, 収率 99%)を得た。

【０３５５】

工程2

参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-N-(6-ブロモクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドを用いて、(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

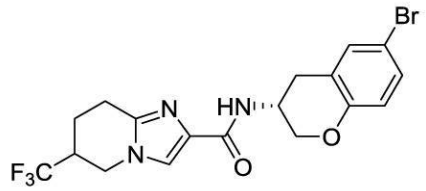
【０３５６】

実施例5

N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０３５７】

【化１０２】



実施例1と同様の方法で、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例2に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

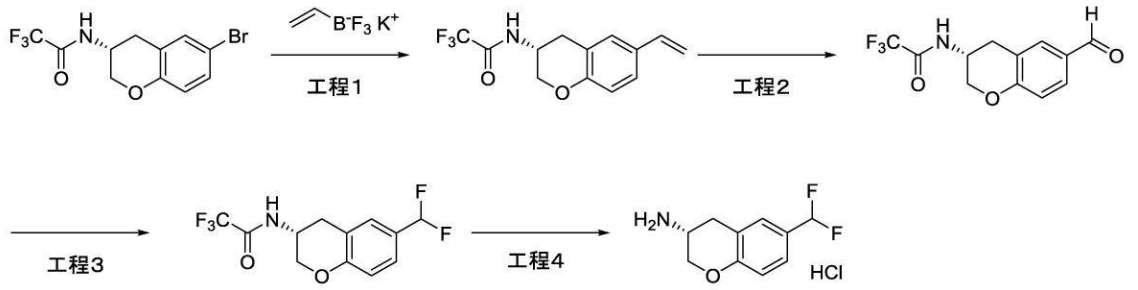
【０３５８】

参考例3

(R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【０３５９】

【化１０３】



【０３６０】

工程1

(R)-N-(6-ブロモクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミド(6.47 g, 20.0

mmol)、カリウム ビニルトリフルオロボラート(4.01 g, 29.9 mmol)、炭酸セシウム(13.0 g, 39.9 mmol)及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(707 mg, 0.998 mmol)の1,4-ジオキサン(167 mL)及び水(33 mL)の混合懸濁液を100℃で15時間撹拌した。反応液に水、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ビニルクロマン-3-イル)アセトアミド(収量 3.03 g, 収率 56%)を得た。

【０３６１】

工程2

(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ビニルクロマン-3-イル)アセトアミド(3.03 g, 11.2 mmol)の1,4-ジオキサン溶液に、水(37 mL)、2,6-ルチジン(2.6 mL, 22.3 mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(9.56 g, 44.7 mmol)及び2.5w/v%四酸化オスミウムt-ブタノール溶液(5.7 mL, 0.56 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、ろ過した。ろ液を分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ホルミルクロマン-3-イル)アセトアミド(収量 2.56 g, 収率 84%)を得た。

【０３６２】

工程3

(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ホルミルクロマン-3-イル)アセトアミド(1.45 g, 5.31 mmol)に三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(2.8 mL, 21.2 mmol)を加え、室温で5日間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、クロロホルム及び水の混合液に滴下した後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(収量 1.11 g, 収率 71%)を得た。

【０３６３】

工程4

参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-N-(6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて、(R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

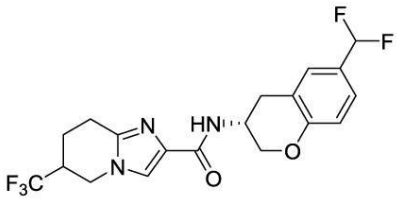
【０３６４】

実施例6

N-((R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０３６５】

【化１０４】



【０３６６】

実施例1と同様の方法で、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例3に記載の方法で合成した(R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

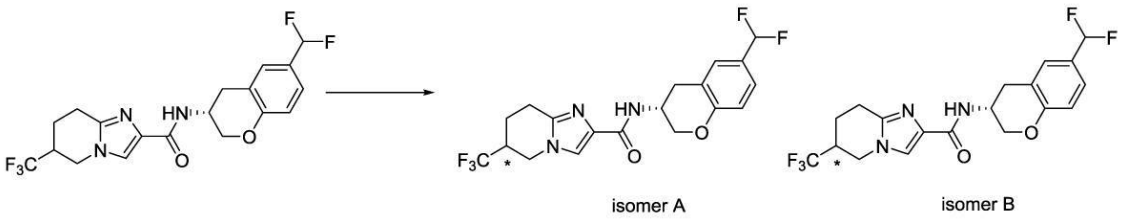
【０３６７】

実施例7

N-((R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０３６８】

【化１０５】



【０３６９】

実施例6に記載した方法で合成したN-((R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(50.0 mg, 0.120 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：10.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量24.4 mg, 収率 49%)及びisomer B(収量21.4 mg, 収率 43%)を得た。

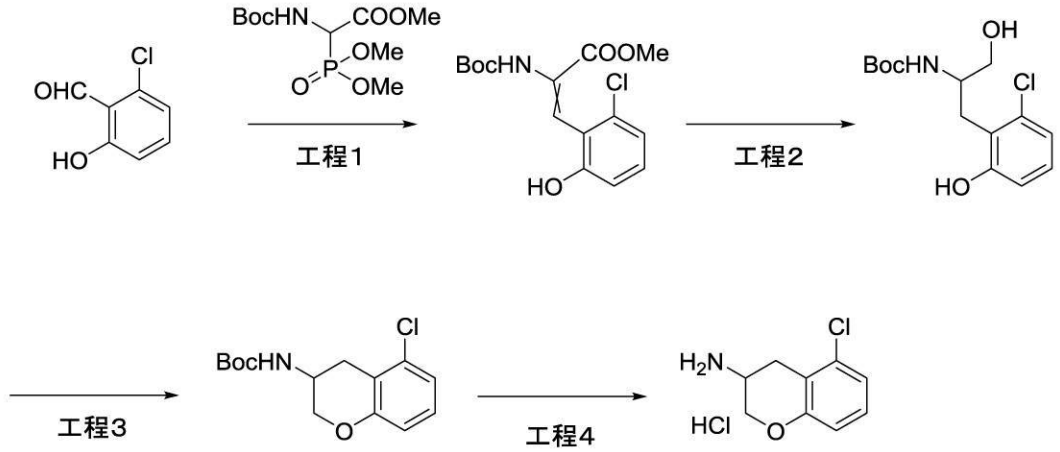
【０３７０】

参考例4

5-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【０３７１】

【化１０６】



【０３７２】

工程1

氷冷したN-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホスホノグリシントリメチル(2.30 g, 7.73 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、2-クロロ-6-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1.10 g, 7.03 mmol)と1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(970 μL, 7.73 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)アクリレート(収量 2.05 g, 収率 89%)を得た。

【０３７３】

工程2

氷冷したメチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)アクリレート(2.05 g, 6.25 mmol)のテトラヒドロフラン(60 mL)溶液に、3 mol/

Lの水素化ホウ素リチウム-テトラヒドロフラン溶液(14.6 mL, 43.8 mmol)を加え、30℃で18時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル(1-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-イル)カルバメート(収量 220 mg, 収率 12%)を得た。

【０３７４】

工程3

tert-ブチル(1-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-イル)カルバメート(218 mg, 0.722 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(246 mg, 0.939 mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(186 μL, 0.939 mmol)を加え、室温で18時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル(5-クロロクロマン-3-イル)カルバメート(収量 177 mg, 収率 86%)を得た。

【０３７５】

工程4

tert-ブチル(5-クロロクロマン-3-イル)カルバメート(172 mg, 0.606 mmol)の酢酸エチル(4 mL)溶液に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(4.55 mL, 18.2 mL)を加え、室温で5時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮し、5-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩(収量 129 mg, 収率 97%)を得た。

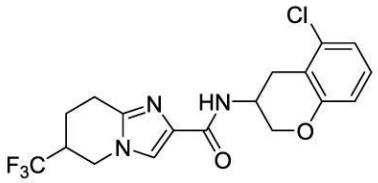
【０３７６】

実施例8

N-(5-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０３７７】

【化１０７】



【０３７８】

実施例1と同様の方法で、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例4に記載の方法で合成した5-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-(5-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

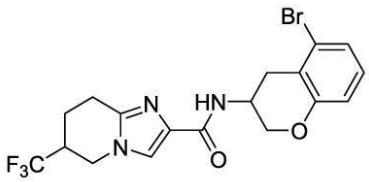
【０３７９】

実施例9

N-(5-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A、エナンチオマー混合物)及び(isomer B、エナンチオマー混合物)の製造

【０３８０】

【化１０８】



【０３８１】

実施例1と同様の方法で、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、5-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-(5-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりジアステレオマーを分割し、N-(5-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A、エナンチオマー混合物)及びN-(5-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(isomer B、エナンチオマー混合物)を得た。

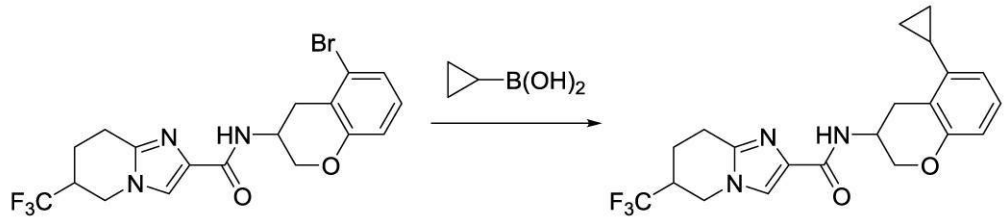
【０３８２】

実施例10

N-(5-シクロプロピルクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０３８３】

【化１０９】



【０３８４】

実施例9に記載の方法で合成したN-(5-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(50.0 mg, 0.113 mmol)及びシクロプロピルボロン酸(14.5 mg, 0.169 mmol)の1,4-ジオキサン(833 μL)及び水(133 μL)の混合溶液に、炭酸セシウム(73.3 mg, 0.225 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(7.9 mg, 0.011 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、140℃で1時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(5-シクロプロピルクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 20.9 mg, 収率 46%)を得た。

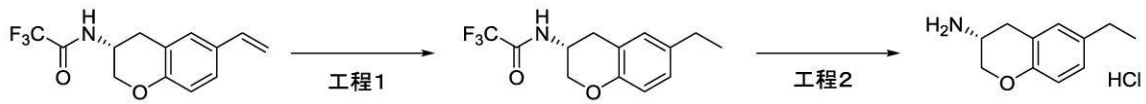
【０３８５】

参考例5

(R)-6-エチルクロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【０３８６】

【化１１０】



【０３８７】

工程1

参考例3の工程1に記載の方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ビニルクロマン-3-イル)アセトアミド(148 mg, 0.546 mmol)のエタノール(10.9 mL)溶液に、20%水酸化パラジウム炭素(38.3 mg)を加え、水素雰囲気下(バルーン圧)、室温で12時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、(R)-N-(6-エチルクロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(収量 133 mg, 収率 89%)を得た。

【０３８８】

工程2

参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-N-(6-エチルクロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて、(R)-6-エチルクロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

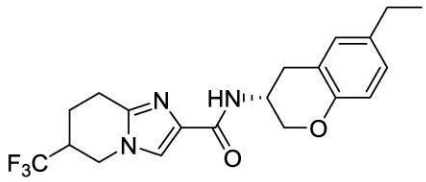
【０３８９】

実施例11

N-((R)-6-エチルクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０３９０】

【化１１１】



【０３９１】

実施例1と同様の方法で、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例5に記載の方法で合成した(R)-6-エチルクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-エチルクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

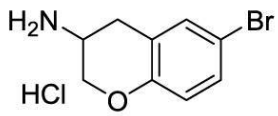
【０３９２】

参考例6

6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【０３９３】

【化１１２】



【０３９４】

参考例4と同様の方法で、工程1の2-クロロ-6-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドの代わりに、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドを用いて、6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

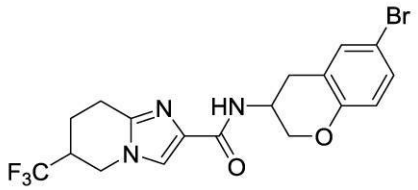
【０３９５】

実施例12

N-(6-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０３９６】

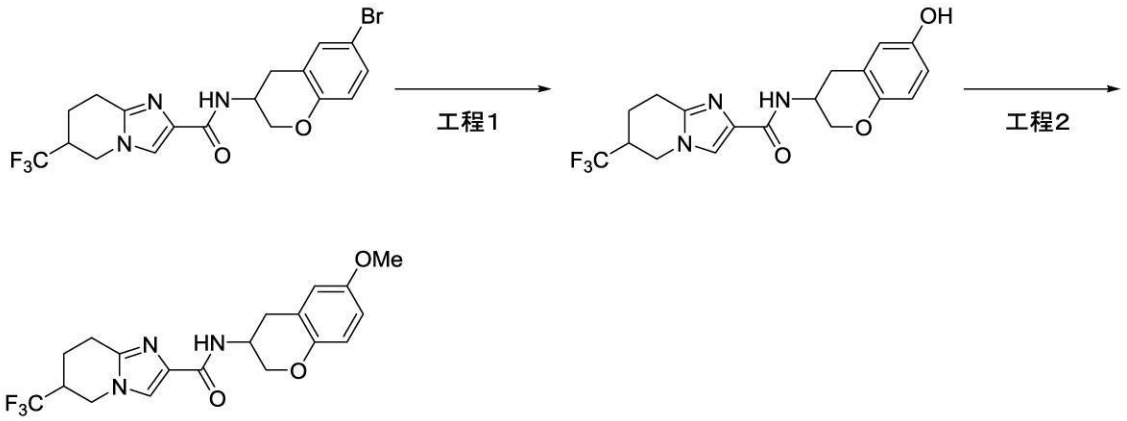
【化１１３】



【０３９７】

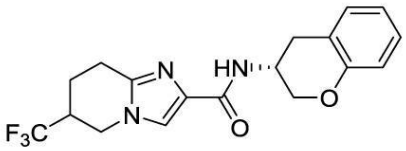
実施例1と同様の方法で、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例6に記載の方法で合成した6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-(6-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【０３９８】
実施例13
N-((R)-6-メトキシクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造
【０３９９】
【化１１４】



【０４００】
工程1
実施例12に記載の方法で合成したN-(6-ブロモクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(50.0 mg, 0.113 mmol)の1,4-ジオキサン(1.0 mL)溶液に、水(500 μL)、85w／w%水酸化カリウム(12.6 mg, 0.191 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2’,4’,6’-トリイソプロピルフェニル(4.8 mg, 0.011 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(5.2 mg, 0.0056 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、120℃で1時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(6-ヒドロキシクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 34.5 mg, 収率 80%)を得た。
【０４０１】
工程2
N-(6-ヒドロキシクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(15.0 mg, 0.0393 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(787 μL)溶液に、炭酸セシウム(25.6 mg, 0.0787 mmol)、ヨウ化メチル(3.7 μL, 0.0590 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-メトキシクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 12.0 mg, 収率 77%)を得た。
【０４０２】
参考例7
N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造
【０４０３】

【化１１５】



実施例1と同様の方法で、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

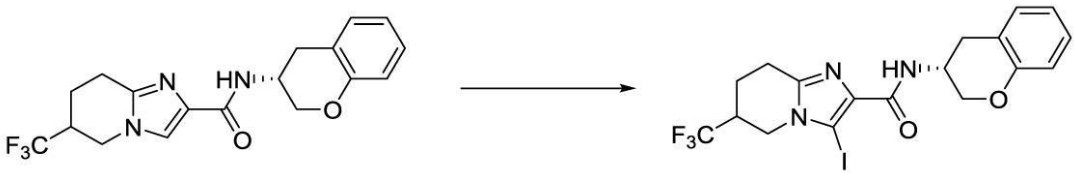
【０４０４】

実施例14

N-((R)-クロマン-3-イル)-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４０５】

【化１１６】



【０４０６】

参考例7に記載の方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(79.7 mg, 0.218 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.2 mL)溶液に、N-ヨードスクシンイミド(73.6 mg, 0.327 mmol)を加え、80℃で14時間撹拌した。さらに、N-ヨードスクシンイミド(73.6 mg, 0.327 mmol)を加え、100℃で8時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 97.5 mg, 収率 91%)を得た。

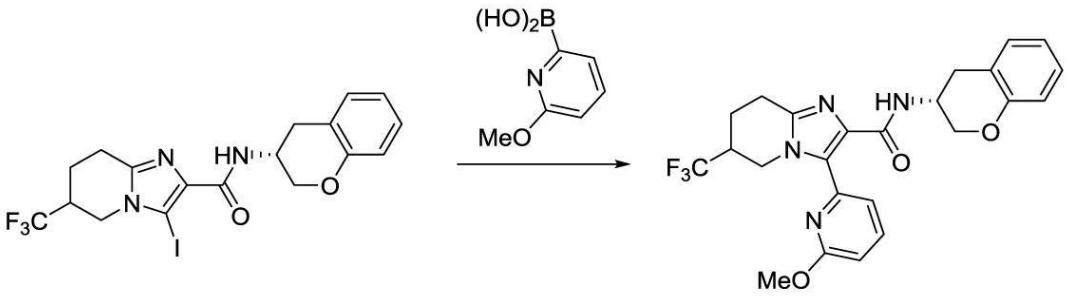
【０４０７】

実施例15

N-((R)-クロマン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４０８】

【化１１７】



【０４０９】

N-((R)-クロマン-3-イル)-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(30.0 mg, 0.0611 mmol)及び6-メトキシピリジン-2-ボロン酸(18.7 mg, 0.122 mmol)の1,4-ジオキサン(500 μL)及び水(100 μ

L)の混合溶液に、炭酸セシウム(39.8 mg, 0.122 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(4.3 mg, 0.0061 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、140℃で1時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 9.4 mg, 収率 33%)を得た。

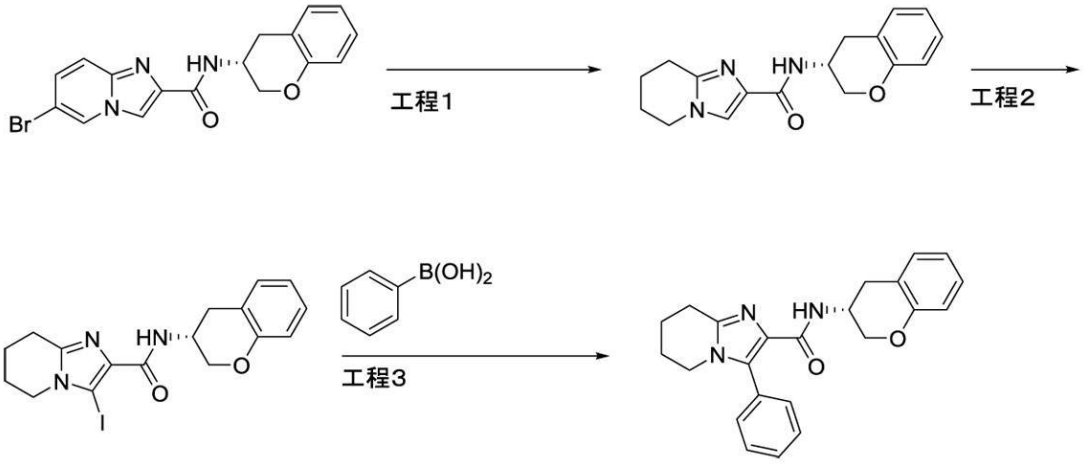
【０４１０】

実施例16

(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４１１】

【化１１８】



【０４１２】

工程1

実施例1の工程2と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例9に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【０４１３】

工程2

実施例14と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに(R)-N-(クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【０４１４】

工程3

実施例15と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用い、6-メトキシピリジン-2-ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

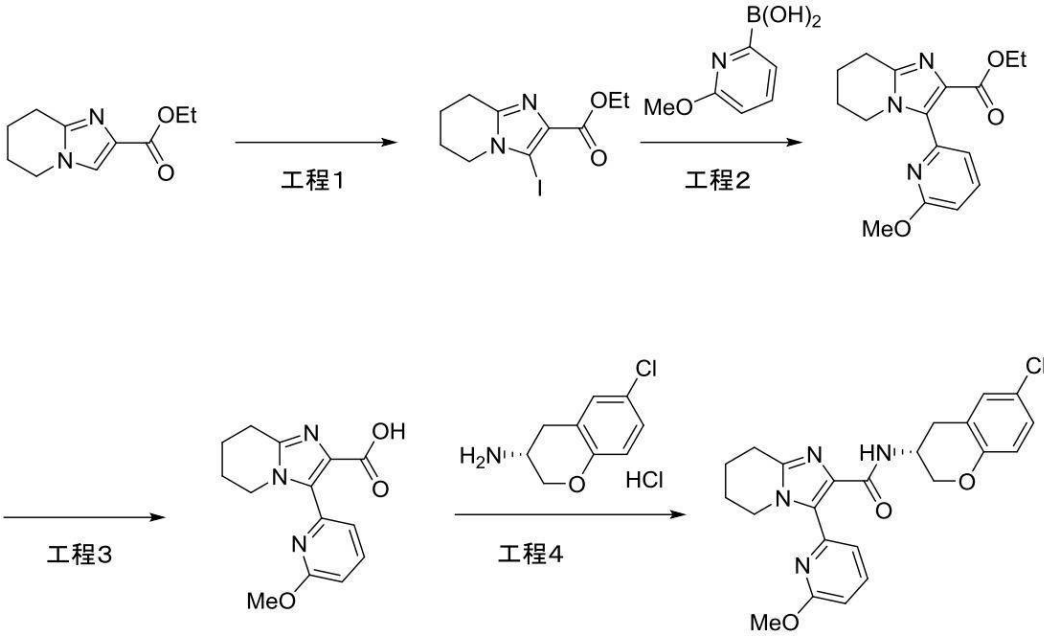
【０４１５】

実施例17

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４１６】

【化１１９】



【０４１７】

工程1

実施例14と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりにエチル 5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０４１８】

工程2

実施例15と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、エチル 3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０４１９】

工程3

実施例1の工程3と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムの混合物として得た。

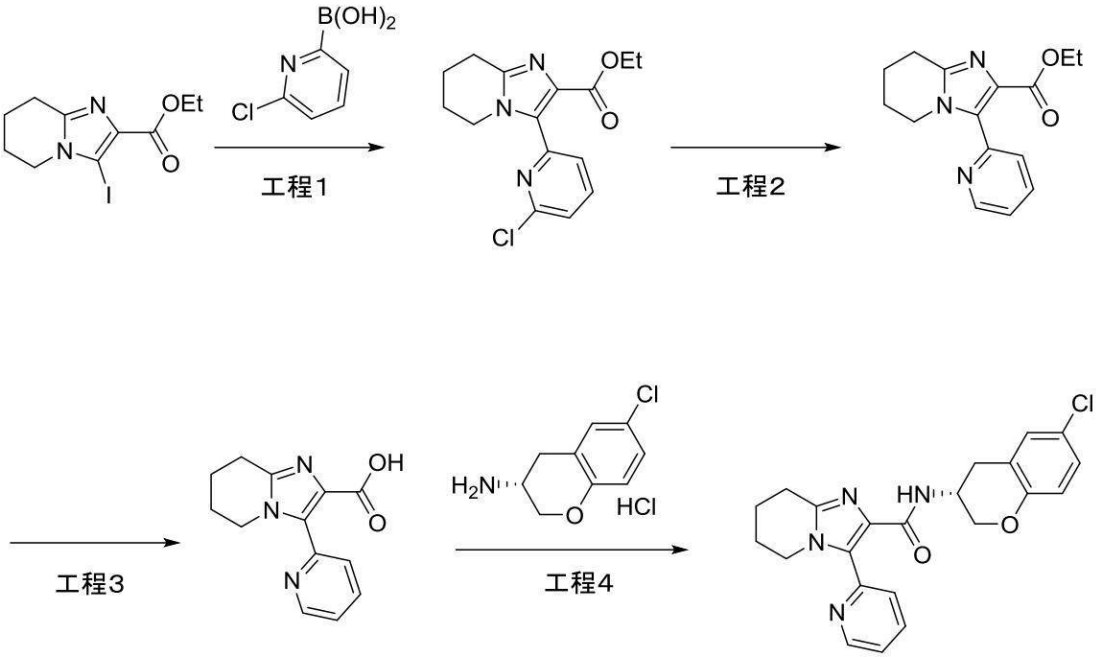
【０４２０】

工程4

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【０４２１】

実施例18
(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造
【０４２２】
【化１２０】



【０４２３】
工程1
実施例17の工程2と同様の方法で、6-メトキシピリジン-2-ボロン酸の代わりに6-(クロロピリジン-2-イル)ボロン酸を用いて、エチル 3-(6-クロロピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。
【０４２４】
工程2
エチル 3-(6-クロロピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレート(1.05 g, 3.43 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、エタノール(10 mL)、酢酸(1.8 mL)及び20%水酸化パラジウム炭素(0.72 g)を加え、水素雰囲気下(バルーン圧)、50℃で2時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレート(収量 900 g, 収率 97%)を得た。
【０４２５】
工程3
実施例1の工程3と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムの混合物として得た。
【０４２６】
工程4
3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(4塩化ナトリウム混合物)(15 mg, 0.031 mmol)、参考例1に記載した方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩(6.9 mg, 0.031 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(7.2 mg, 0.047 mmol)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(9.0 mg, 0.047 mmol)のジクロロメタン(1 mL)懸濁液に、4-メチルモルホリン(21 μL, 0.19 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 8.0 mg, 収率 62%)を得た。

【０４２７】

参考例8

3-(1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の製造

【０４２８】

【化１２１】



【０４２９】

実施例17の工程2及から工程3と同様の方法で、工程2の6-メトキシピリジン-2-ボロン酸の代わりに1H-ピラゾール-5-イルボロン酸を用いて、3-(1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を得た。

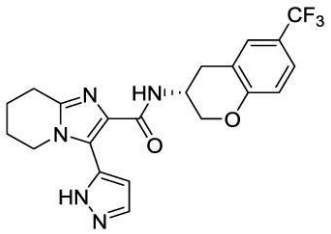
【０４３０】

実施例19

(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４３１】

【化１２２】



【０４３２】

実施例18の工程4と同様の方法で、3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例8に記載した方法で合成した3-(1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例43に記載した方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

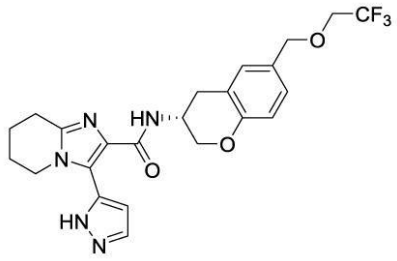
【０４３３】

実施例20

(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４３４】

【化１２３】



【０４３５】

実施例18の工程4と同様の方法で、3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例8に記載した方法で合成した3-(1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例44に記載した方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

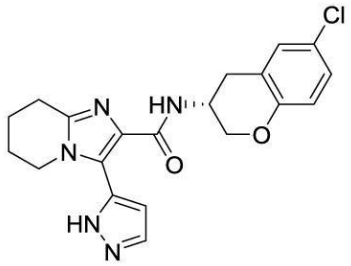
【０４３６】

実施例21

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４３７】

【化１２４】



【０４３８】

実施例17と同様の方法で、工程2の6-メトキシピリジン-2-ボロン酸の代わりに、1H-ピラゾール-5-ボロン酸を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

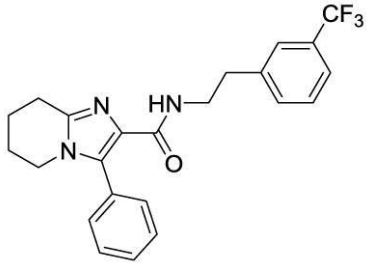
【０４３９】

実施例22

3-フェニル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４４０】

【化１２５】



【０４４１】

実施例17と同様の方法で、工程2の6-メトキシピリジン-2-ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに2-(3-トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミンを用いて、3-フェニル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

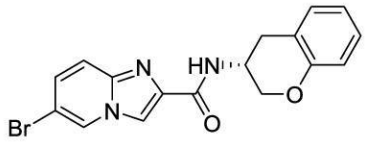
【０４４２】

参考例9

(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４４３】

【化１２６】



【０４４４】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、また、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

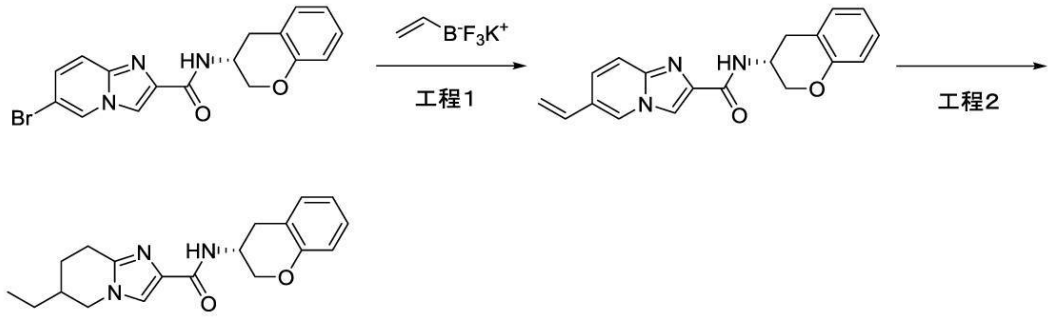
【０４４５】

実施例23

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４４６】

【化１２７】



【０４４７】

工程1

参考例9に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(40.0 mg, 0.107 mmol)、カリウム ビニルトリフルオロボラート(28.8 mg, 0.215 mmol)、炭酸セシウム(70.0 mg, 0.215 mmol)及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(7.6 mg, 0.011 mmol)の1,4-ジオキサン(833 μL)及び水(167 μL)の混合懸濁液を90℃で16時間撹拌した。反応液に水、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ビニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 31.0 mg, 収率 90%)を得た。

【０４４８】

工程2

実施例1の工程2と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ビニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

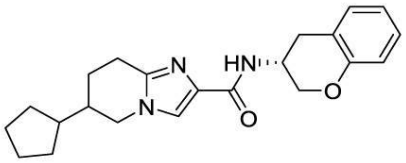
【０４４９】

実施例24

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４５０】

【化１２８】



【０４５１】

実施例23と同様の方法で、工程1のカリウム ビニルトリフルオロボラートの代わりに、2-(シクロペンテン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

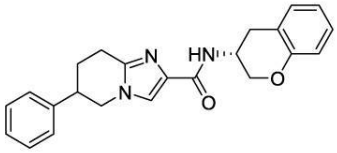
【０４５２】

参考例10

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４５３】

【化１２９】



【０４５４】

実施例23と同様の方法で、工程1のカリウム ビニルトリフルオロボラートの代わりに、フェニルボロン酸を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

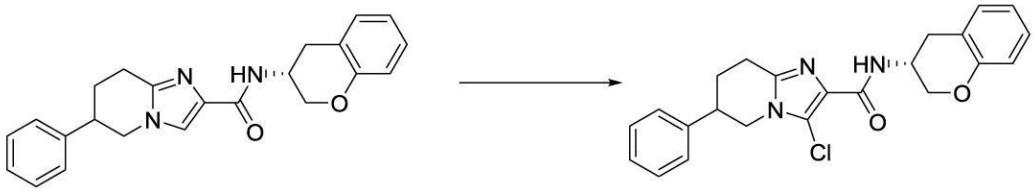
【０４５５】

実施例25

3-クロロ-N-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４５６】

【化１３０】



【０４５７】

参考例10に記載の方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テト

ラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(13.2 mg, 0.0354 mmol)のクロロホルム(2.4 mL)溶液に、N-クロロスクシンイミド(5.7 mg, 0.042 mmol)を加え、70℃で20時間撹拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-クロロ-N-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 12.4 mg, 収率 86%)を得た。

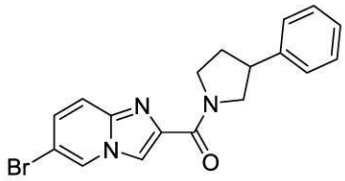
【０４５８】

参考例11

(6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノンの製造

【０４５９】

【化１３１】



【０４６０】

参考例9と同様の方法で、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに3-フェニルピロリジンを用いて、(6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノンを得た。

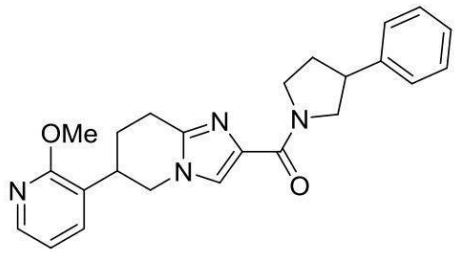
【０４６１】

実施例26

(6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノンの製造

【０４６２】

【化１３２】



【０４６３】

実施例23と同様の方法で、工程1の(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例11に記載の方法で合成した(6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノンを用い、工程1のカリウム ビニルトリフルオロボラートの代わりに、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を用いて、(6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノンを得た。

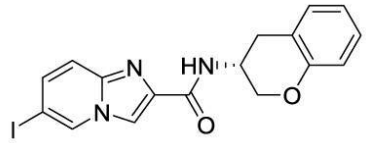
【０４６４】

参考例12

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４６５】

【化１３３】



【０４６６】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、また、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

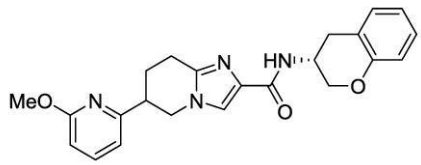
【０４６７】

実施例27

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０４６８】

【化１３４】



【０４６９】

実施例23と同様の方法で、工程1の(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに参考例12に記載の方法で合成した(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用い、また、カリウム ビニルトリフルオロボラートの代わりに(3-メトキシ-2-ピリジル)ボロン酸を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

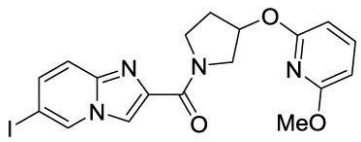
【０４７０】

参考例13

(6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンの製造

【０４７１】

【化１３５】



【０４７２】

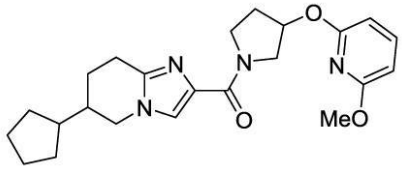
参考例12と同様の方法で、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、2-メトキシ-6-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピリジンを用いて、((6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンを得た。

【０４７３】

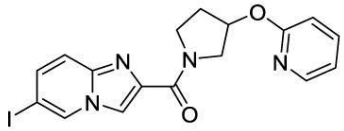
実施例28

(6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンの製造

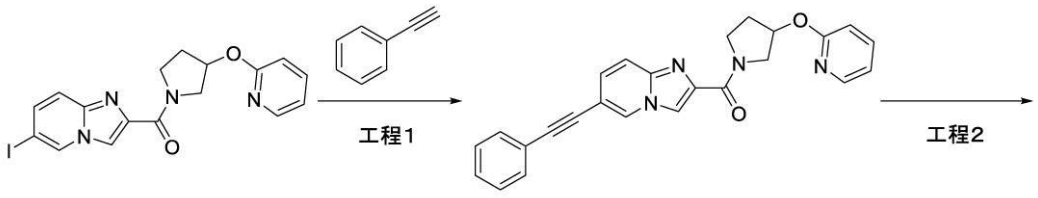
【０４７４】
【化１３６】

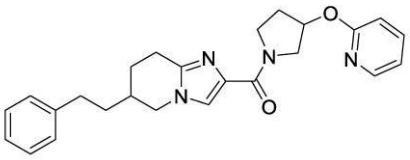


【０４７５】
実施例23と同様の方法で、工程1の(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例13に記載の方法で製造した((6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンを用い、工程1のカリウム ビニルトリフルオロボラートの代わりに、2-(シクロペンテン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、(6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンを得た。
【０４７６】
参考例14
(6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンの製造
【０４７７】
【化１３７】



【０４７８】
参考例12と同様の方法で、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、2-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピリジンを用いて、(6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンを得た。
【０４７９】
実施例29
(6-フェネチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2イル)(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンの製造
【０４８０】
【化１３８】





【０４８１】

工程1

参考例14に記載した方法で合成した(6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノン(30.0 mg, 0.0691 mmol)のアセトニトリル(691 μL)溶液に、フェニルアセチレン(15.2 μL, 0.138 mmol)、トリエチルアミン(38.4 μL, 0.276 mmol)、ヨウ化銅(I)(2.6 mg, 0.014 mmol)、炭酸セシウム(45.0 mg, 0.138 mmol)及び(1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)(10.1 mg, 0.0138 mmol)を加え、100℃で2時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(6-(フェニルエチニル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2イル)(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノン(収量 24.3 mg, 収率 86%)を得た。

【０４８２】

工程2

実施例1の工程2と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、(6-(フェニルエチニル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2イル)(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンを用いて、(6-フェネチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2イル)(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メタノンを得た。

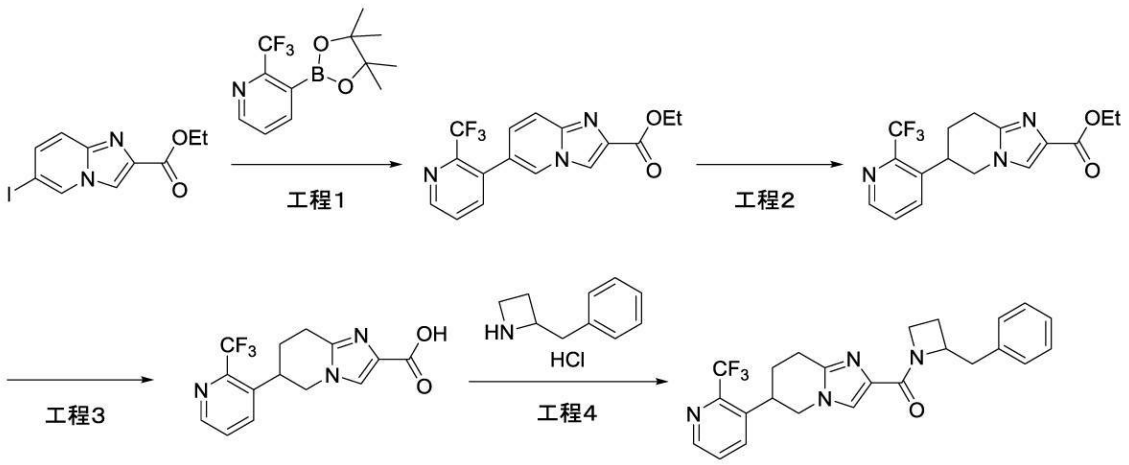
【０４８３】

実施例30

(2-ベンジルアゼチジン-1-イル)(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)メタノンの製造

【０４８４】

【化１３９】



【０４８５】

工程1

工程23の工程1と同様の方法で、(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、エチル 6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用い、カリウム ビニルトリフルオロボラートの代わりに、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、エチル 6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０４８６】

工程2

実施例1の工程2と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カル

ボキシレートを得た。

【０４８７】

工程3

実施例1の工程3と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を24当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【０４８８】

工程4

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに2-ベンジルアゼチジン塩酸塩を用いて、(2-ベンジルアゼチジン-1-イル)(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)メタノンを得た。

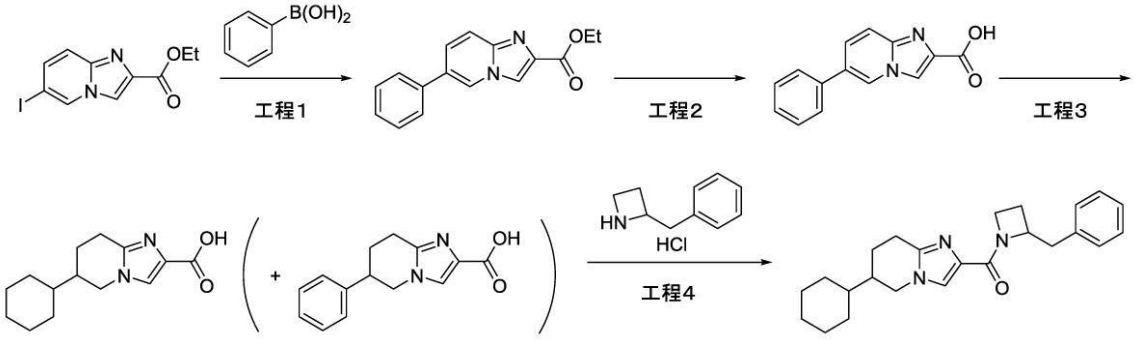
【０４８９】

実施例31

(2-ベンジルアゼチジン-1-イル)(6-シクロヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)メタノンの製造

【０４９０】

【化１４０】



【０４９１】

工程1

実施例30と同様の方法で、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに、フェニルボロン酸を用いて、エチル 6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０４９２】

工程2

エチル 6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレート(2.06 g, 7.74 mmol)のエタノール(25.8 mL)溶液に、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(5.8 mL, 23.2 mmol)を加え、室温で40分間撹拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加え中和した後、析出した固体をろ取し、6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(収量 712 mg, 収率 39%)を得た。

【０４９３】

工程3

6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(1.50 g, 6.30 mmol)のメタノール(63 mL)溶液に、酢酸(360 μL, 6.30 mmol)及び酸化白金(IV)(200.0 mg)を加え、加圧下(約4気圧)、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、

減圧下で溶媒を留去し、6-シクロヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(収量 207 mg)を6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(収量 1.49 g)との混合物として得た。

【０４９４】

工程4

実施例30の工程4と同様の方法で、6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、6-シクロヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸及び6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の混合物を用いて、(2-ベンジルアゼチジン-1-イル)(6-シクロヘキシル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)メタノンを得た。

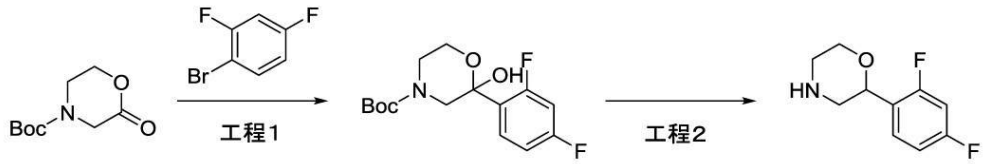
【０４９５】

参考例15

2-(2,4-ジフルオロフェニル)モルホリンの製造

【０４９６】

【化１４１】



【０４９７】

工程1

-78℃に冷却した1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン(575 mg, 2.98 mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に、1.6 mol/Lのn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.67 mL, 2.73 mmol)を加え、20分間撹拌した後、tert-ブチル 2-オキソモルホリン-4-カルボキシレート(500 mg, 2.48 mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液を加え、-78℃で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシモルホリン-4-カルボキシレート(収量 540 mg, 収率 69%)を得た。

【０４９８】

工程2

氷冷したtert-ブチル 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシモルホリン-4-カルボキシレート(540 mg, 1.71 mmol)のジクロロメタン(8.6 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(8.56 mL, 112 mmol)及びトリエチルシラン(547 μL, 3.43 mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液にトルエンを加え、減圧下で溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、2-(2,4-ジフルオロフェニル)モルホリン(収量 408 mg)を粗生成物として得た。

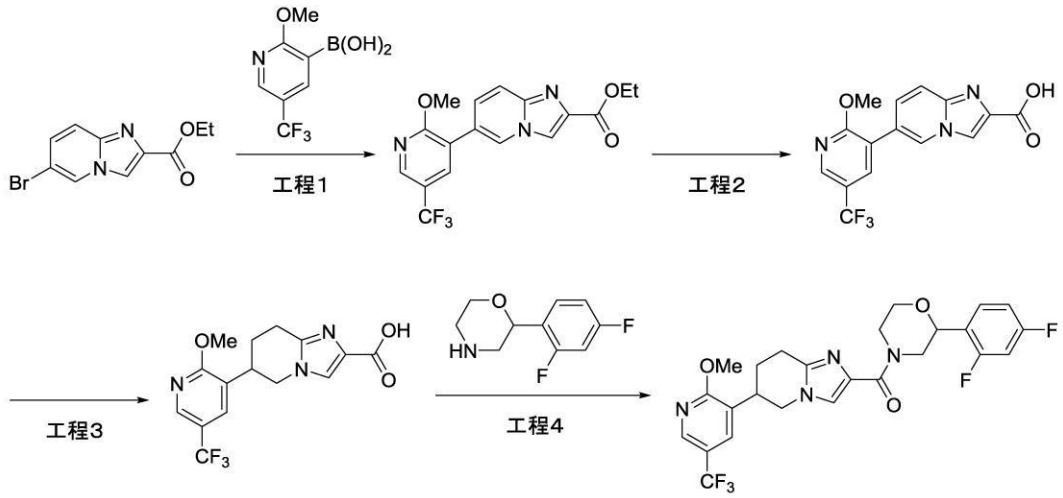
【０４９９】

実施例32

(2-(2,4-ジフルオロフェニル)モルホリノ)(6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)メタノンの製造

【０５００】

【化１４２】



【０５０１】

工程1

実施例30の工程1と同様の方法で、エチル 6-ヨードイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用い、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに、(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を用いて、エチル 6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０５０２】

工程2

実施例30の工程3と同様の方法で、エチル 6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を得た。

【０５０３】

工程3

実施例30の工程2と同様の方法で、エチル 6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用いて、6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を得た。

【０５０４】

工程4

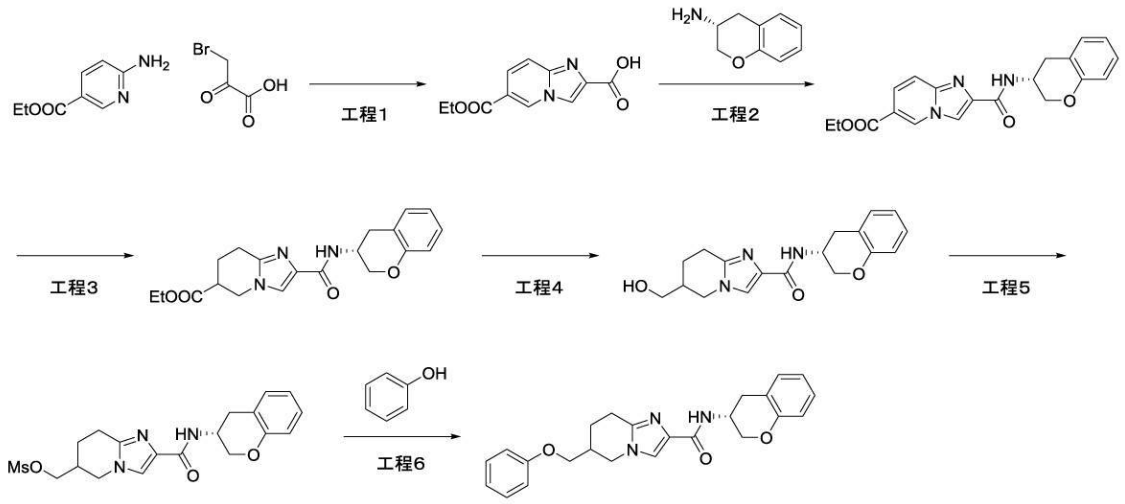
実施例30の工程4と同様の方法で、6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、2-ベンジルアゼチジン塩酸塩の代わりに、参考例15に記載の方法で製造した2-(2,4-ジフルオロフェニル)モルホリンを用いて、(2-(2,4-ジフルオロフェニル)モルホリノ)(6-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-イル)メタノンを得た。

【０５０５】

実施例33

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(フェノキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５０６】
【化１４３】



【０５０７】
工程1
氷冷した6-アミノニコチン酸エチル(510 mg, 3.07 mmol)のアセトニトリル(15.3 mL)溶液に、ブロモピルビン酸(615 mg, 3.68 mmol)を加え、加熱還流下で14時間撹拌した。反応液を氷冷し、析出した固体をろ取した。得られた固体をアセトニトリルで洗浄し、6-(エトキシカルボニル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(収量295 mg, 収率41%)を得た。
【０５０８】
工程2
実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに6-(エトキシカルボニル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、また、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-エチル 2-(クロマン-3-イルカルバモイル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。
【０５０９】
工程3
実施例1の工程2と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに(R)-エチル 2-(クロマン-3-イルカルバモイル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 2-((R)-クロマン-3-イルカルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-6-カルボキシレートを得た。
【０５１０】
工程4
氷冷したエチル 2-((R)-クロマン-3-イルカルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-6-カルボキシレート(578 mg, 1.56 mmol)のテトラヒドロフラン(7.8 mL)溶液に、3 mol/Lの水素化ホウ素リチウム-テトラヒドロフラン溶液(2.61 mL, 7.82 mmol)を加え、50℃で4時間撹拌した。氷冷した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水、クロロホルム及びメタノールを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 520 mg, 収率 101%)を得た。
【０５１１】
工程5

氷冷したN-((R)-クロマン-3-イル)6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(165 mg, 0.504 mmol)のジクロロメタン(1.7 mL)溶液に、トリエチルアミン(210 μL, 1.51 mmol)及びメタンスルホニルクロリド(78.2 μL, 1.01 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2-((R)-クロマン-3-イルカルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-6-イル)メチルメタンスルホネート(収量 155 mg, 収率 76%)を得た。

【０５１２】

工程6

フェノール(27.9 mg, 0.296 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(493 μL)溶液に、水素化ナトリウム(60% in oil)(11.8 mg, 0.296 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液に2-((R)-クロマン-3-イルカルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-6-イル)メチルメタンスルホネート(40.0 mg, 0.0986 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(493 μL)溶液を加え、60℃で2時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(フェノキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 25.4 mg, 収率 64%)を得た。

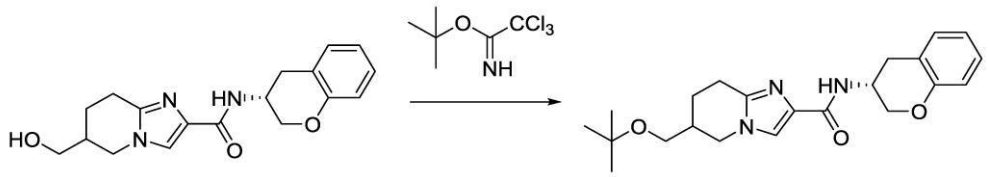
【０５１３】

実施例34

6-(tert-ブトキシメチル)-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５１４】

【化１４４】



【０５１５】

氷冷したN-((R)-クロマン-3-イル)6-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(51.0 mg, 0.156 mmol)のジクロロメタン(779 μL)溶液に、tert-ブチル 2,2,2-トリクロロアセトイミデート(83.6 μL, 0.467 mmol)及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(23.5 μL, 0.187 mmol)を加え、室温で14時間撹拌した。氷冷した反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、クロロホルム及びメタノールを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-(tert-ブトキシメチル)-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 2.7 mg, 収率 4.5%)を得た。

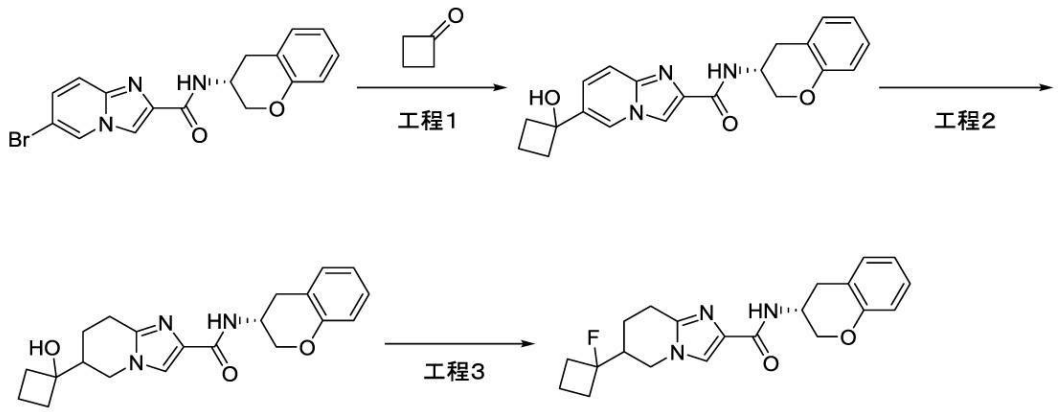
【０５１６】

実施例35

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(1-フルオロシクロブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５１７】

【化１４５】



【０５１８】

工程1

-78℃に冷却した参考例9に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(100 mg, 0.269 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、1.64 mol/L n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(344 μL, 0.564 mmol)を加え、-78℃で20分間撹拌した。反応液にシクロブタノン(41.4 mg, 0.591 mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)を加え、-78℃で1時間撹拌した後、室温で6時間撹拌した。反応液に、飽和塩化ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 26.0 mg, 収率 27%)を得た。

【０５１９】

工程2

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(21.0 mg, 0.0578 mmol)のエタノール(3 mL)溶液に、酸化白金(IV)(4.0 mg)を加え、加圧下(約4気圧)、水素雰囲気下、室温で20時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 18.5 mg, 収率 87%)を粗生成物として得た。

【０５２０】

工程3

氷冷したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(15.0 mg, 0.0408 mmol)のジクロロメタン(1.36 mL)溶液に、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(11 μL, 0.082 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びジクロロメタンを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(1-フルオロシクロブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 9.0 mg, 収率 60%)を得た。

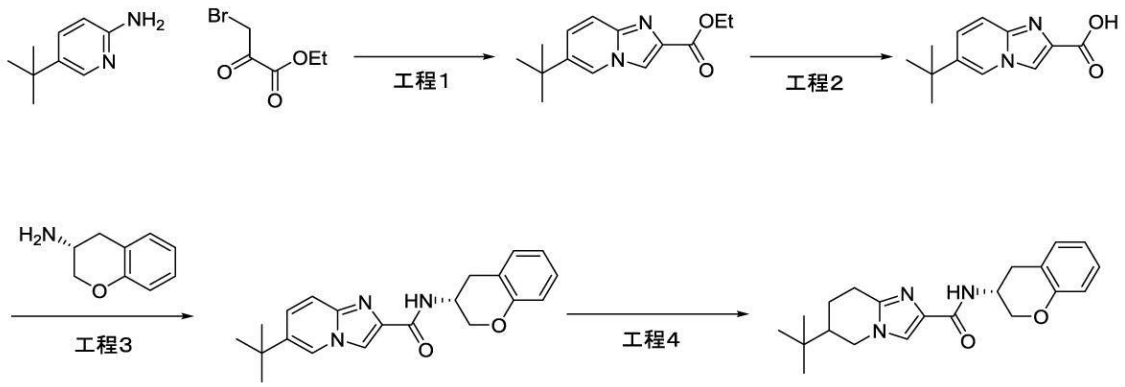
【０５２１】

実施例36

6-(tert-ブチル)-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５２２】

【化１４６】



【０５２３】

工程1

実施例1の工程1と同様の方法で、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの代わりに、5-(tert-ブチル)ピリジン-2-アミンを用いて、エチル 6-(tert-ブチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０５２４】

工程2

実施例1の工程3と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-(tert-ブチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、6-(tert-ブチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を得た。

【０５２５】

工程3

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、6-(tert-ブチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、また、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-6-(tert-ブチル)-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【０５２６】

工程4

実施例1の工程2と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、(R)-6-(tert-ブチル)-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用いて、6-(tert-ブチル)-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

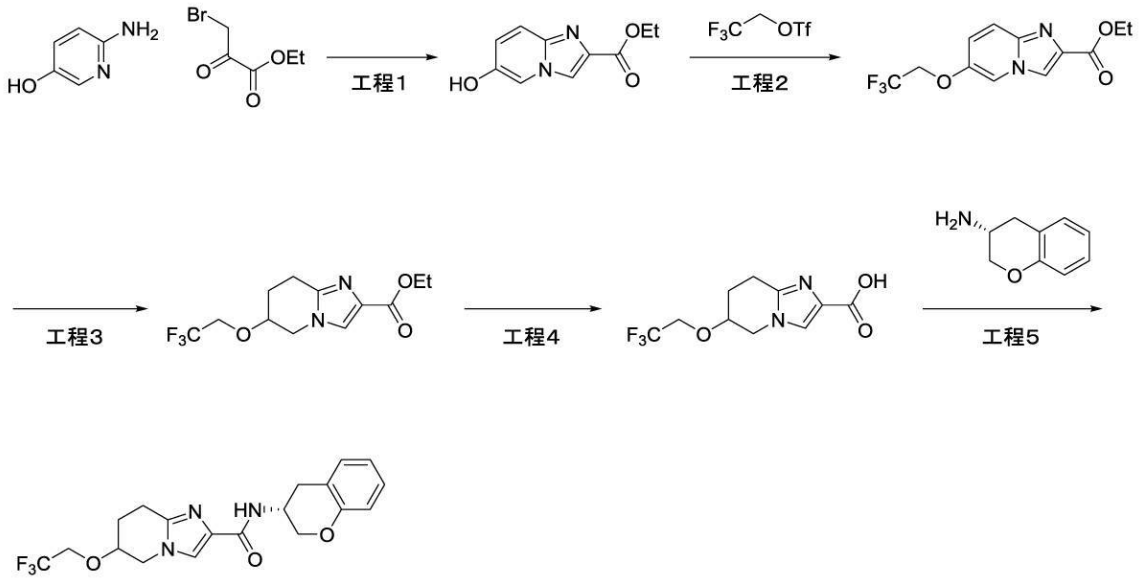
【０５２７】

実施例37

N-((R)-クロマン-3-イル)―6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５２８】

【化１４７】



【０５２９】

工程1

実施例1の工程1と同様の方法で、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの代わりに、6-アミノピリジン-3-オールを用いて、エチル 6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０５３０】

工程2

氷冷したエチル 6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレート(1.38 g, 6.69 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(34 mL)溶液に水素化ナトリウム(60% in oil)(535 mg, 13.4 mmol)を加え、5分間撹拌した後、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(1.93 mL, 13.4 mmol)を加え、80℃で1時間撹拌した。反応液に水、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレート(収量 1.55 g, 収率 80%)を得た。

【０５３１】

工程3

実施例1の工程2と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

【０５３２】

工程4

実施例1の工程3と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を得た。

【０５３３】

工程5

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を用い、また、6-フルオロク

ロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)―6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

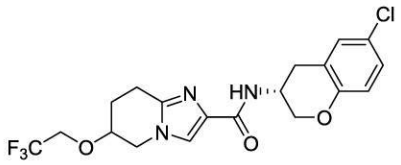
【０５３４】

実施例38

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５３５】

【化１４８】



【０５３６】

実施例37と同様の方法で、工程5の(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

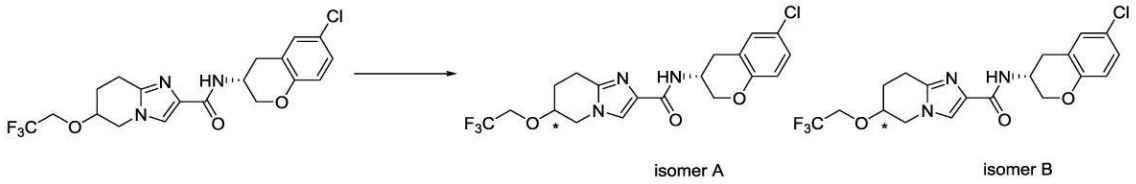
【０５３７】

実施例39

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０５３８】

【化１４９】



【０５３９】

実施例38に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(50.0 mg, 0.125 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：10.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量11.9 mg, 収率 24%)及びisomer B(収量13.3 mg, 収率 27%)を得た。

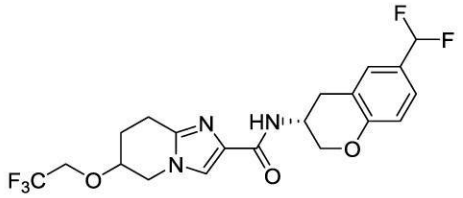
【０５４０】

実施例40

N-((R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５４１】

【化１５０】



【０５４２】

実施例37と同様の方法で、工程5の(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例3に記載の方法で合成した(R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

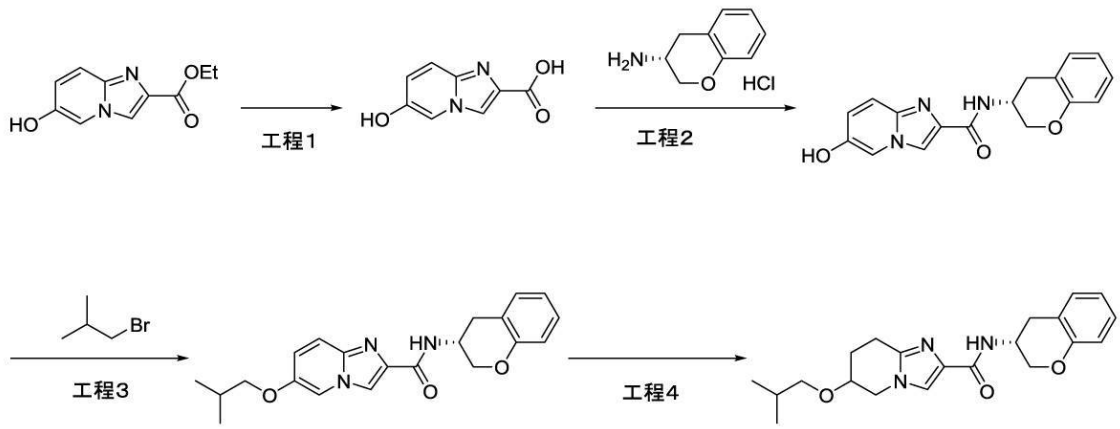
【０５４３】

実施例41

N-((R)-クロマン-3-イル)―6-イソブトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５４４】

【化１５１】



【０５４５】

工程1

実施例1の工程3と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸を10当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【０５４６】

工程2

6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸(10塩化ナトリウム混合物)(2.17 g, 2.85 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(11.9 mL)に、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩(440 mg, 2.37 mmol)、N-メチルモルホリン(783 µL, 7.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(436 mg, 2.84 mmol)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(545 mg, 2.84 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応液に水、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 470 mg, 収率 64%)を得た。

【０５４７】

工程3

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(40.0 mg, 0.129 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.29 mL)溶液に、炭酸セシウム(84.3 mg, 0.259 mmol)及び臭化イソブチル(17 μL, 0.155 mmol)を加え、室温で40時間撹拌した。反応液に水、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-イソブトキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 2.4 mg, 収率 5.1%)を得た。

【０５４８】

工程4

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-イソブトキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(2.4 mg, 0.0066 mmol)のテトラヒドロフラン(130 μL)、エタノール(130 μL)及び酢酸(3 μL)の混合溶液にに、酸化白金(IV)(1.0 mg)を加え、水素雰囲気下(バルーン圧)、室温で3時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)―6-イソブトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 1.0 mg, 収率 41%)を得た。

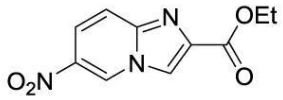
【０５４９】

参考例16

エチル 6-ニトロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの製造

【０５５０】

【化１５２】



【０５５１】

実施例1の工程1と同様の方法で、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの代わりに、5-ニトロピリジン-2-アミンを用いて、エチル 6-ニトロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを得た。

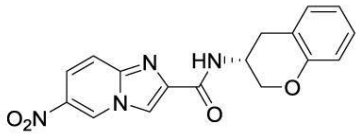
【０５５２】

参考例17

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ニトロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５５３】

【化１５３】



【０５５４】

実施例41の工程1及び工程2と同様の方法で、エチル 6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例16に記載の方法で合成したエチル 6-ニトロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ニトロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

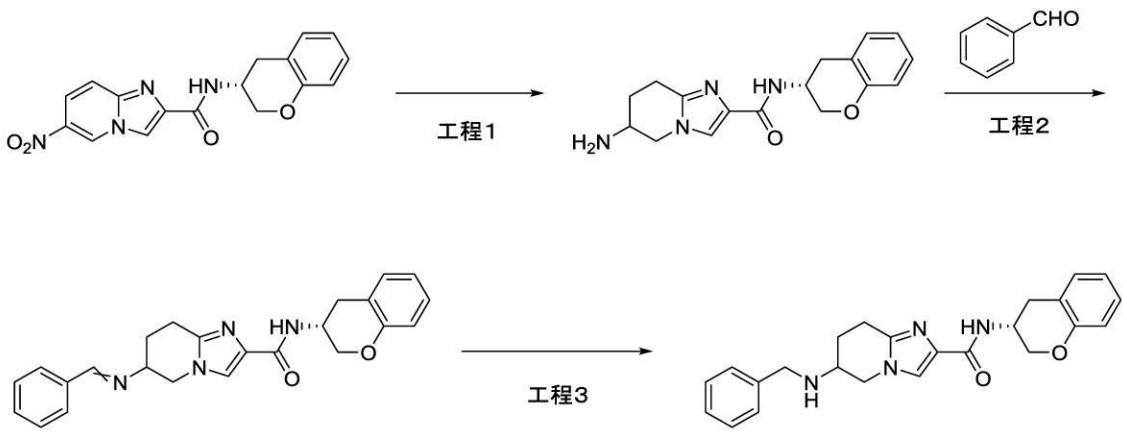
【０５５５】

実施例42

6-(ベンジルアミノ)-N-((R)-クロマン-3-イル)―5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【０５５６】

【化１５４】



【０５５７】

工程1

実施例35の工程2と同様の方法で、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)イミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例17に記載の方法で合成した(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-ニトロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用いて、6-アミノ-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【０５５８】

工程2

6-アミノ-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(45.1 mg, 0.144 mmol)のジクロロメタン(722 μL)溶液に、ベンズアルデヒド(29.4 μL, 0.289 mmol)及びトリエチルアミン(60.3 μL, 0.433 mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液に水、クロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-(ベンジリデンアミノ)-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 10.3 mg, 収率 18%)を得た。

【０５５９】

工程3

氷冷した6-(ベンジリデンアミノ)-N-((R)-クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(10.0 mg, 0.0250 mmol)のメタノール(260 μL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.8 mg, 0.051 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。氷冷した反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-(ベンジルアミノ)-N-((R)-クロマン-3-イル)－5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 4.5 mg, 収率 43%)を得た。

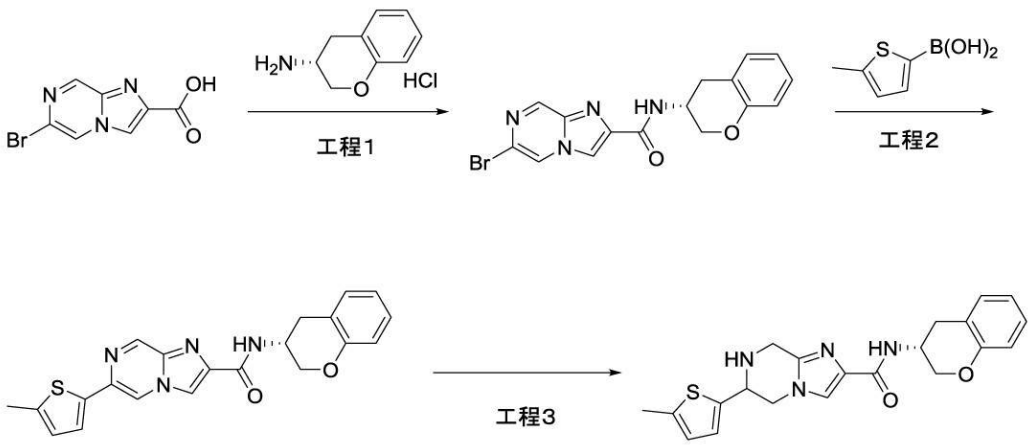
【０５６０】

実施例43

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５６１】

【化１５５】



【０５６２】

工程1

6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸(1.00 g, 4.13 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩(800 mg, 4.31 mmol)、N-メチルモルホリン(1.40 mL, 12.7 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(800 mg, 5.22 mmol)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(1.00 mg, 5.22 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。氷冷した反応液に水を加え、析出した固体をろ取した後、減圧下で乾燥し、(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 1.50 g, 収率 97%)を得た。

【０５６３】

工程2

(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(50.0 mg, 0.134 mmol)、(5-メチルチオフェン-2-イル)ボロン酸(30.0 mg, 0.211 mmol)、炭酸セシウム(90.0 mg, 0.276 mmol)及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(5.0 mg, 0.0071 mmol)の1,4-ジオキサン(1 mL)及び水(0.2 mL)の混合懸濁液を加熱還流下で2時間撹拌した。反応液に水、クロロホルムを加え分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 40.0 mg, 収率 77%)を得た。

【０５６４】

工程3

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(35.0 mg, 0.0896 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)、エタノール(1 mL)及び酢酸(25 μL)の混合溶液に、20%水酸化パラジウム炭素(5.0 mg)を加え、加圧下(約3気圧)、水素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 20.0 mg, 収率 57%)を得た。

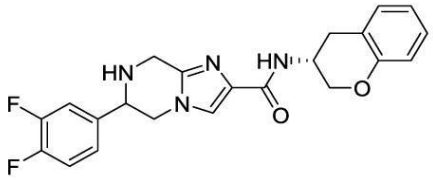
【０５６５】

実施例44

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５６６】

【化１５６】



【０５６７】

実施例43と同様の方法で、工程2の(5-メチルチオフェン-2-イル)ボロン酸の代わりに、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

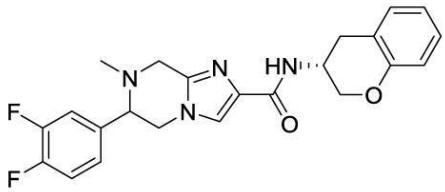
【０５６８】

実施例45

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５６９】

【化１５７】



【０５７０】

実施例44に記載した方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(30.0 mg, 0.0731 mmol)のメタノール(1 mL)溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液(10 μL, 0.123 mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(30.0 mg, 0.142 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 29.0 mg, 収率 94%)を得た。

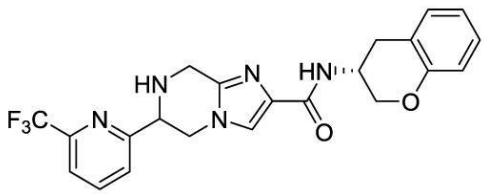
【０５７１】

実施例46

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５７２】

【化１５８】



【０５７３】

実施例43と同様の方法で、工程2の(5-メチルチオフェン-2-イル)ボロン酸の代わりに、(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ボロン酸を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピ

ラジン-2-カルボキサミドを得た。

【０５７４】

実施例47

N-((R)-クロマン-3-イル)-7-メチル-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５７５】

【化１５９】



【０５７６】

実施例45と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例46に記載の方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-7-メチル-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

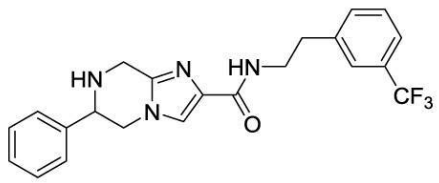
【０５７７】

実施例48

6-フェニル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５７８】

【化１６０】



【０５７９】

実施例43と同様の方法で、工程1の(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタンアミンを用い、工程2の(5-メチルチオフェン-2-イル)ボロン酸の代わりに、フェニルボロン酸を用いて、6-フェニル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

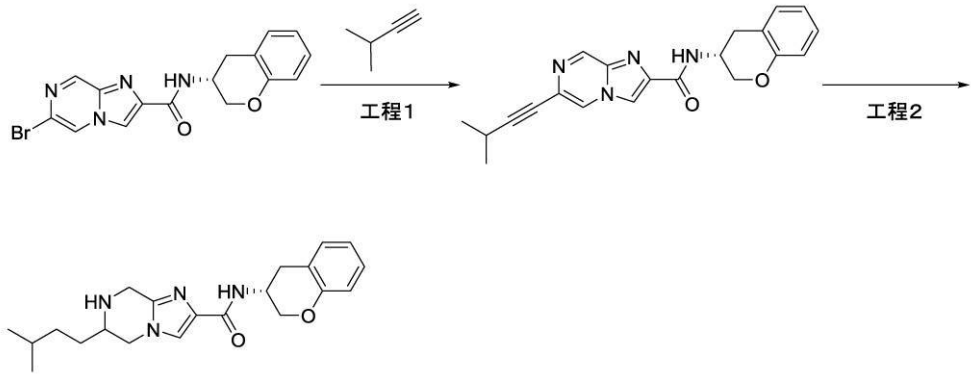
【０５８０】

実施例49

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５８１】

【化１６１】



【０５８２】

工程1

実施例43の工程2に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(50.0 mg, 0.134 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、3-メチル-1-ブチン(0.10 mL, 0.98 mmol)、トリエチルアミン(0.10 mL, 0.72 mmol)、ヨウ化銅(I)(3.0 mg, 0.016 mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドを加え、加熱還流下で2時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-(3-メチル-1-ブチン-1-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 45.0 mg, 収率 93%)を得た。

【０５８３】

工程2

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-(3-メチル-1-ブチン-1-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(45.0 mg, 0.125 mmol)のエタノール(2.0 mL)及びテトラヒドロフラン(2.0 mL)の混合溶液に、酢酸(20 μL, 0.350 mmol)及び20%水酸化パラジウム炭素(5.0 mg)を加え、水素雰囲気下(バルーン圧)、室温で18時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 45.0 mg, 収率 98%)を得た。

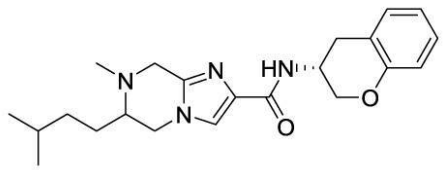
【０５８４】

実施例50

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-イソペンチル-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５８５】

【化１６２】



【０５８６】

実施例45と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例49に記載の方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-イソペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6

-イソペンチル-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

【０５８７】

実施例51

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(2-シクロペンチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５８８】

【化１６３】



【０５８９】

実施例49と同様の方法で、工程1の3-メチル-1-ブチンの代わりに、エチニルシクロペンタンを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(2-シクロペンチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

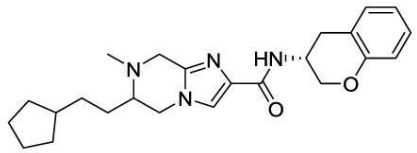
【０５９０】

実施例52

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(2-シクロペンチルエチル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５９１】

【化１６４】



【０５９２】

実施例45と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例51に記載の方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-(2-シクロペンチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(2-シクロペンチルエチル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

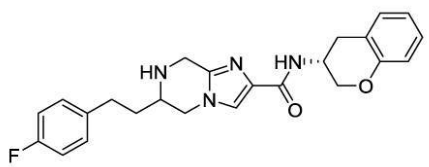
【０５９３】

実施例53

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(4-フルオロフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５９４】

【化１６５】



【０５９５】

実施例49と同様の方法で、工程1の3-メチル-1-ブチンの代わりに、1-エチニル-4-フル

オロベンゼンを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(4-フルオロフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

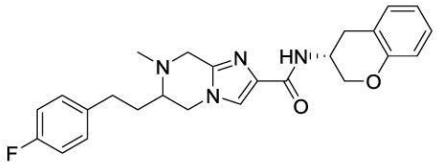
【０５９６】

実施例54

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(4-フルオロフェネチル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０５９７】

【化１６６】



【０５９８】

実施例45と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例53に記載の方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-(4-フルオロフェネチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(4-フルオロフェネチル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

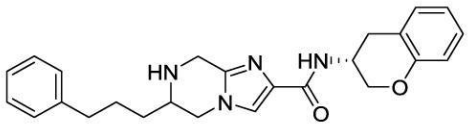
【０５９９】

実施例55

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(3-フェニルプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０６００】

【化１６７】



【０６０１】

実施例49と同様の方法で、工程1の3-メチル-1-ブチンの代わりに、(2-プロピン-1-イル)ベンゼンを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(3-フェニルプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

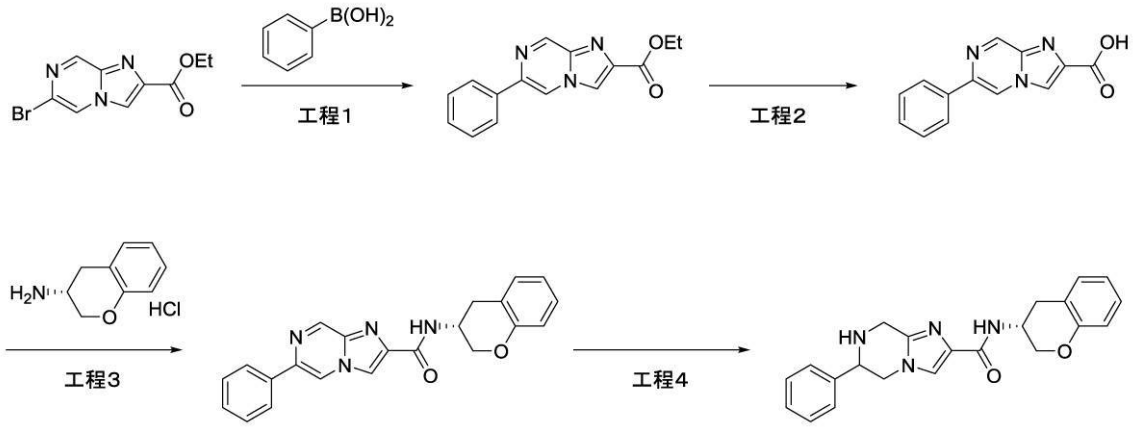
【０６０２】

実施例56

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０６０３】

【化１６８】



【０６０４】

工程1

エチル 6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレート(300 mg, 1.11 mmol)、フェニルボロン酸(271 mg, 0.222 mmol)、炭酸セシウム(724 mg, 2.22 mmol)及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(39.3 mg, 0.0555 mmol)の1,4-ジオキサン(11.1 mL)及び水(1.1 mL)の混合懸濁液を100℃で10時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレート(収量 296 mg, 収率 100%)を得た。

【０６０５】

工程2

6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレート(297 mg, 1.11 mmol)のエタノール(5.6 mL)溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(556 μL, 2.22 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に2 mol/L塩酸(1.11 mL, 2.22 mmol)を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にトルエンを加え、減圧下で溶媒を留去する操作を3回繰り返し、6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸(収量 384 mg, 収率 100%)を2当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【０６０６】

工程3

6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸(2塩化ナトリウム混合物)(30.0 mg, 0.125 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)懸濁液に、HATU(59.6 mg, 0.157 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(90 μL, 0.53 mmol)及び(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩(23.3 mg, 0.126 mmol)を加え、室温で14時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 40.4 mg, 収率 87%)を得た。

【０６０７】

工程4

(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(40.0 mg, 0.108 mmol)のテトラヒドロフラン(1.44 mL)、エタノール(2.16 mL)及び酢酸(108 μL)の混合溶液に、20%水酸化パラジウム炭素(16.0 mg)を加え、加圧下(約3気圧)、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テ

トラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 27.7 mg, 収率 69%)を得た。

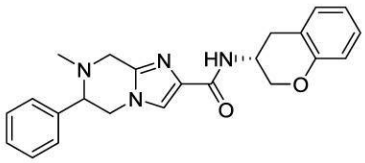
【０６０８】

実施例57

N-((R)-クロマン-3-イル)-7-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０６０９】

【化１６９】



【０６１０】

実施例45と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例56に記載の方法で合成したN-((R)-クロマン-3-イル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-7-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

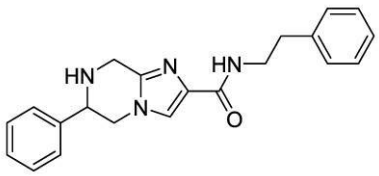
【０６１１】

参考例18

N-フェネチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０６１２】

【化１７０】



【０６１３】

実施例56と同様の方法で、工程3の(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、2-フェニルエタンアミンを用いて、N-フェネチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

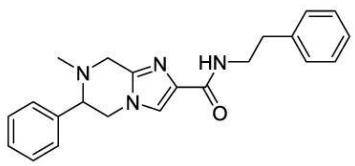
【０６１４】

実施例58

7-メチル-N-フェネチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０６１５】

【化１７１】



【０６１６】

実施例45と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-

5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例18に記載の方法で合成したN-フェネチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを用いて、7-メチル-N-フェネチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

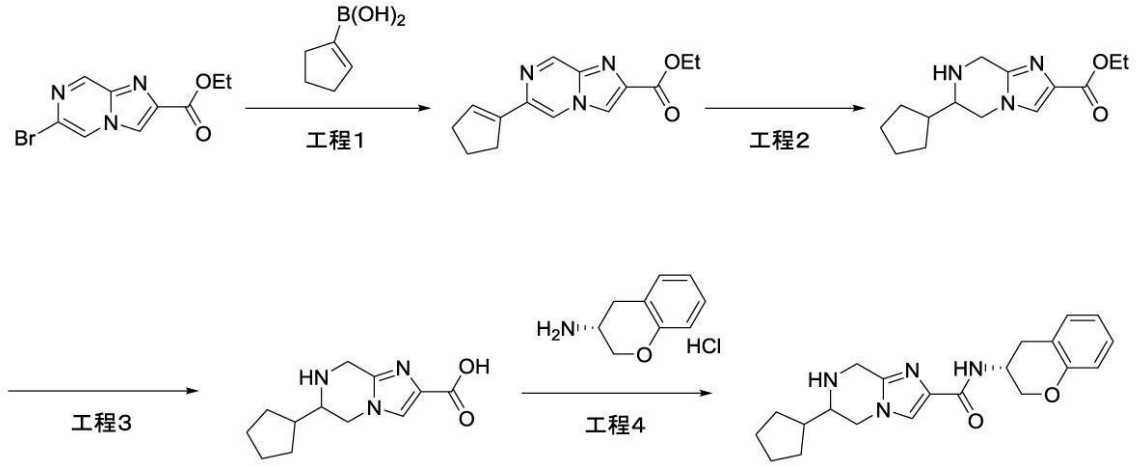
【０６１７】

実施例59

N-((R)-クロマン-3-イル)-6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【０６１８】

【化１７２】



【０６１９】

工程1

実施例56の工程1と同様の方法で、フェニルボロン酸の代わりに、1-シクロペンテニルボロン酸を用いて、エチル 6-(1-シクロペンテン-1-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。

【０６２０】

工程2

実施例56の工程4と同様の方法で、(R)-N-(クロマン-3-イル)-6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、エチル 6-(1-シクロペンテン-1-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。

【０６２１】

工程3

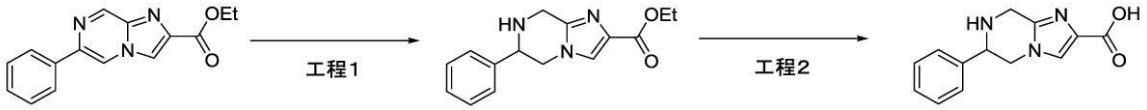
実施例56の工程2と同様の方法で、6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、6-シクロペンチルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸を10当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【０６２２】

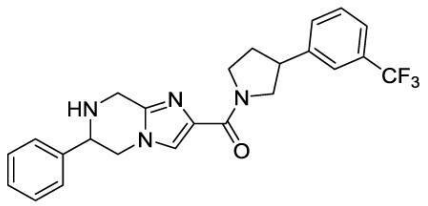
工程4

6-シクロペンチルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸(10塩化ナトリウム混合物)(80.0 g, 0.0976 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.49 mL)に、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩(19.9 mg, 0.107 mmol)、N-メチルモルホリン(32.2 μL, 0.293 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(17.9 mg, 0.117 mmol)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(22.5 mg, 0.117 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取した後、減圧下で乾燥し、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 14.0 mg, 収率 39%)を得た。

【０６２３】
参考例19
6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸の製造
【０６２４】
【化１７３】

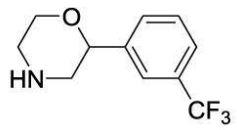


【０６２５】
工程1
実施例59の工程2と同様の方法で、エチル 6-(1-シクロペンテン-1-イル)イミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、実施例56の工程1に記載した方法で製造したエチル 6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。
【０６２６】
工程2
実施例59の工程3と同様の方法で、エチル 6-シクロペンチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸を2当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。
【０６２７】
実施例60
(6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-イル)(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンの製造
【０６２８】
【化１７４】



【０６２９】
実施例59の工程4と同様の方法で、6-シクロペンチルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例19に記載の方法で製造した6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸を用い、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジンを用いて、6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-イル)(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンを得た。
【０６３０】
参考例20
2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリンの製造
【０６３１】

【化１７５】



参考例15と同様の方法で、工程1の1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いて、2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリンを得た。

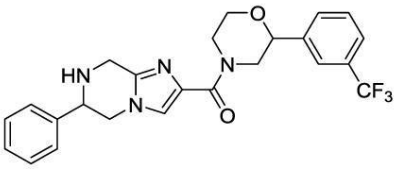
【０６３２】

実施例61

(6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-イル)(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノンの製造

【０６３３】

【化１７６】



【０６３４】

実施例60と同様の方法で、3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジンの代わりに、参考例20に記載の方法で合成した2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリンを用いて、(6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-イル)(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリノ)メタノンを得た。

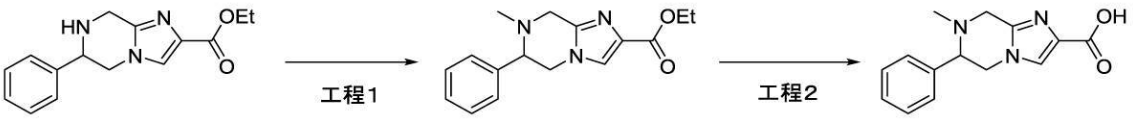
【０６３５】

参考例21

7-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸の製造

【０６３６】

【化１７７】



【０６３７】

工程1

実施例45と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例19の工程1に記載の方法で合成したエチル 6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 7-フェニル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。

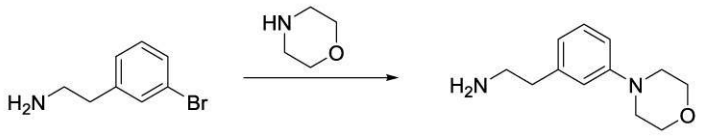
【０６３８】

工程2

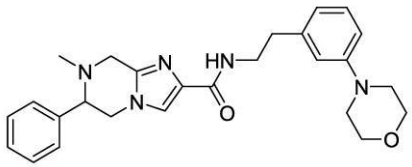
参考例19の工程2と同様の方法で、エチル 6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 7-フェニル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、7-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸を得た。

【０６３９】

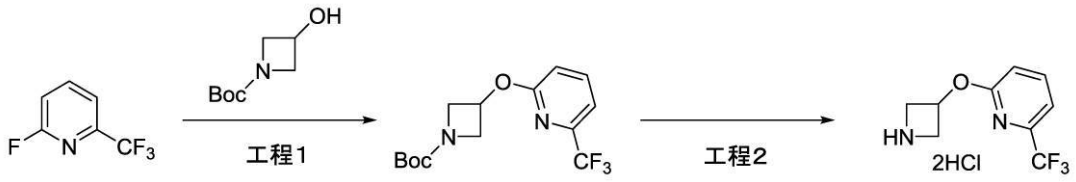
参考例22
2-(3-モルホリノフェニル)エタンアミンの製造
【０６４０】
【化１７８】



【０６４１】
2-(3-ブロモフェニル)エタンアミン(100 mg, 0.500 mmol)の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液に、モルホリン(174 μL, 2.00 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(29.0 mg, 0.0501 mmol)、ナトリウム t-ブトキシド(96.0 mg, 0.999 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(23.0 mg, 0.0251 mmol)を加え、100℃で4時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(3-モルホリノフェニル)エタンアミン(収量 34.6 mg, 収率 34%)を得た。
【０６４２】
実施例62
7-メチル-N-(3-モルホリノフェネチル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造
【０６４３】
【化１７９】



【０６４４】
実施例56の工程3と同様の方法で、6-フェニルイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例21に記載の方法で合成した7-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボン酸を用い、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例22に記載の方法で合成した2-(3-モルホリノフェニル)エタンアミンを用いて、7-メチル-N-(3-モルホリノフェネチル)-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。
【０６４５】
参考例23
2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン二塩酸塩の製造
【０６４６】
【化１８０】



【０６４７】
工程1
氷冷したtert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(218 mg, 1.26 m

mol)のN-メチルピロリドン(2.5 mL)溶液に、カリウム t-ブトキシド(212 mg, 1.89 mmol)及び2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(150 μL, 1.26 mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 3-((6-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(収量 352 mg, 収率 88%)を得た。

【０６４８】

工程2

tert-ブチル 3-((6-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(350 mg, 1.10 mmol)の1,4-ジオキサン(8 mL)溶液に、4 mol/Lの塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(8.25 mL, 33.0 mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン二塩酸塩(収量 332 mg)を粗生成物として得た。

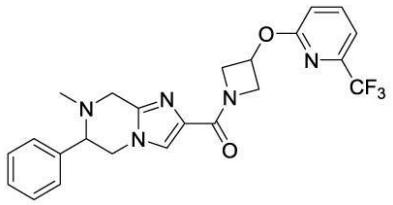
【０６４９】

実施例63

(7-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-イル)(3-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メタノンの製造

【０６５０】

【化１８１】



【０６５１】

実施例62と同様の方法で、2-(3-モルホリノフェニル)エタンアミンの代わりに、参考例23に記載の方法で合成した2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン二塩酸塩を用いて、(7-メチル-6-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-2-イル)(3-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メタノンを得た。

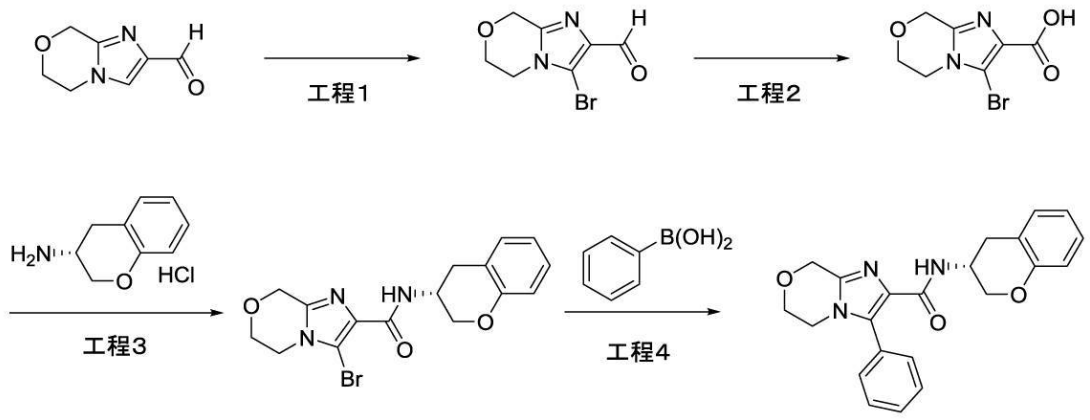
【０６５２】

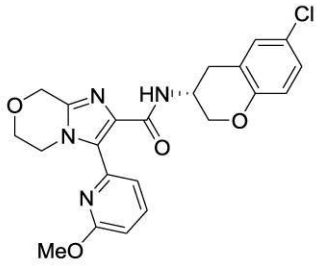
実施例64

(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０６５３】

【化１８２】



【０６５４】
工程1
5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルバルデヒド(20.0 mg, 0.131 mmol)のジクロロメタン(1.3 mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(25.7 mg, 0.145 mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルバルデヒド(収量 20.8 mg, 収率 69%)を得た。
【０６５５】
工程2
3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルバルデヒド(20.0 mg, 0.0866 mmol)のtert-ブタノール(1.7 mL)及び水(0.87 mL)の混合溶液に、2-メチル-2-ブテン(92 μL, 0.87 mmol)、リン酸二水素ナトリウム(67.5 mg, 0.433 mmol)及び1.2 mol/L亜塩素酸ナトリウム水溶液(220 μL, 0.260 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和食塩水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボン酸(収量 11.2 mg, 収率 52%)を得た。
【０６５６】
工程3
実施例16の工程1と同様の方法で、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボン酸を用いて、(R)-3-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０６５７】
工程4
実施例16の工程3と同様の方法で、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、(R)-3-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドを用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０６５８】
実施例65
(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０６５９】
【化１８３】


【０６６０】
実施例64と同様の方法で、工程3の(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用い、工程4のフェニルボロン酸の代わりに6-メトキシピリジン-2-ボロン酸を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-

イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

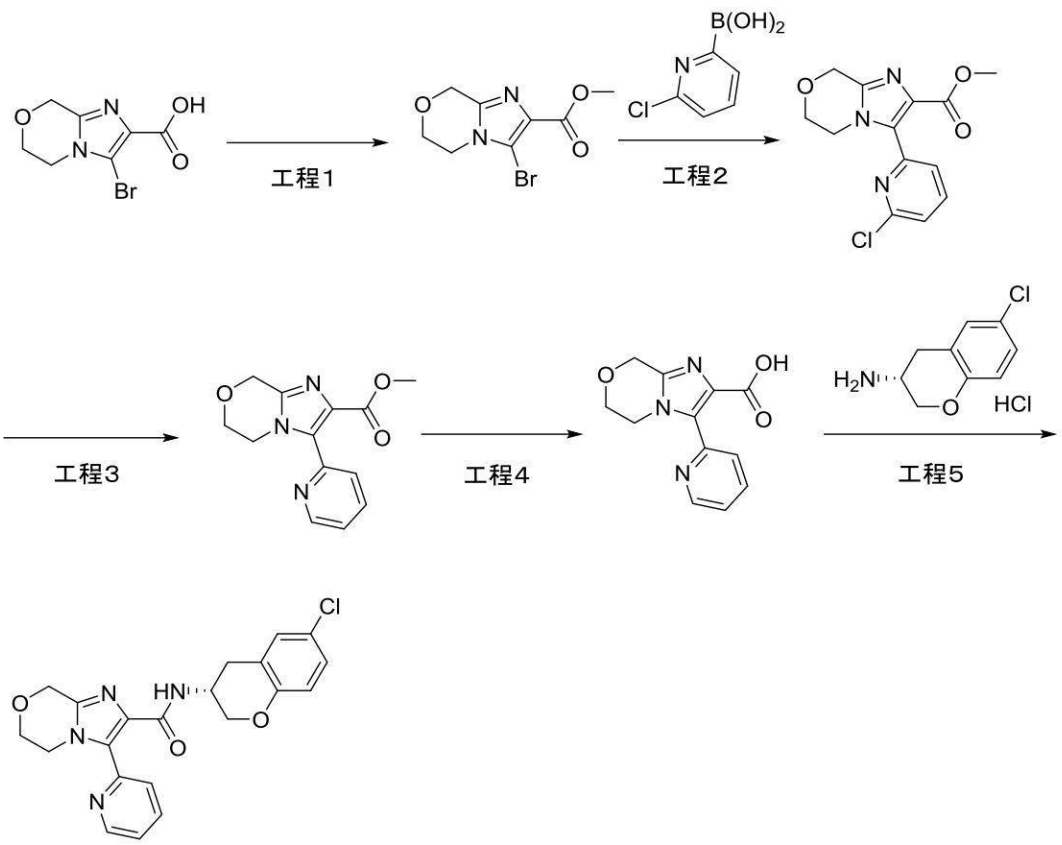
【０６６１】

実施例66

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０６６２】

【化１８４】



【０６６３】

工程1

実施例64の工程2に記載の方法で合成した3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボン酸(50.0 mg, 0.202 mmol)のトルエン(2.0 mL)懸濁液に、メタノール(0.3 mL)及び(トリメチルシリル)ジアゾメタン(0.4 mL, 0.2 mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキシレート(収量 37.0 mg, 収率 70%)を得た。

【０６６４】

工程2から工程5

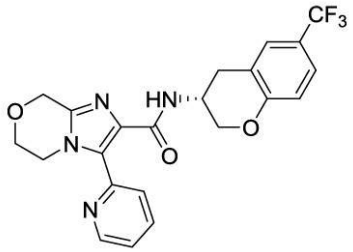
実施例18の工程1から工程4と同様の方法で、工程1のエチル 3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりにメチル 3-ブロモ-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

【０６６５】

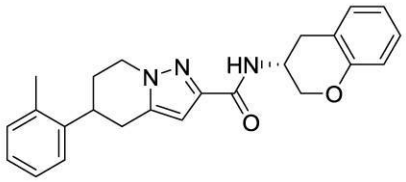
実施例67合成

(R)-3-(ピリジン-2-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０６６６】
【化１８５】

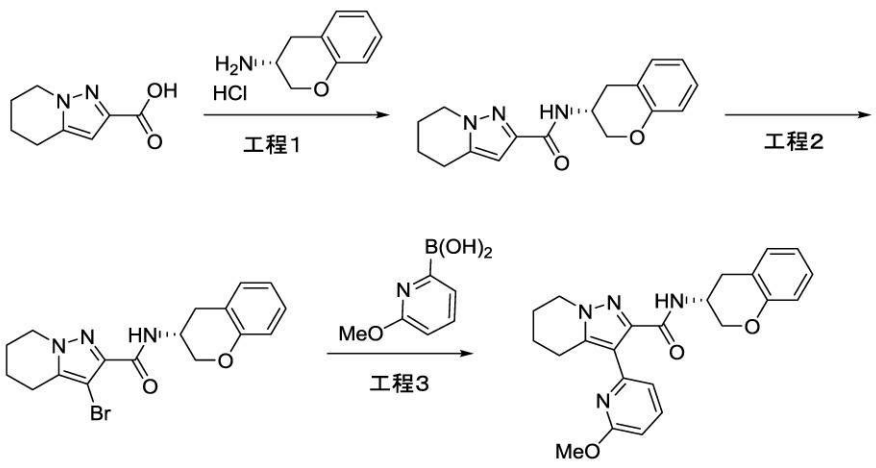


【０６６７】
実施例18の工程4と同様の方法で、3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに実施例66の工程4に記載の方法で合成した3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例43に記載の方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-3-(ピリジン-2-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０６６８】
実施例68
N-((R)-クロマン-3-イル)-5-(o-トルイル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造
【０６６９】
【化１８６】



【０６７０】
実施例32と同様の方法で、工程1のエチル 6-ブロモイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-ブロモピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキシレートを用い、工程1の(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに、o-トルイルボロン酸を用い、工程4の2-(2,4-ジフルオロフェニル)モルホリンの代わりに、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-5-(o-トルイル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。
【０６７１】
実施例69
(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミドの製造
【０６７２】

【化１８７】



【０６７３】

工程1

実施例16の工程1と同様の方法で、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボン酸を用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【０６７４】

工程2

(R)-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミド(163 mg, 0.548 mmol)のジクロロメタン(5.5 mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(107 mg, 0.603 mmol)を加え、室温で72時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-3-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミド(収量 192 mg, 収率 93%)を得た。

【０６７５】

工程3

実施例16の工程3と同様の方法で、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、(R)-3-ブロモ-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミドを用い、フェニルボロン酸の代わりに、(6-メトキシピリジン-2-イル)ボロン酸を用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

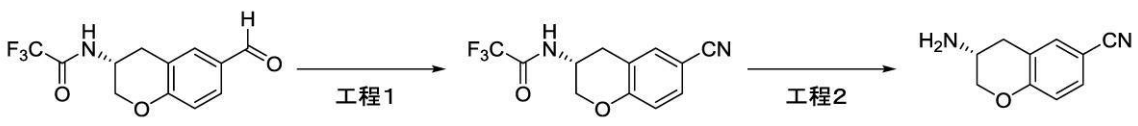
【０６７６】

参考例24

(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの製造

【０６７７】

【化１８８】



【０６７８】

工程1

参考例3の工程2に記載した方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ホルミルクロマン-3-イル)アセトアミド(1.43 g, 5.23 mmol)のアセトニトリル(52.3 mL)溶液に、ア

ジ化ナトリウム(524 mg, 8.06 mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸(1.61 mL, 18.3mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(収量 1.40 g, 収率 99%)を得た。

【０６７９】

工程2

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(1.40 g, 5.18 mmol)のクロロホルム(13 mL)溶液に、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(13.0 mL, 51.8 mmol)を加え、室温で13時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリル(収量 505 mg, 収率 56%)を得た。

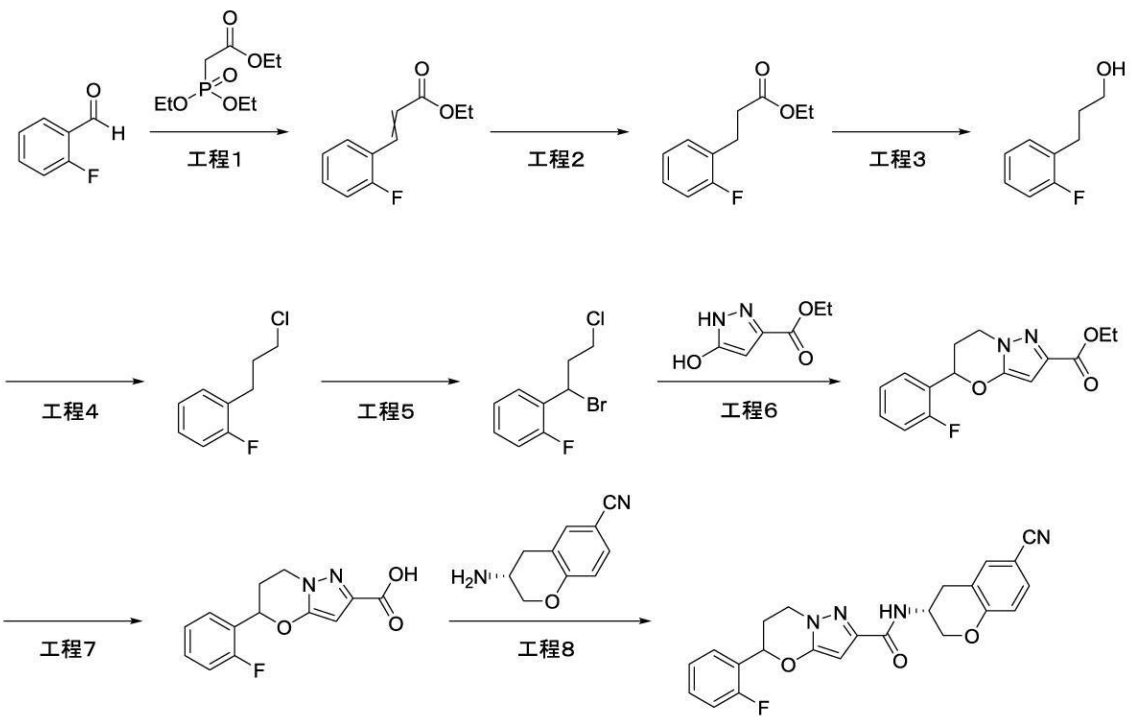
【０６８０】

実施例70

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０６８１】

【化１８９】



【０６８２】

工程1

2-フルオロベンズアルデヒド(2.00 g, 16.1 mmol)のクロロホルム(32.2 mL)溶液に、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(3.03 mL, 24.2 mmol)及びジエチルホスホノ酢酸エチル(3.52 mL, 17.7 mmol)を加え、50℃で4時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 3-(2-フルオロフェニル)アクリレート(収量 2.98 g, 収率 95%)を得た。

【０６８３】

工程2

エチル 3-(2-フルオロフェニル)アクリレート(2.98 g, 15.3 mmol)のエタノール(76.7 mL)溶液に、20%水酸化パラジウム炭素(539 mg)を加え、加圧下(約3気圧)、水素雰囲気

下、50℃で3時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、エチル 3-(2-フルオロフェニル)プロパノエート(収量 2.79 g, 収率 93%)を得た。

【０６８４】

工程3

エチル 3-(2-フルオロフェニル)プロパノエート(2.79 g, 14.2 mmol)のテトラヒドロフラン(71.1 mL)溶液に、水素化ホウ素リチウム(774 mg, 35.5 mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-オール(収量 2.17 g, 収率 99%)を得た。

【０６８５】

工程4

シアヌル酸クロリド(2.86 g, 15.5 mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.3 mL)溶液に、3-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-オール(2.17 g, 14.1 mmol)のジクロロメタン(70.4 mL)溶液を加え、室温で13時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼン(収量 2.00 g, 収率 82%)を得た。

【０６８６】

工程5

1-(3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼン(2.00 g, 11.6 mmol)の四塩化炭素(39 mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(2.27 g, 12.7 mmol)及び2,2’-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(168 μL, 1.16 mmol)を加え、90℃で2時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(1-ブロモ-3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼン(収量 2.36 g, 収率 81%)を得た。

【０６８７】

工程6

1-(1-ブロモ-3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼン(2.36 g, 9.38 mmol)のアセトニトリル(31.3 mL)溶液に、エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.47 g, 9.38 mmol)及び炭酸カリウム(3.89 g, 28.1 mmol)を加えて、100℃で15時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレート(収量 2.30 g, 収率 84%)を得た。

【０６８８】

工程7

エチル 5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレート(2.30 g, 7.92 mmol)のエタノール(15.8 mL)溶液に、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(7.92 mL, 31.7 mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。残留物に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸(収量 1.80 g, 収率 87%)を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【０６８９】

工程8

5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸(4塩化ナトリウム混合物)(36.1 mg, 0.138 mmol)のジクロロメタン(1.2 mL)懸濁液に、HATU(48.0 mg, 0.126 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(99 μL, 0.57 mmol)及び(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリル(20.0 mg, 0.115 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-

シアノクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(収量 47.9 mg, 収率 100%)を得た。

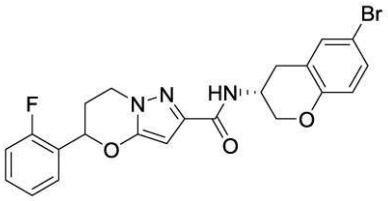
【０６９０】

実施例71

N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０６９１】

【化１９０】



【０６９２】

実施例70と同様の方法で、工程8の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例2に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

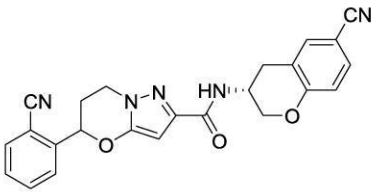
【０６９３】

実施例72

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-シアノフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０６９４】

【化１９１】



【０６９５】

実施例70と同様の方法で、工程1の2-フルオロベンズアルデヒドの代わりに、2-ホルミルベンゾニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-シアノフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

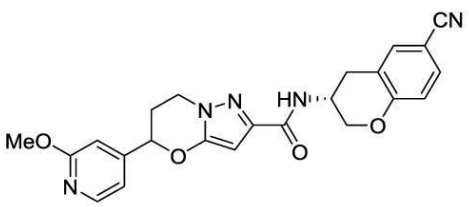
【０６９６】

実施例73

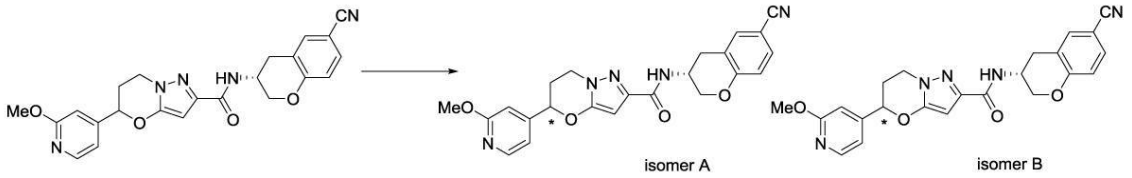
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０６９７】

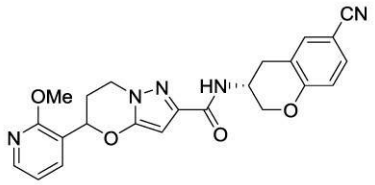
【化１９２】



【０６９８】
実施例70と同様の方法で、工程1の2-フルオロベンズアルデヒドの代わりに、2-メトキシイソニコチンアルデヒドを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０６９９】
実施例74
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離
【０７００】
【化１９３】

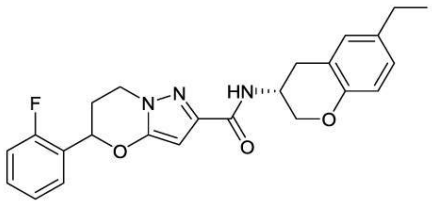


【０７０１】
実施例73に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(32.0 mg, 0.0742 mmol)をエタノール(1.9 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量8.3 mg, 収率 26%)及びisomer B(収量10.6 mg, 収率 33%)を得た。
【０７０２】
実施例75
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７０３】
【化１９４】



【０７０４】
実施例70と同様の方法で、工程1の2-フルオロベンズアルデヒドの代わりに、2-メトキシニコチンアルデヒドを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７０５】
実施例76
N-((R)-6-エチルクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７０６】

【化１９５】



【０７０７】

実施例70と同様の方法で、工程8の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例5に記載の方法で合成した(R)-6-エチルクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-エチルクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

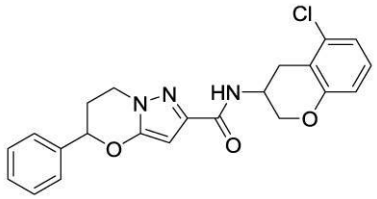
【０７０８】

実施例77

N-(5-クロロクロマン-3-イル)-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７０９】

【化１９６】



【０７１０】

実施例70の工程6から工程8と同様の方法で、工程6の1-(1-ブロモ-3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼンの代わりに、(1-ブロモ-3-クロロプロピル)ベンゼンを用い、工程8の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例4に記載の方法で合成した5-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-(5-クロロクロマン-3-イル)-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

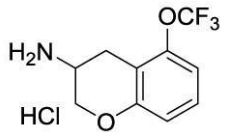
【０７１１】

参考例25

5-(トリフルオロメトキシ)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【０７１２】

【化１９７】



【０７１３】

参考例4と同様の方法で、工程1の2-クロロ-6-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドの代わりに、2-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用いて、5-(トリフルオロメトキシ)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

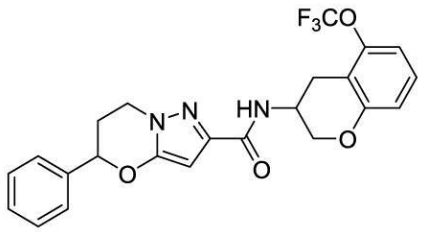
【０７１４】

実施例78

5-フェニル-N-(5-(トリフルオロメトキシ)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７１５】

【化１９８】



【０７１６】

実施例77と同様の方法で、5-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例25に記載の方法で合成した5-(トリフルオロメトキシ)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-フェニル-N-(5-(トリフルオロメトキシ)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

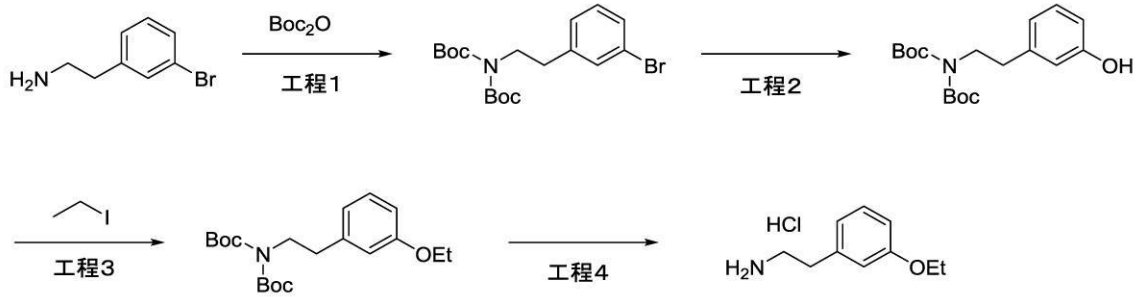
【０７１７】

参考例26

2-(3-エトキシフェニル)エタンアミン塩酸塩の製造

【０７１８】

【化１９９】



【０７１９】

工程1

2-(3-ブロモフェニル)エタンアミン(2.93 g, 14.6 mmol)のアセトニトリル(50 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(8.4 mL, 37 mL)、トリエチルアミン(8.15 mL, 58.6 mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(90.0 mg, 0.737 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル N-(2-(3-ブロモフェニル)エチル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カーバメイト(収量 4.90 g, 収率 84%)を得た。

【０７２０】

工程2

tert-ブチル N-(2-(3-ブロモフェニル)エチル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カーバメイト(1.50 g, 3.75 mmol)の1,4-ジオキサン(6 mL)及び水(3 mL)の混合溶液に、水酸化カリウム(360 mg, 6.42 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2’,4’,6’-トリイソプロピルビフェニル(127 mg, 0.299 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(137 mg, 0.150 mmol)を加え、100℃で16時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)カーバメイト(収量 467 mg, 収率 37%)を得た。

【０７２１】

工程3

tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)カーバ

メイト(96.0 mg, 0.285 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に、ヨードエタン(35 μL, 0.44 mmol)及び炭酸カリウム(78.0 mg, 0.564 mmol)を加え、室温で6時間撹拌後、70℃で16時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(3-エトキシフェニル)エチル)カーバメイト(収量 33.0 mg, 収率 32%)を得た。

【０７２２】

工程4

氷冷したtert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(3-エトキシフェニル)エチル)カーバメイト(33.0 mg, 0.0903 mmol)のジクロロメタン(500 μL)溶液に、4 mol/L塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(500 μL, 2 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、2-(3-エトキシフェニル)エタンアミン塩酸塩(収量 17.5 mg, 収率 96%)を得た。

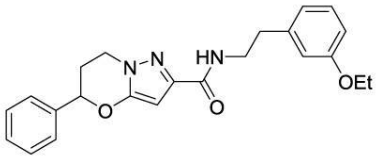
【０７２３】

実施例79

N-(3-エトキシフェネチル)-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７２４】

【化２００】



【０７２５】

実施例77と同様の方法で、5-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例26に記載の方法で合成した2-(3-エトキシフェニル)エタンアミン塩酸塩を用いて、N-(3-エトキシフェネチル)-5-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

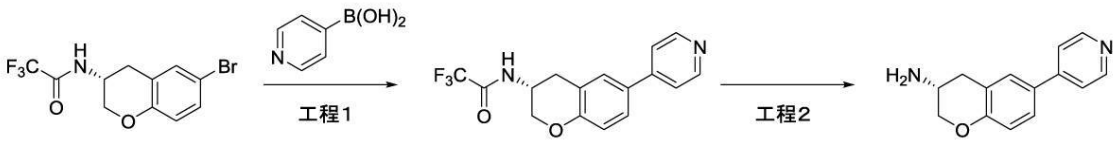
【０７２６】

参考例27

(R)-6-(ピリジン-4-イル)クロマン-3-アミンの製造

【０７２７】

【化２０１】



【０７２８】

工程1

参考例3の工程1と同様の方法で、カリウム ビニルトリフルオロボラートの代わりに、ピリジン-4-イルボロン酸を用いて、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(ピリジン-4-イル)クロマン-3-イル)アセトアミドを得た。

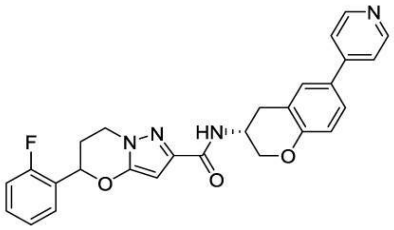
【０７２９】

工程2

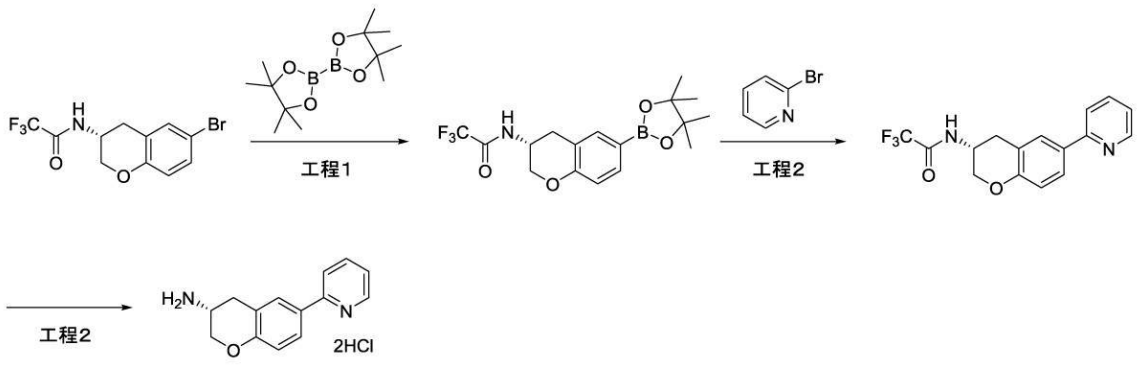
参考例24の工程2と同様の方法で、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(ピリジン-4-イル)クロマン-3-イル)アセトアミドを用いて、(R)-6-(ピリジン-4-イル)クロマン-3-アミンを得た。

【０７３０】

実施例80
5-(2-フルオロフェニル)-N-((R)-6-(ピリジン-4-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７３１】
【化２０２】



【０７３２】
実施例70と同様の方法で、工程8の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例27に記載の方法で合成した(R)-6-(ピリジン-4-イル)クロマン-3-アミンを用いて、5-(2-フルオロフェニル)-N-((R)-6-(ピリジン-4-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７３３】
参考例28
(R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩の製造
【０７３４】
【化２０３】



【０７３５】
工程1
参考例2の工程1に記載の方法で合成した(R)-N-(6-ブロモクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミド(500 mg, 1.54 mmol)の1,4-ジオキサン(10 mL)溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(800 mg, 3.15 mmol)、酢酸カリウム(300 mg, 7.87 mmol)及び［1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン］ジクロロパラジウム(II)(100 mg, 0.14 mmol)を加え、90℃で15時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 570 mg, 収率100%)を得た。
【０７３６】
工程2
(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-（6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-3-イル)アセトアミド(200 mg, 0.539 mmol)、2-ブロモピリジン（130 mg, 0.823 mmol)、炭酸セシウム（350 mg, 1.07 mmol)及びビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム（II)(38.0 mg, 0.0537 mm

ol)の1,4-ジオキサン（2.5 mL)及び水（0.5 mL)の混合懸濁液を100℃で5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、（R)-2,2,2-トリフルオロ-N-（6-（ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)アセトアミド（収量 82.0 mg, 収率 47%)を得た。

【０７３７】

工程3

参考例1の工程3と同様の方法で、（R)-N-（6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、（R)-2,2,2-トリフルオロ-N-（6-（ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)アセトアミドを用いて、（R)-6-（ピリジン-2-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を得た。

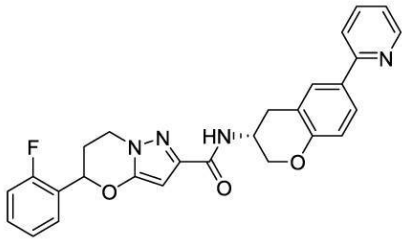
【０７３８】

実施例81

5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)-6-（ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７３９】

【化２０４】



【０７４０】

実施例70と同様の方法で、工程8の（R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例28に記載の方法で合成した（R)-6-（ピリジン-2-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を用いて、5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)-6-（ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

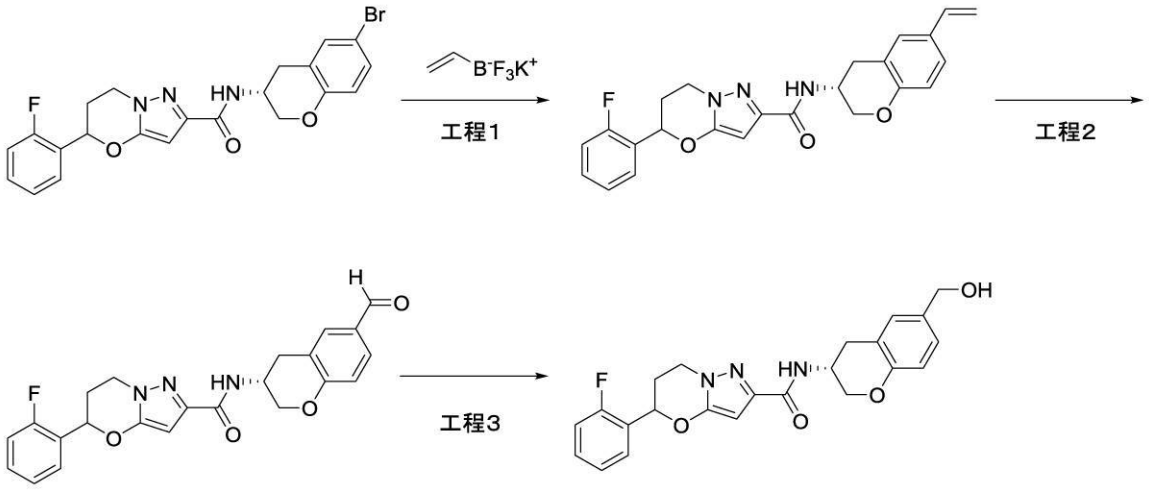
【０７４１】

実施例82

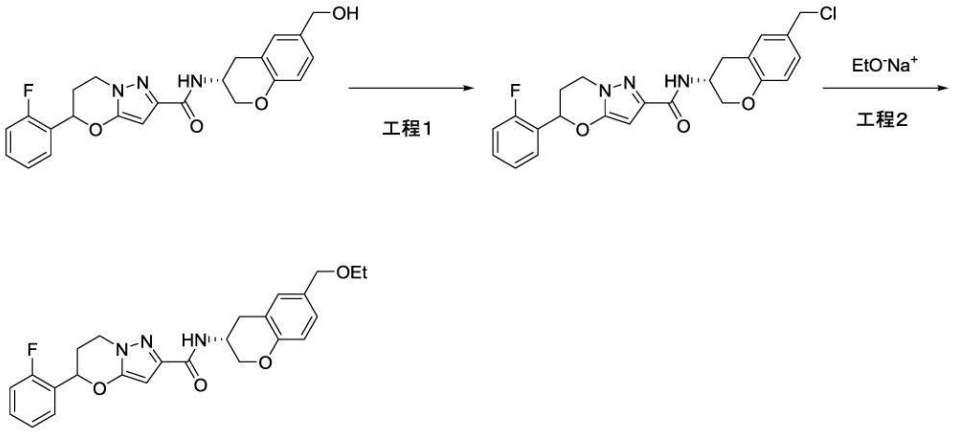
5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)-6-（ヒドロキシメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７４２】

【化２０５】



【０７４３】
工程1
参考例3の工程1と同様の方法で、（R)-N-（6-ブロモクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、実施例71に記載の方法で合成したN-（（R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを用いて、5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)6-ビニルクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７４４】
工程2
参考例3の工程2と同様の方法で、（R)-2,2,2-トリフルオロ-N-（6-ビニルクロマン-3-イル)アセトアミドの代わりに、5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)6-ビニルクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを用いて、5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)6-ホルミルクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７４５】
工程3
5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)6-ホルミルクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（70.0 mg, 0.166 mmol)のメタノール（1.66 mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（12.6 mg, 0.332 mmol)を加え、室温で13時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)-6-（ヒドロキシメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（収量 82.0 mg, 収率 47%)を得た。
【０７４６】
実施例83
N-（（R)-6-（エトキシメチル)クロマン-3-イル)-5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７４７】
【化２０６】



【０７４８】
工程1
実施例82に記載した方法で合成した5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)-6-（ヒドロキシメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（42.0 mg, 0.0992 mmol)のジクロロメタン（1 mL)に、トリエチルアミン（41.4 μL, 0.298 mmol)及びメタンスルホニルクロリド（30.8 μL, 0.396 mmo

l)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-（（R)-6-（クロロメチル)クロマン-3-イル)-5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（収量 37.6 mg, 収率 86%)を得た。

【０７４９】

工程2

N-（（R)-6-（クロロメチル)クロマン-3-イル)-5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（12.5 mg, 0.0283 mmol)のテトラヒドロフラン（1.1 mL)に、2.9 mol/Lナトリウムエトキシド-エタノール溶液（49 μL, 0.141 mmol)をエタノール（556 μL)で希釈した溶液を加え、室温で7時間撹拌後、80℃で2時間撹拌した。残留物に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、N-（（R)-6-（エトキシメチル)クロマン-3-イル)-5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（収量 9.3 g, 収率 73%)を得た。

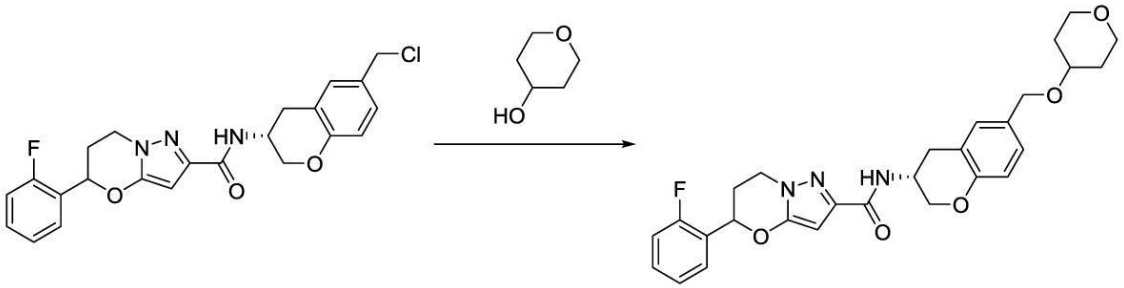
【０７５０】

実施例84

5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)-6-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７５１】

【化２０７】



【０７５２】

テトラヒドロ-4-ピラノール（45.3 μL, 4.75 mmol)及びテトラヒドロフラン（900 μL)の混合液に水素化ナトリウム（60% in oil) (9.1 mg, 0.23 mmol)を加え、10分間撹拌した後、実施例83の工程1に記載の方法で合成したN-（（R)-6-（クロロメチル)クロマン-3-イル)-5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（10.0 mg, 0.0226 mmol)を加え、室温で17時間、80℃で20時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗精製物を得た。粗精製物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-（2-フルオロフェニル)-N-（（R)-6-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（収量 4.6 mg, 収率 40%)を得た。

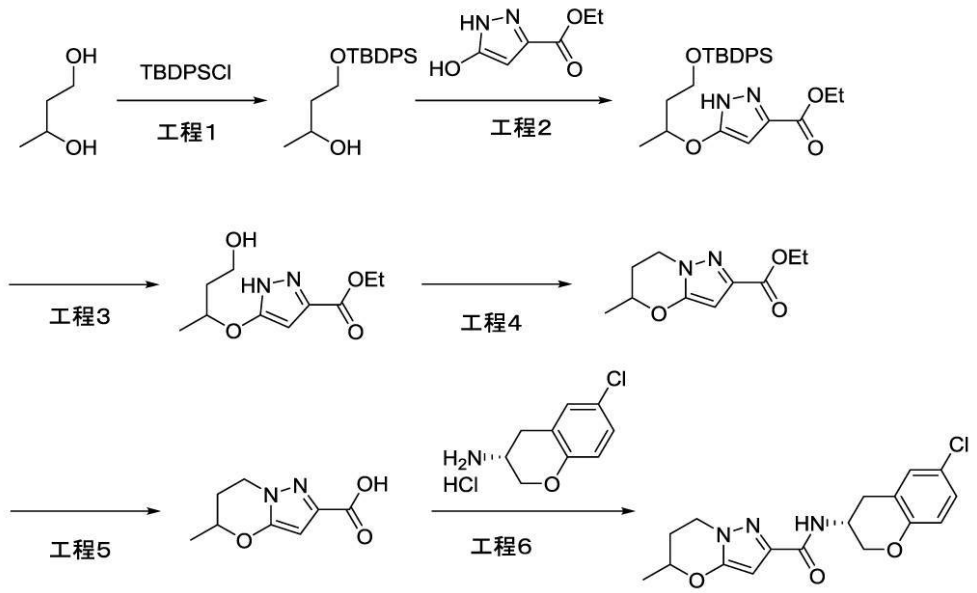
【０７５３】

実施例85

N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７５４】

【化２０８】



【０７５５】

工程1

ブタン-1,3-ジオール（1.00 g, 11.1 mmol)のジクロロメタン（37 mL)溶液に、イミダゾール（3.78 g, 55.5 mmol)及びtert-ブチルクロロジフェニルシラン（2.90 mL, 11.3 mmol)を加え、室温で18時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-（（tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オール（収量 3.77 g, 収率 103%)を得た。

【０７５６】

工程2

4-（（tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オール（3.75 g, 11.4 mmol)のテトラヒドロフラン（38 mL)溶液に、エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.78 g, 11.4 mmol)、トリフェニルホスフィン（3.89 g, 14.8 mmol)及び1.9 mol/Lアゾジカルボン酸ジイソプロピル-トルエン溶液（7.8 mL, 15 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-（（4-（（tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（収量 5.07 g, 収率 95%)を得た。

【０７５７】

工程3

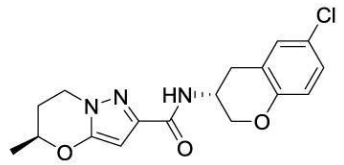
エチル 5-（（4-（（tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（5.00 g, 10.7 mmol)のテトラヒドロフラン（107 mL)溶液に、1 mol/Lテトラヒドロアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液（53.6 mL, 53.6 mmol)を加え室温で4時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-（（4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（収量 1.36 g, 収率 56%)を得た。

【０７５８】

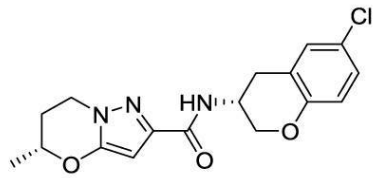
工程4

エチル 5-（（4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.35 g, 5.91 mmol)のジクロロメタン（40 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（6.1 mL, 35 mmol)、四臭化炭素（3.92 g, 11.8 mmol)及びトリフェニルホスフィン（2.02 g, 7.70 mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 エチル 5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレート（収量 1.02 g, 収率

82%)を得た。
【０７５９】
工程5
実施例70の工程7と同様の方法で、エチル 5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を得た。
【０７６０】
工程6
実施例70の工程8と同様の方法で、5-（2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、（R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例1に記載の方法で合成した（R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７６１】
実施例86
（S)-N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７６２】
【化２０９】



【０７６３】
実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、（S)-ブタン-1,3-ジオールを用いて、（S)-N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７６４】
実施例87
（R)-N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７６５】
【化２１０】

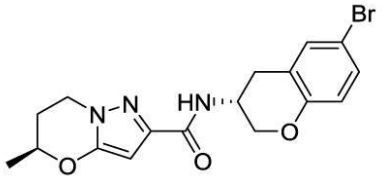


【０７６６】
実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、（R)-ブタン-1,3-ジオールを用いて、（R)-N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７６７】
実施例88

（S)-N-（（R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７６８】

【化２１１】



【０７６９】

実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、（S)-ブタン-1,3-ジオールを用い、工程6の（R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例2に記載した方法で合成した（R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、（S)-N-（（R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

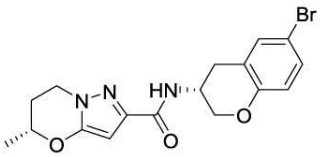
【０７７０】

実施例89

（R)-N-（（R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７７１】

【化２１２】



【０７７２】

実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、（R)-ブタン-1,3-ジオールを用い、工程6の（R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例2に記載した方法で合成した（R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、（R)-N-（（R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

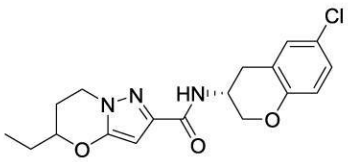
【０７７３】

実施例90

N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０７７４】

【化２１３】

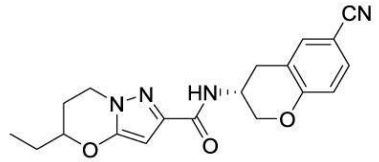


【０７７５】

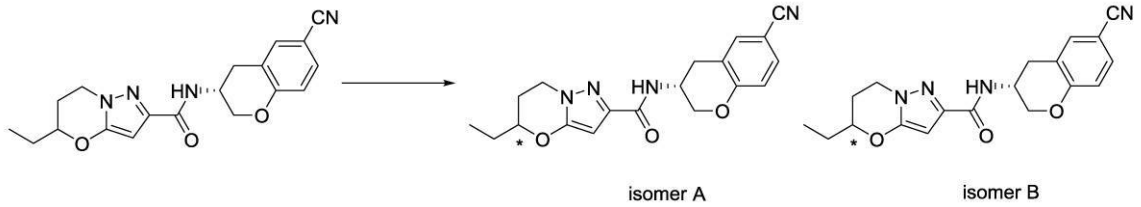
実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、ペンタン-1,3-ジオールを用いて、N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

【０７７６】

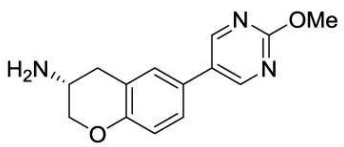
実施例91
N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７７７】
【化２１４】



【０７７８】
実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、ペンタン-1,3-ジオールを用い、工程6の（R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載の方法で合成した（R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７７９】
実施例92
N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離
【０７８０】
【化２１５】

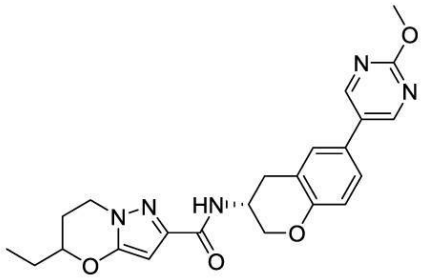


【０７８１】
実施例91に記載した方法で合成したN-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（200 mg, 0.568 mmol)をエタノール（52 mL)に溶解し、HPLC分取（カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A（収量53.1 mg, 収率27%)及びisomer B（収量62.0 mg, 収率 31%)を得た。
【０７８２】
参考例29
(R)-6-（2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-アミンの製造
【０７８３】
【化２１６】

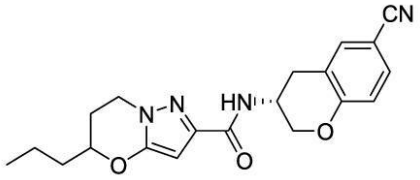


【０７８４】
参考例27と同様の方法で、工程1のピリジン-4-イルボロン酸の代わりに、2-メトキシピリミジン-5-ボロン酸を用いて、（R)-6-（2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-アミンを得た。

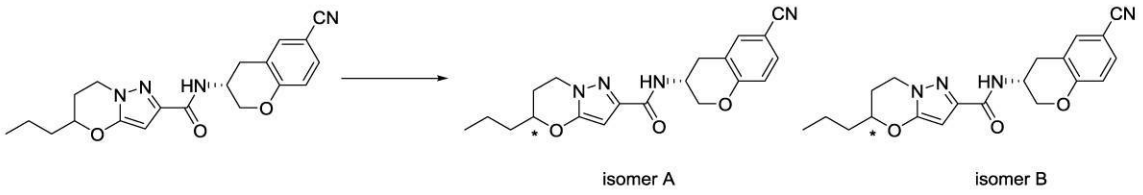
【０７８５】
実施例93
5-エチル-N-（（R)-6-（2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７８６】
【化２１７】



【０７８７】
実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、ペンタン-1,3-ジオールを用い、工程6の（R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例29に記載の方法で合成した（R)-6-（2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-アミンを用いて、5-エチル-N-（（R)-6-（2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７８８】
実施例94
N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０７８９】
【化２１８】



【０７９０】
実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、ヘキサン-1,3-ジオールを用いて、N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０７９１】
実施例95
N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離
【０７９２】
【化２１９】



【０７９３】

実施例94に記載した方法で合成したN-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（24.2 mg, 0.066 mmol)をエタノール（3 mL)に溶解し、HPLC分取（カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A（収量11.1 mg, 収率 46%)及びisomer B（収量11.0 mg, 収率 46%)を得た。

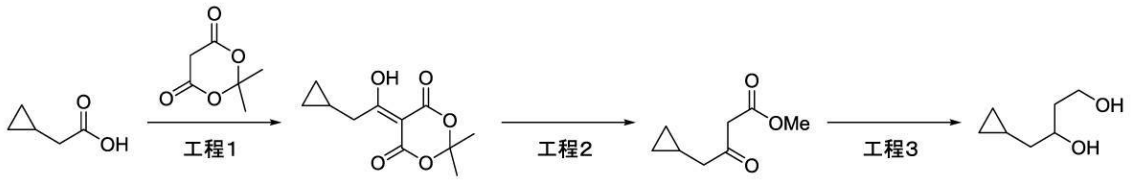
【０７９４】

参考例30

4-シクロプロピルブタン-1,3-ジオールの製造

【０７９５】

【化２２０】



【０７９６】

工程1

2-シクロプロピル酢酸（2.00 g, 20.0 mmol)テトラヒドロフラン（50 mL)溶液に、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン（3.17 g, 22.0 mmol)と1-（3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（4.21 g, 22.0 mmol)を加え、室温で26時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチル及び1 mol/L塩酸を加え、分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、5-（2-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-エチリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン（収量 4.39 g, 収率 97%)を得た。

【０７９７】

工程2

5-（2-シクロプロピル-1-ヒドロキシ-エチリデン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン（4.39 g, 19.4 mmol)のメタノール（50 mL)溶液に4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物（36.9 mg, 0.194 mmol)を加え、加熱還流下で16時間撹拌した。室温まで放冷した後、減圧下で溶媒を留去し、メチル 4-シクロプロピル-3-オキソ-ブタノエート（収量 2.97 g, 収率 98%)を得た。

【０７９８】

工程3

氷冷したメチル 4-シクロプロピル-3-オキソ-ブタノエート（2.97 g, 19.0 mmol)のテトラヒドロフラン（190 mL)溶液に、水素化ホウ素リチウム（911 mg, 41.8 mmol)を加え、60℃で3時間撹拌した。反応液を氷冷し、水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-シクロプロピルブタン-1,3-ジオール（収量 2.50 g, 収率 101%)を得た。

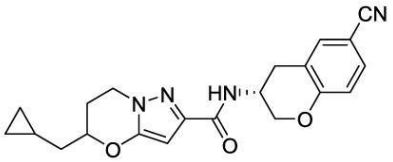
【０７９９】

実施例96

N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-シクロプロピルメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８００】

【化２２１】



【０８０１】

実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、参考例30に記載の方法で合成した4-シクロプロピルブタン-1,3-ジオールを用いて、N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-シクロプロピルメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

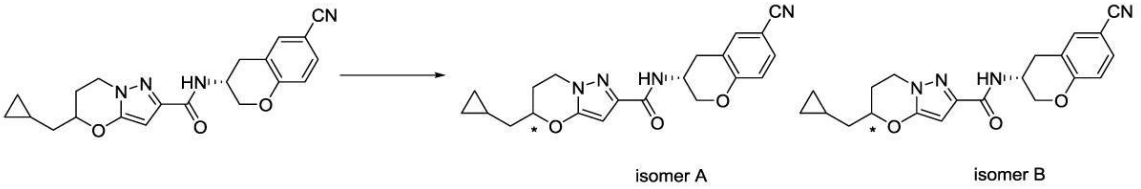
【０８０２】

実施例97

N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-シクロプロピルメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０８０３】

【化２２２】



【０８０４】

実施例96に記載した方法で合成したN-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-シクロプロピルメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド（20.8 mg, 0.055 mmol)をエタノール（2.1 mL)に溶解し、HPLC分取（カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A（収量8.0 mg, 収率 38%)及びisomer B（収量8.5 mg, 収率 41%)を得た。

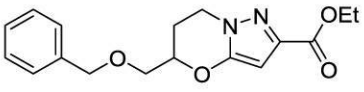
【０８０５】

参考例31

エチル 5-((ベンジルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの製造

【０８０６】

【化２２３】



【０８０７】

実施例85の工程1から工程4と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオールを用いて、エチル 5-(ベンジルオキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

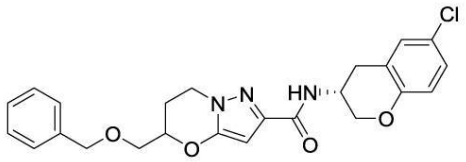
【０８０８】

実施例98

5-（（ベンジルオキシ)メチル)-N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８０９】

【化２２４】



【０８１０】

実施例85の工程5及び工程6と同様の方法で、工程5のエチル 5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例31に記載の方法で合成したエチル 5-（（ベンジルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-（（ベンジルオキシ)メチル)-N-（（R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

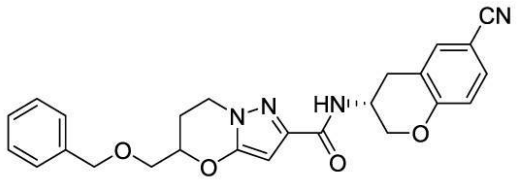
【０８１１】

実施例99

5-（（ベンジルオキシ)メチル)-N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８１２】

【化２２５】



【０８１３】

実施例85の工程5及び工程6と同様の方法で、工程5のエチル 5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例31に記載の方法で合成したエチル 5-（（ベンジルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、工程6の（R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載の方法で合成した（R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、5-（（ベンジルオキシ)メチル)-N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

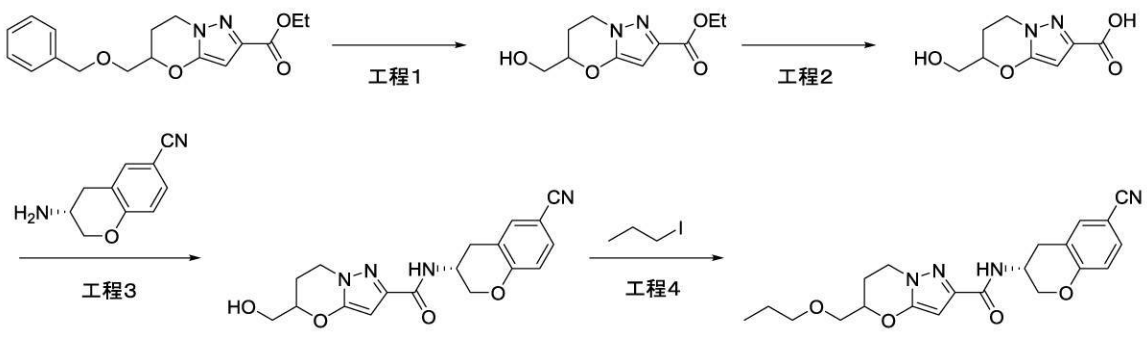
【０８１４】

実施例100

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(プロポキシメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

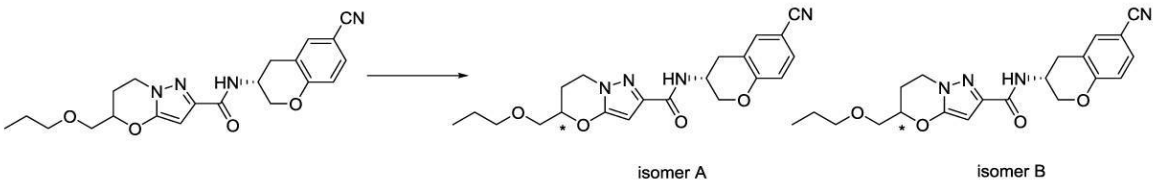
【０８１５】

【化２２６】



【０８１６】
工程1
参考例31に記載の方法で合成したエチル 5-（（ベンジルオキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3］オキサジン-2-カルボキシレート（12.4 g, 18.4 mmol)のエタノール（61 mL)溶液に、20%水酸化パラジウム炭素（2.59 mg)を加え、加圧条件下（約3気圧)、水素雰囲気下、40℃で23時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-（ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレート（収量 2.47 g, 収率 59%)を得た。
【０８１７】
工程2
エチル 5-（ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレート（1.97 g, 8.71 mmol)のエタノール（44 mL)溶液に、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（8.7 mL, 35 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、5-（ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸（収量 3.68 g, 収率 98%)を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。
【０８１８】
工程3
5-（ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸（4塩化ナトリウム混合物）（450 mg, 1.04 mmol)、参考例24に記載した方法で合成した（R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリル（200 mg, 1.15 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（169 mg, 1.25 mmol)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（240 mg, 1.25 mmol)のジクロロメタン（10 mL)懸濁液に、4-メチルモルホリン（573 μL, 5.21 mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応液に1 mol/L塩酸及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-（（R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-（ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド（収量 300 mg, 収率 81%)を得た。
【０８１９】
工程4
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(330 mg, 0.931 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8.8 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60% in oil)、1-ヨードプロパン(136 μL, 1.39 mmol)を加え、90℃で13時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(プロポキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(収量 73.3 mg, 収率 20%)を得た。
【０８２０】
実施例101
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(プロポキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離
【０８２１】

【化２２７】



【０８２２】

実施例100に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(プロポキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(150 mg, 0.378 mmol)をエタノール(15 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量59.9 mg, 収率40%)及びisomer B(収量61.4 mg, 収率 41%)を得た。

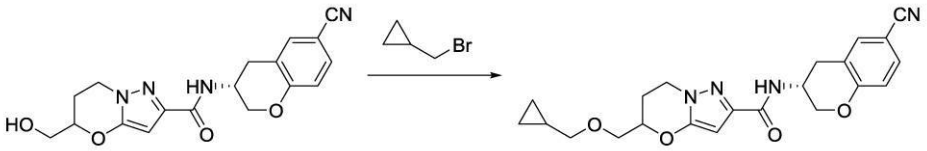
【０８２３】

実施例102

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８２４】

【化２２８】



【０８２５】

実施例100の工程3に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(397 mg, 1.12 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(11.2 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60% in oil)(179 mg, 4.48 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。さらに、(ブロモメチル)シクロプロパン(215 μL, 2.24 mmol)を加え、90℃で16時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(収量 136 mg, 収率 30%)を得た。

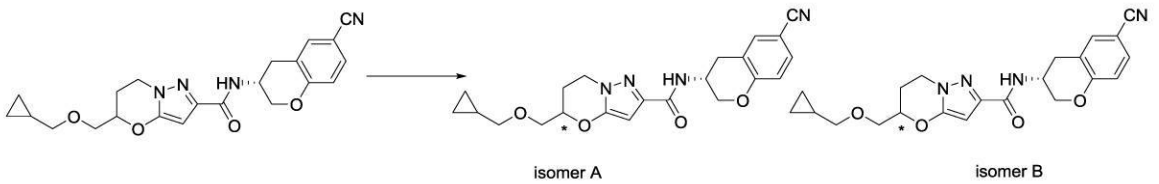
【０８２６】

実施例103

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０８２７】

【化２２９】



【０８２８】

実施例102に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(134 mg, 0.328 mmol)をエタノール(13 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CH

IRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量49.3 mg, 収率 37%)及びisomer B(収量48.9 mg, 収率 37%)を得た。

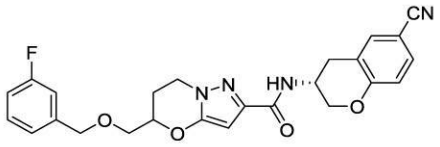
【０８２９】

実施例104

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((3-フルオロベンジル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８３０】

【化２３０】



【０８３１】

実施例100と同様の方法で、工程4の1-ヨードプロパンの代わりに、3-フルオロベンジルブロミドを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((3-フルオロベンジル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

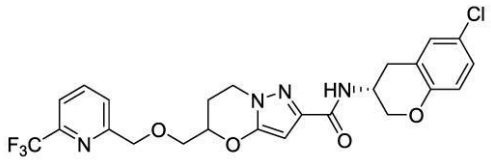
【０８３２】

実施例105

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８３３】

【化２３１】



【０８３４】

実施例100と同様の方法で、工程3の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用い、工程4の1-ヨードプロパンの代わりに、2-(ブロモメチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

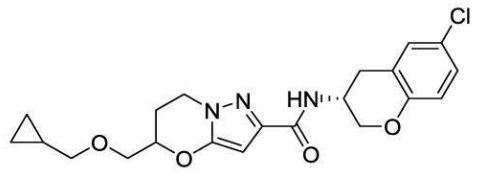
【０８３５】

実施例106

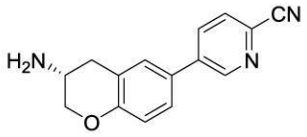
N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８３６】

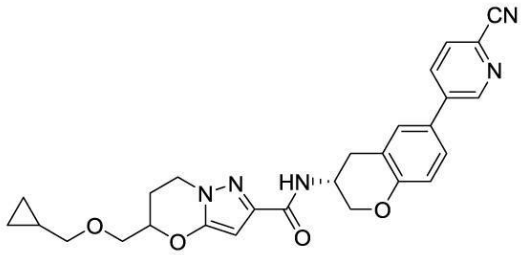
【化２３２】



【０８３７】
実施例100と同様の方法で、工程3の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用い、工程4の1-ヨードプロパンの代わりに、(ブロモメチル)シクロプロパンを用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０８３８】
参考例32
(R)-5-(3-アミノクロマン-6-イル)ピコリノニトリルの製造
【０８３９】
【化２３３】

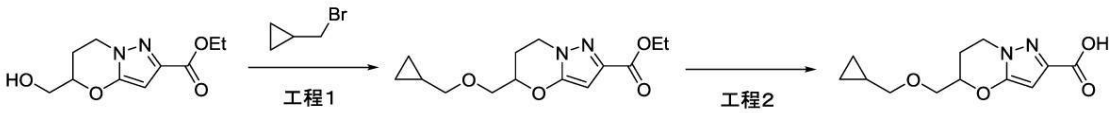


【０８４０】
参考例27と同様の方法で、工程1のピリジン-4-イルボロン酸の代わりに、(6-シアノピリジン-3-イル)ボロン酸を用いて、(R)-5-(3-アミノクロマン-6-イル)ピコリノニトリルを得た。
【０８４１】
実施例107
N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０８４２】
【化２３４】



【０８４３】
実施例100と同様の方法で、工程3の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例32に記載の方法で合成した(R)-5-(3-アミノクロマン-6-イル)ピコリノニトリルを用い、工程4の1-ヨードプロパンの代わりに、(ブロモメチル)シクロプロパンを用いて、N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０８４４】
参考例33
5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の製造
【０８４５】

【化２３５】



【０８４６】

工程1

実施例100の工程4と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例100の工程1に記載した方法で合成したエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、1-ヨードプロパンの代わりに、(ブロモメチル)シクロプロパンを用いて、エチル 5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

【０８４７】

工程2

実施例100の工程2と同様の方法で、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

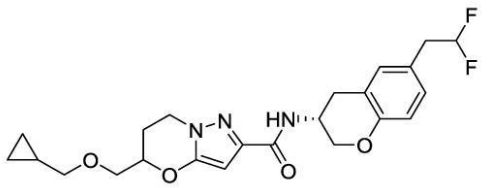
【０８４８】

実施例108

5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８４９】

【化２３６】



【０８５０】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例33に記載の方法で合成した5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例48に記載の方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

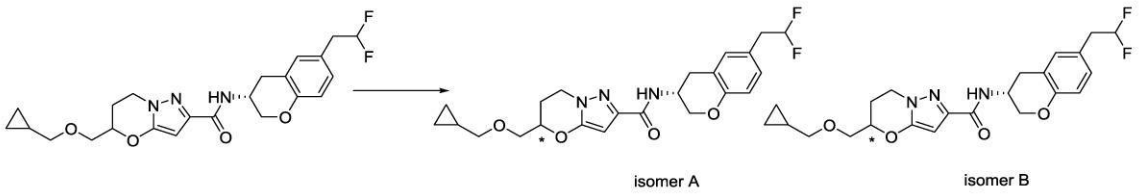
【０８５１】

実施例109

5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０８５２】

【化２３７】



【０８５３】

実施例108に記載した方法で合成した5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(15.9 mg, 0.036 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(1 mL)に溶解し、

HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.6 mg, 収率 23%)及びisomer B(収量3.2 mg, 収率 20%)を得た。

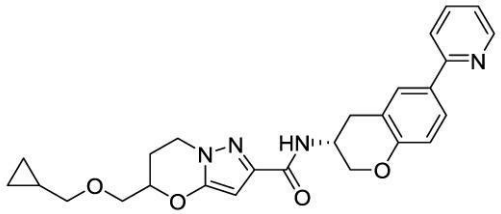
【０８５４】

実施例110

5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８５５】

【化２３８】



【０８５６】

実施例100の工程3と同様の方法で、5－(ヒドロキシメチル)－6,7－ジヒドロ－5H－ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例33に記載の方法で合成した5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例28に記載の方法で合成した(R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を用いて、5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

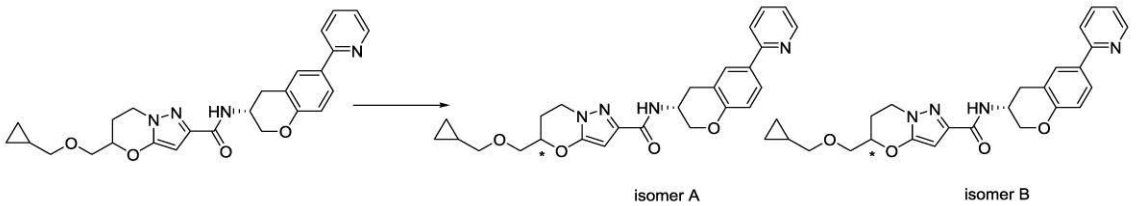
【０８５７】

実施例111

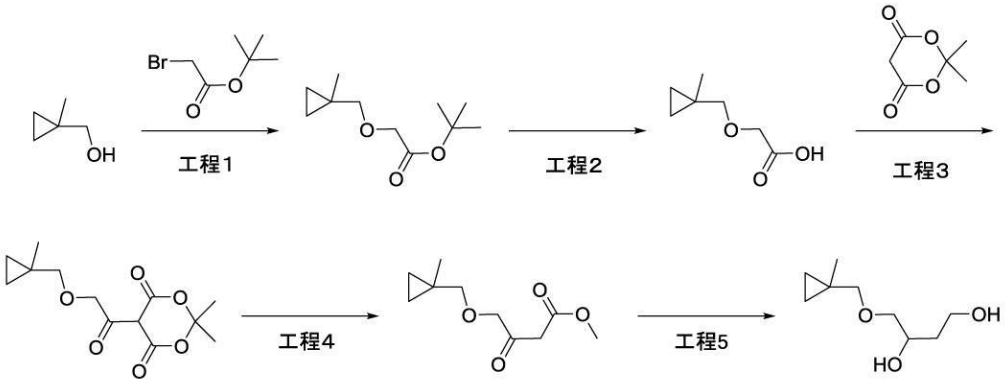
5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０８５８】

【化２３９】



【０８５９】
実施例110に記載した方法で合成した5-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(12.0 mg, 0.026 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.3 mg, 収率 36%)及びisomer B(収量4.0 mg, 収率 33%)を得た。
【０８６０】
参考例34
4-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ブタン-1,3-ジオールの製造
【０８６１】
【化２４０】



【０８６２】
工程1
(1-メチルシクロプロピル)メタノール(1.6 g, 19 mmol)のトルエン(93 mL)溶液に、10 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(46 mL, 460 mmol)及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム(3.2 g, 9.4 mmol)を加え、30分間攪拌した後、ブロモ酢酸 tertブチル(3.3 mL, 22 mmol)を加え、３．5時間撹拌した。反応液を分液した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)アセテート(収量 3.6 g, 収率 97%)を得た。
【０８６３】
工程2
tert-ブチル 2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)アセテート(3.6 g, 18 mmol)のジクロロメタン(45 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(14 mL)を加え、室温で１．5時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、トルエンを加え、減圧下で再度溶媒を留去し、2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)酢酸(収量 3.6 g, 収率 100%)を得た。
【０８６４】
工程3
2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)酢酸(2.6 g, 18 mmol)のテトラヒドロフラン(45 mL)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(3.8 g, 20 mmol)、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(2.9 mg, 20mmol)及びN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(3.3 g, 27 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチル及び1 mol/L塩酸を加え、
分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、2,2-ジメチル-5-(2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)アセチル)-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(収量 4.9 g, 収率 100%)を得た。
【０８６５】
工程4
2,2-ジメチル-5-(2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)アセチル)-1,3-ジオキサン-4,

6-ジオン(4.9 g, 18 mmol)のメタノール(91 mL)溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物(34 mg, 0.18 mmol)を加え、加熱還流下で5時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2,2-ジメチル-5-(2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)アセチル)-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(収量 1.8 g, 収率 50%)を得た。

【０８６６】

工程5

水素化リチウムアルミニウム(313 mg, 8.24 mmol)のテトラヒドロフラン(27 mL)溶液に、2,2-ジメチル-5-(2-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)アセチル)-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(550 mg, 2.75 mmol)を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を氷冷し、酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した後、酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ブタン-1,3-ジオール(収量 132 mg, 収率 28%)を得た。

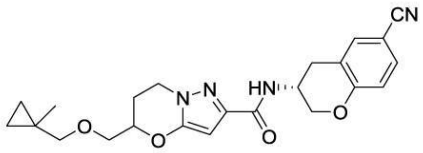
【０８６７】

実施例112

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８６８】

【化２４１】



【０８６９】

実施例85と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、参考例34に記載した方法で合成した4-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)ブタン-1,3-ジオールを用い、工程6の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

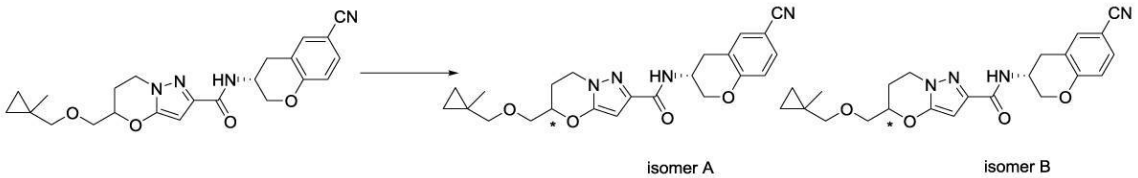
【０８７０】

実施例113

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０８７１】

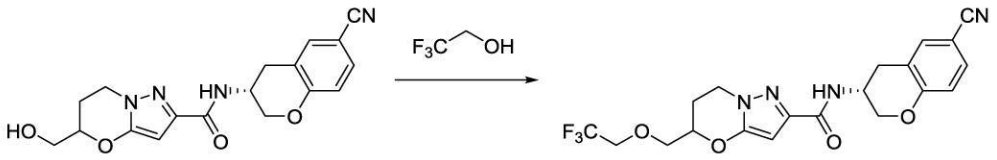
【化２４２】



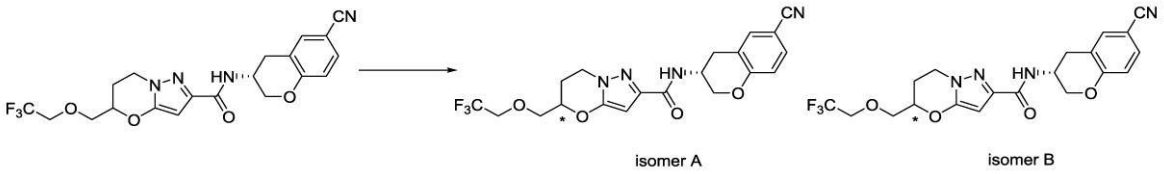
【０８７２】

実施例112に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(12.3 mg, 0.029 mmol)をエタノール(2 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IG、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量1.5 mg, 収率 12%)及びisomer B(収量1.8 mg, 収率 15%)を得た。

【０８７３】
実施例114
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０８７４】
【化２４３】

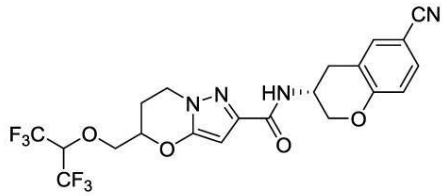


【０８７５】
実施例100の工程3に記載の方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(20.0 mg, 0.0564 mmol)のトルエン(1.1 mL)溶液に、トリブチルホスフィン(28.2 μL, 0.113 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(40.6 μL, 0.564 mmol)及び1,1’-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(28.5 mg, 0.113 mmol)を加え、80℃で15時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０８７６】
実施例115
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離
【０８７７】
【化２４４】



【０８７８】
実施例114に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(178 mg, 0.408 mmol)をエタノール(18 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量74.7 mg, 収率42%)及びisomer B(収量70.5 mg, 収率 40%)を得た。
【０８７９】
実施例116
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０８８０】

【化２４５】



【０８８１】

実施例114と同様の方法で、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

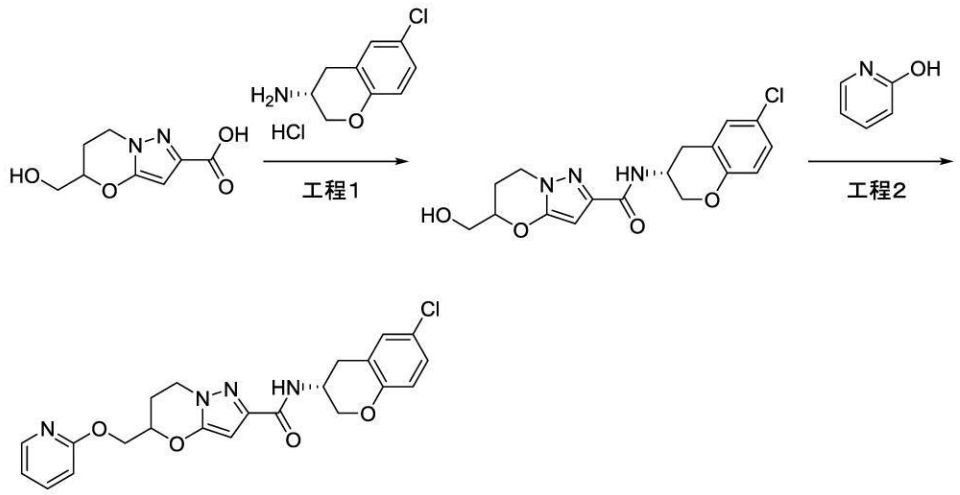
【０８８２】

実施例117

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８８３】

【化２４６】



【０８８４】

工程1

実施例100の工程3と同様の方法で、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

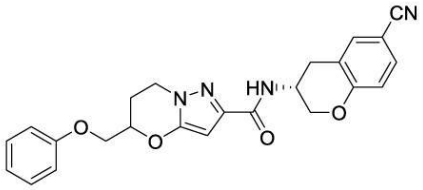
【０８８５】

工程2

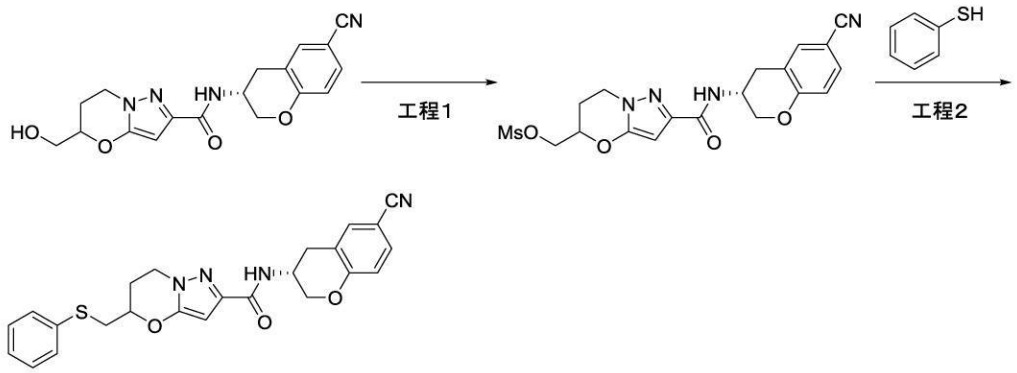
N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(20.0 mg, 0.0550 mg)のテトラヒドロフラン(0.6 mL)溶液に、2-ヒドロキシピリジン(7.8 mg, 0.082 mmol)、トリフェニルホスフィン(28.8 mg, 0.110 mmol)及び1.9 mol/Lアゾジカルボン酸ジイソプロピル-トルエン溶液(58 μL, 0.11 mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 9.5 mg, 収率 39%)を得た。

【０８８６】

実施例118
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(フェノキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０８８７】
【化２４７】



【０８８８】
実施例117の工程2と同様の方法で、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例100に記載の方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを用い、2-ヒドロキシピリジンの代わりに、フェノールを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(フェノキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０８８９】
実施例119
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((フェニルチオ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０８９０】
【化２４８】



【０８９１】
工程1
実施例100の工程3に記載の方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(100 mg, 0.282 mmol)のジクロロメタン(2.8 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(291 μL, 1.69 mmol)及びメタンスルホニルクロリド(87.8 μL, 1.13 mmol)を加え、室温で4．5時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2-(((R)-6-シアノクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-イル)メチルメタンスルホネートを(収量 122 mg, 収率 100%)得た。
【０８９２】
工程2
(2-(((R)-6-シアノクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-イル)メチルメタンスルホネート(20.0 mg, 0.0463 mmol)及び

炭酸セシウム(45.2 mg, 0.139 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(930 μL)懸濁液に、チオフェノール(6.1 mg, 0.056 mmol)を加え、80℃で4時間撹拌した。反応液に水、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、飽和無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((フェニルチオ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 18.2 mg, 収率 88%)を得た。

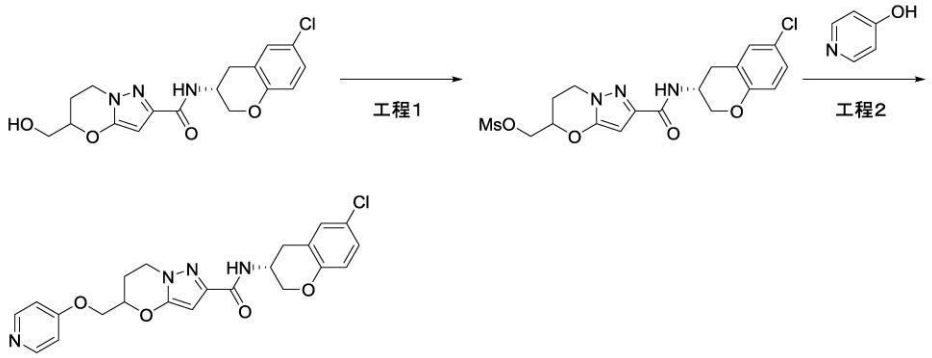
【０８９３】

実施例120

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８９４】

【化２４９】



【０８９５】

工程1

実施例119の工程1と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例117の工程1に記載の方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを用いて、(2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-イル)メチルメタンスルホネートを得た。

【０８９６】

工程2

実施例119の工程2と同様の方法で、(2-(((R)-6-シアノクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-イル)メチルメタンスルホネートの代わりに、(2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-イル)メチルメタンスルホネートを用い、チオフェノールの代わりに、4-ヒドロキシピリジンを用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

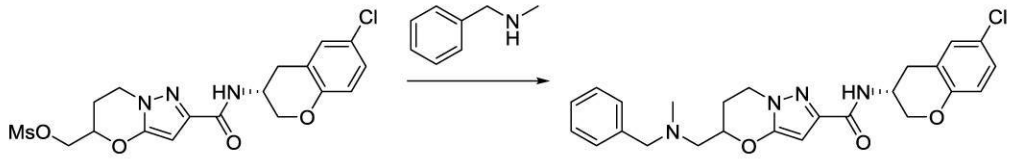
【０８９７】

実施例121

5-((ベンジル(メチル)アミノ)メチル)-N-(R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０８９８】

【化２５０】



【０８９９】

実施例120の工程1に記載した方法で合成した(2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-イル)メチルメタンスルホネート(20.0 mg, 0.045)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(39 μL, 0.227 mmol)及びN-メチルベンジルアミン(18 μL, 0.14 mmol)を加え、120℃で15時間撹拌した。反応液に水、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、飽和無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-((ベンジル(メチル)アミノ)メチル)-N-(R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 6.2 mg, 収率 29%)を得た。

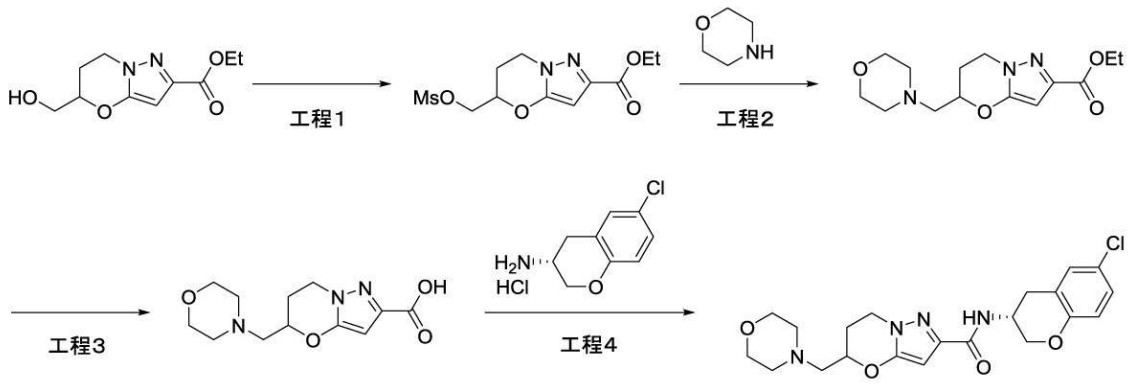
【０９００】

実施例122

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９０１】

【化２５１】



【０９０２】

工程1

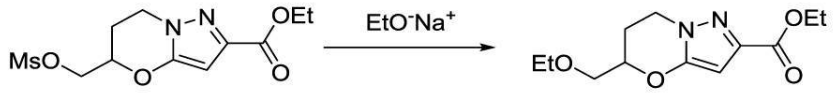
実施例119の工程1と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例100の工程1に記載の方法で合成したエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 5-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

【０９０３】

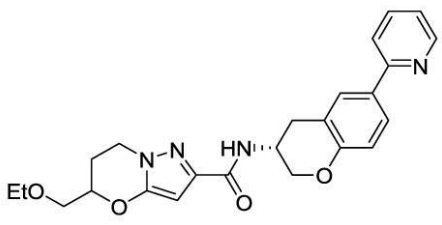
工程2

実施例121と同様の方法で、(2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-イル)メチルメタンスルホネートの代わりに、エチル 5-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにモルホリンを用いて、エチル 5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

【０９０４】
工程3
実施例100の工程2と同様の方法で、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。
【０９０５】
工程4
実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０９０６】
参考例35
エチル 5-(エトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの製造
【０９０７】
【化２５２】



【０９０８】
実施例122の工程1に記載した方法で合成したエチル 5-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレート(160 mg, 0.526 mmol)のエタノール(5.2 mL)懸濁液に、2.9 mol/Lナトリウム エトキシド-エタノール溶液(0.9 mL, 3 mmol)を加え、80℃で15時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、飽和無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(エトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレート(収量 23.4 mg, 収率 18%)を得た。
【０９０９】
実施例123
5-(エトキシメチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０９１０】
【化２５３】



【０９１１】
実施例122の工程3及び工程4と同様の方法により、工程3のエチル 5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わ

りに、参考例35に記載の方法で合成したエチル 5-(エトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例28に記載の方法で合成した(R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を用いて、5-(エトキシメチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

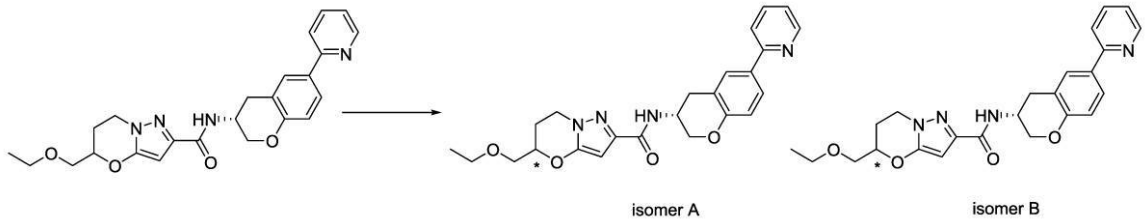
【０９１２】

実施例124

5-(エトキシメチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９１３】

【化２５４】



【０９１４】

実施例123に記載した方法で合成した5-(エトキシメチル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(15.4 mg, 0.036 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：15.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.4 mg, 収率 22%)及びisomer B(収量3.3 mg, 収率 21%)を得た。

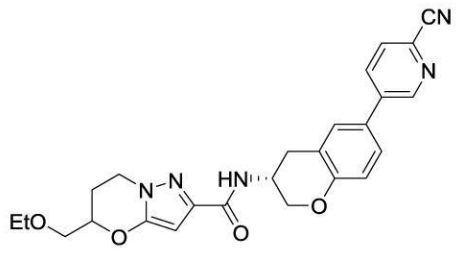
【０９１５】

実施例125

N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-(エトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９１６】

【化２５５】

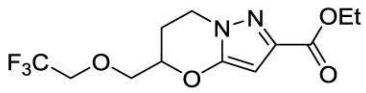


【０９１７】

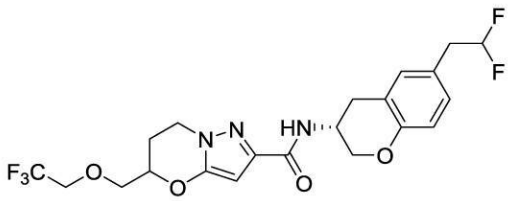
実施例122の工程3及び工程4と同様の方法により、工程3のエチル 5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例35に記載の方法で合成したエチル 5-(エトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例32に記載の方法で合成した(R)-5-(3-アミノクロマン-6-イル)ピコリノニトリルを用いて、N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-(エトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

【０９１８】

参考例36
エチル 5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの製造
【０９１９】
【化２５６】

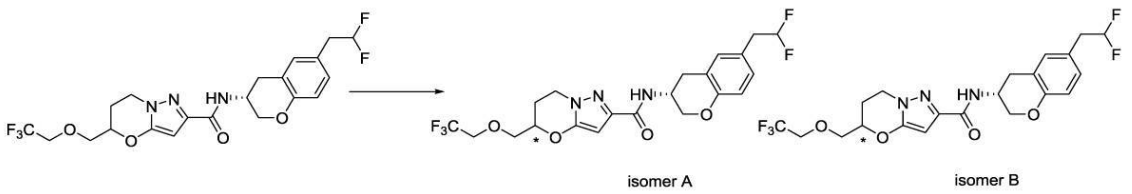


【０９２０】
実施例114と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、実施例100の工程1に記載の方法で合成したエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを得た。
【０９２１】
実施例126
N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０９２２】
【化２５７】



【０９２３】
実施例100の工程2及び工程3と同様の方法により、工程2のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例36に記載の方法で合成したエチル 5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、工程3の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例48に記載の方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【０９２４】
実施例127
N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離
【０９２５】

【化２５８】



【０９２６】

実施例126に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(16.1 mg, 0.034 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(2 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量5.8 mg, 収率 36%)及びisomer B(収量5.7 mg, 収率 35%)を得た。

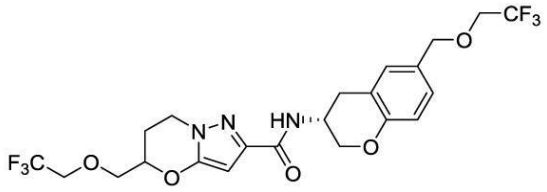
【０９２７】

実施例128

5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９２８】

【化２５９】



【０９２９】

実施例1の工程3及び工程4と同様の方法により、工程3のエチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例36に記載の方法で合成したエチル 5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを用い、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例44に記載の方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチルクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

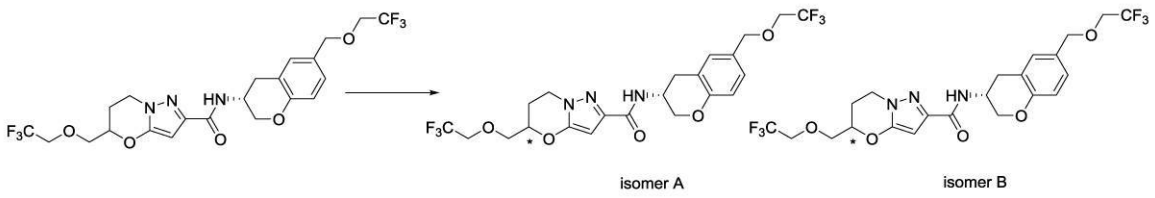
【０９３０】

実施例129

5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９３１】

【化２６０】



【０９３２】

実施例128に記載した方法で合成した5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドをエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.7 mg)及びisomer B(収量 3.6 mg)を得た。

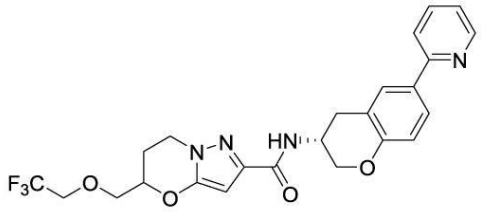
【０９３３】

実施例130

N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９３４】

【化２６１】



【０９３５】

実施例100の工程2及び工程3と同様の方法により、工程2のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例36に記載の方法で合成したエチル 5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、工程3の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリル代わりに、参考例28に記載の方法で合成した(R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

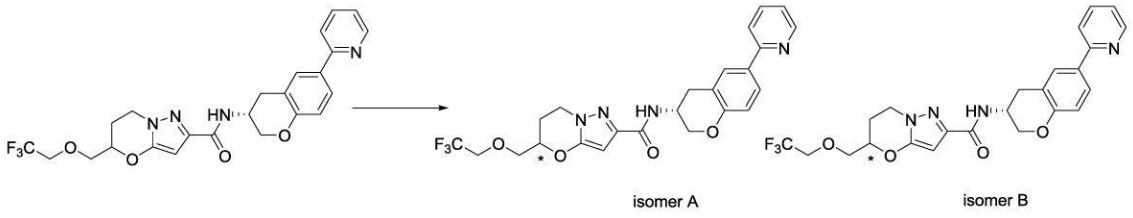
【０９３６】

実施例131

N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９３７】

【化２６２】



【０９３８】

実施例130に記載した方法で合成したN-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(7.4 mg, 0.015 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.0 mg, 収率 41%)及びisomer B(収量2.4 mg, 収率 32%)を得た。

【０９３９】

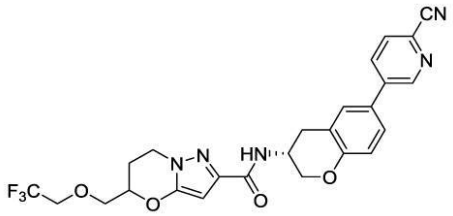
実施例132

N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製

造

【０９４０】

【化２６３】



【０９４１】

実施例122の工程3及び工程4と同様の方法で、工程3のエチル 5-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例36に記載の方法で合成したエチル 5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例32に記載の方法で合成した(R)-5-(3-アミノクロマン-6-イル)ピコリノニトリルを用いて、N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

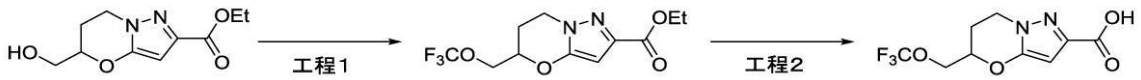
【０９４２】

参考例37

5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の製造

【０９４３】

【化２６４】



【０９４４】

工程1

実施例100の工程1に記載の方法で合成したエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレート(3.00 g, 13.3 mmmol)の酢酸エチル(66 mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸銀(6.81 g, 26.5 mmol)、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ［2,2,2］オクタン ビス(テトラフルオロボレート)(7.05 g, 19.9 mmol)、フッ化カリウム(2.31 g, 39.8 mmol)、2-フルオロピリジン(2.3 mL, 27 mmol)及び(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(3.9 mL, 26 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液をろ過し、減圧下でろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレート(収量 1.49 g, 収率 38%)を得た。

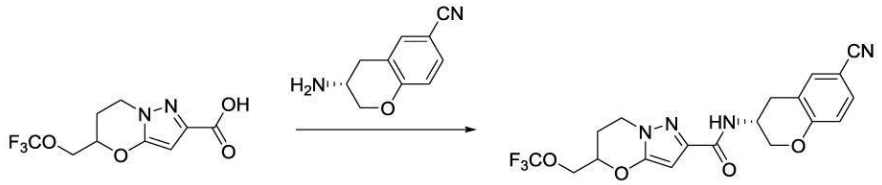
【０９４５】

工程2

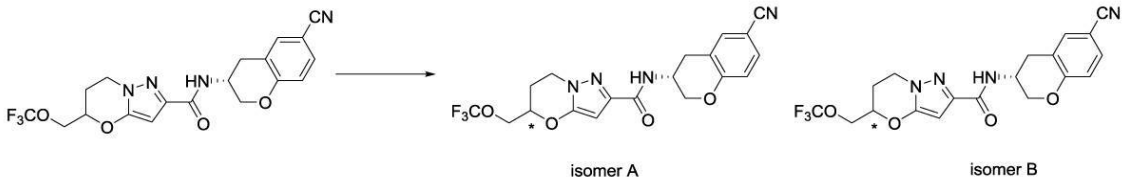
実施例100の工程2と同様の方法で、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【０９４６】

実施例133
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０９４７】
【化２６５】

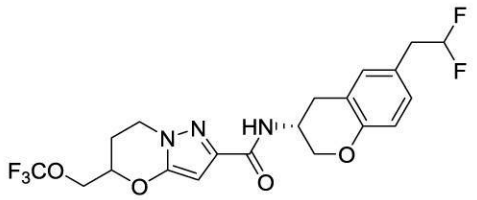


【０９４８】
参考例37に記載した方法で合成した5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸(4塩化ナトリウム混合物)(267 mg, 0.534 mmol)、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリル(140 mg, 0.804 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(123 mg, 0.804 mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(154 mg, 0.804 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)懸濁液に、4-メチルモルホリン(353 μL, 3.21 mmol)を加え、40℃で15時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(収量 182 mg, 収率 81%)を得た。
【０９４９】
実施例134
N-R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離
【０９５０】
【化２６６】



【０９５１】
実施例133に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミド(20 mg)をエタノール(2 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量9.4 mg, 収率 47%)及びisomer B(収量8.2 mg, 収率 41%)を得た。
【０９５２】
実施例135
N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【０９５３】

【化２６７】



【０９５４】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例37に記載の方法で合成した5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例48に記載の方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

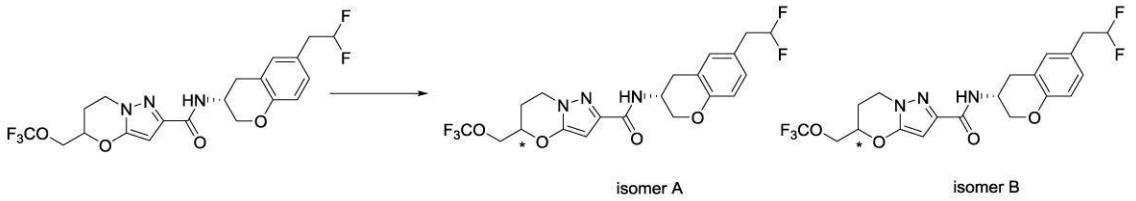
【０９５５】

実施例136

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９５６】

【化２６８】



【０９５７】

実施例135に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((トリフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドをエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.0 mg)及びisomer B(収量 3.2 mg)を得た。

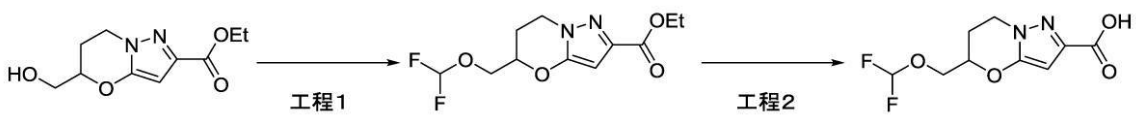
【０９５８】

参考例38

5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸

【０９５９】

【化２６９】



【０９６０】

工程1

実施例100の工程1に記載の方法で合成したエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレート(600 mg, 2.65 mmmol

)とヨウ化銅(I)(152 mg, 0.798 mmol)のアセトニトリル(13 mL)懸濁液を50℃に加熱し、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(0.41 mL, 4.0 mmol)を加え、50℃で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレート(収量 520 mg, 収率 71%)を得た。

【０９６１】

工程2

実施例100の工程2と同様の方法で、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

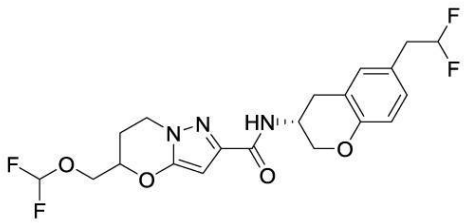
【０９６２】

実施例137

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９６３】

【化２７０】



【０９６４】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例38に記載の方法で合成した5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例48に記載の方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

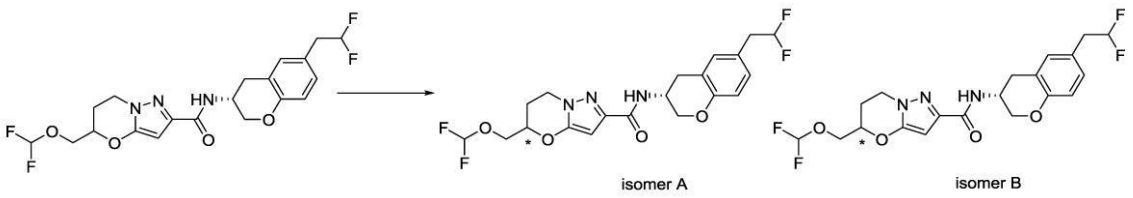
【０９６５】

実施例138

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９６６】

【化２７１】



【０９６７】

実施例137に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イ

ル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(15.7 mg, 0.035 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(4 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：12.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量5.6 mg, 収率 36%)及びisomer B(収量5.7 mg, 収率 36%)を得た。

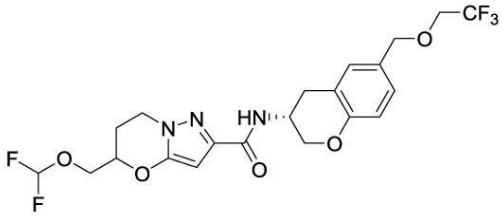
【０９６８】

実施例139

5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９６９】

【化２７２】



【０９７０】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例38に記載の方法で合成した5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例44に記載の方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

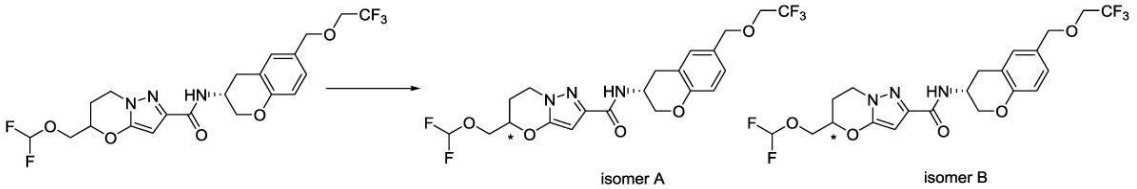
【０９７１】

実施例140

5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９７２】

【化２７３】



【０９７３】

実施例139に記載した方法で合成した5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(21.2 mg, 0.0431 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.6 mg, 収率 17%)及びisomer B(収量3.7 mg, 収率 17%)を得た。

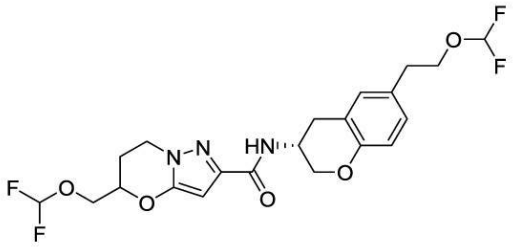
【０９７４】

実施例141

N-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９７５】

【化２７４】



【０９７６】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例38に記載の方法で合成した5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例45に記載の方法で合成した(R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

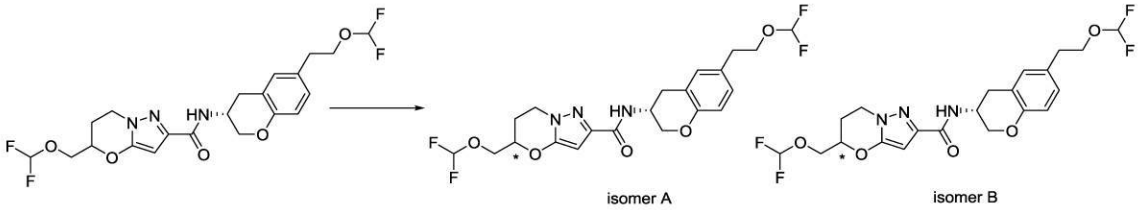
【０９７７】

実施例142

N-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９７８】

【化２７５】



【０９７９】

実施例141に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(15.2 mg, 0.032 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量7.1 mg, 収率 47%)及びisomer B(収量7.4 mg, 収率 49%)を得た。

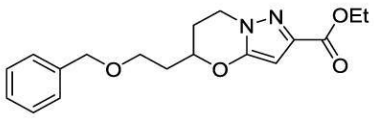
【０９８０】

参考例39

エチル5-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの製造

【０９８１】

【化２７６】



【０９８２】

実施例85の工程1から工程4と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、5-(ベンジルオキシ)ペンタン-1,3-ジオールを用いて、エチル 5-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

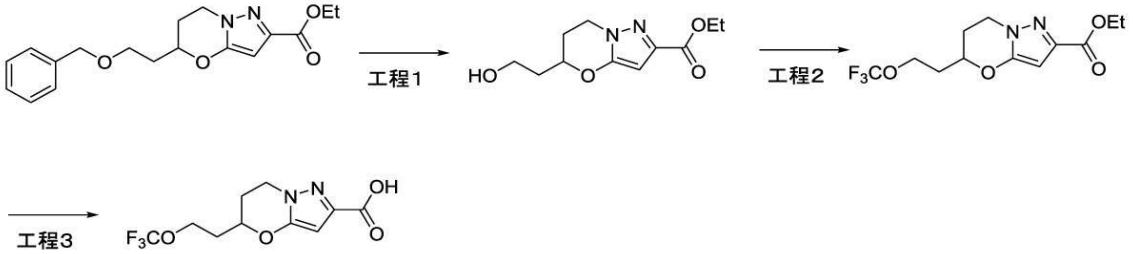
【０９８３】

参考例40

5-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸の製造

【０９８４】

【化２７７】



【０９８５】

工程1

実施例100の工程1と同様の方法で、エチル5-((ベンジルオキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例39に記載の方法で合成したエチル 5-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 5-(2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

【０９８６】

工程2、工程3

参考例37の工程1及び工程2と同様の方法で、工程1のエチル5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル5-(2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸を2当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

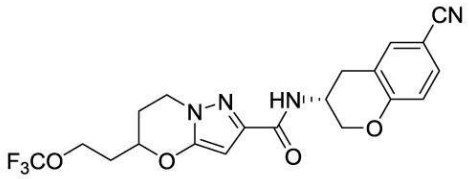
【０９８７】

実施例143

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９８８】

【化２７８】



【０９８９】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例40に記載した方法で合成した5-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載の方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

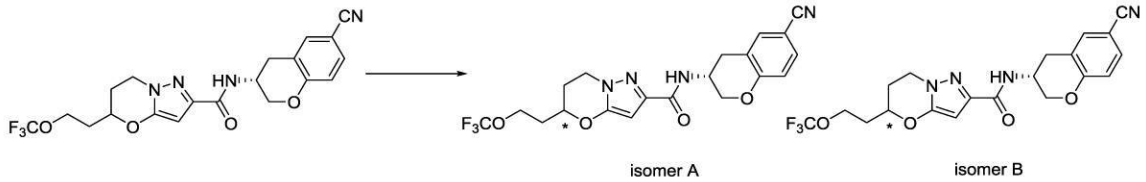
【０９９０】

実施例144

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【０９９１】

【化２７９】



【０９９２】

実施例143に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(9.9 mg)をエタノール(2.1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.4 mg, 収率 44%)及びisomer B(収量4.1 mg, 収率 41%)を得た。

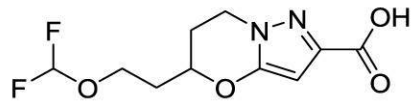
【０９９３】

参考例41

5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の製造

【０９９４】

【化２８０】



【０９９５】

参考例38の工程1及び工程2と同様の方法で、工程1のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例40の工程1に記載した方法で合成したエチル 5-(2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を2当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

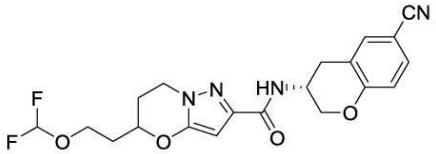
【０９９６】

実施例145

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【０９９７】

【化２８１】



【０９９８】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例41に記載した方法で合成した5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載の方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

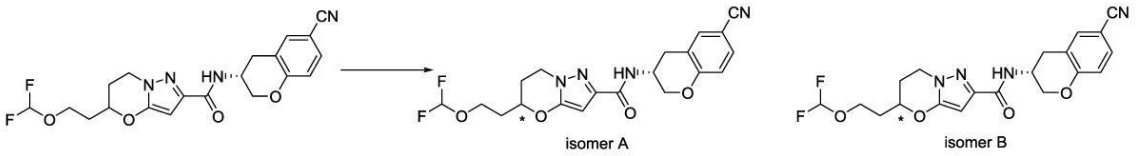
【０９９９】

実施例146

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０００】

【化２８２】



【１００１】

実施例145に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(20.5 mg, 0.049 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：20.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量8.2 mg, 収率 40%)及びisomer B(収量9.4 mg, 収率 46%)を得た。

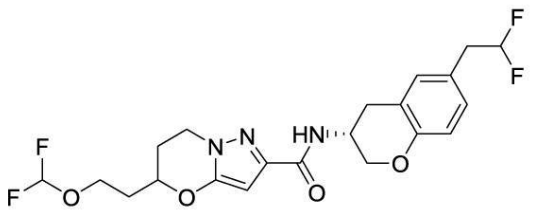
【１００２】

実施例147

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１００３】

【化２８３】



【１００４】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例41に記載した方法で合成した5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例48に記

載の方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

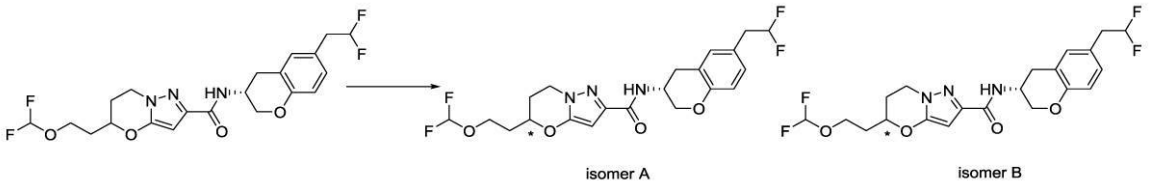
【１００５】

実施例148

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１００６】

【化２８４】



【１００７】

実施例147に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(20.8 mg, 0.049 mmol)をエタノール(2.1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：20.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量6.8 mg, 収率 33%)及びisomer B(収量7.4 mg, 収率 36%)を得た。

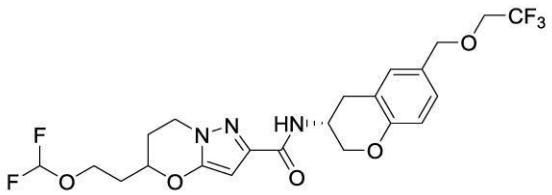
【１００８】

実施例149

5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１００９】

【化２８５】



【１０１０】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例41に記載した方法で合成した5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例44に記載の方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

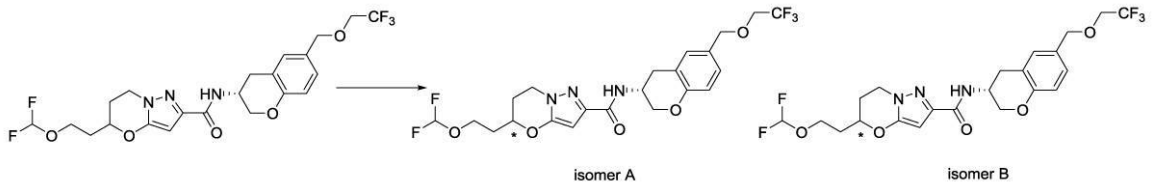
【１０１１】

実施例150

5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０１２】

【化２８６】



【１０１３】

実施例149に記載した方法で合成した5-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(21.3 mg, 0.042 mmol)をエタノール(2.1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：20.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量8.3 mg, 収率 39%)及びisomer B(収量7.3 mg, 収率 34%)を得た。

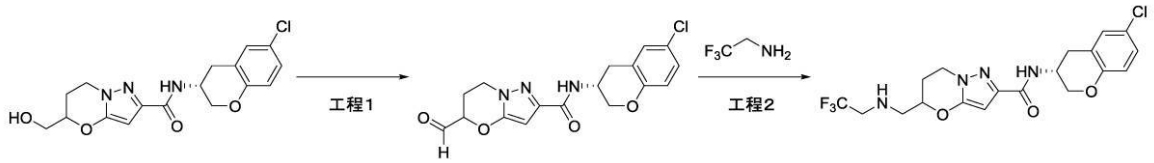
【１０１４】

実施例151

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０１５】

【化２８７】



【１０１６】

工程1

実施例117の工程1に記載の方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(200 mg, 0.550 mmol)のジクロロメタン(5.5 mL)溶液に、炭酸ナトリウム(208 mg, 2.48 mmol)及びデス-マーチンペルヨージナン(699 mg, 1.65 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、飽和無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 85.7 mg, 収率 43%)を得た。

【１０１７】

工程2

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(40.1 mg, 0.111 mmol)のジクロロメタン(1.1 mL)溶液に、2,2,2-トリフルオロエチルアミン(13 μL, 0.17 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(70.5 mg, 0.333 mmol)及び酢酸(6 μL, 0.1 mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、飽和無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 6.4 mg, 収率 13%)を得た。

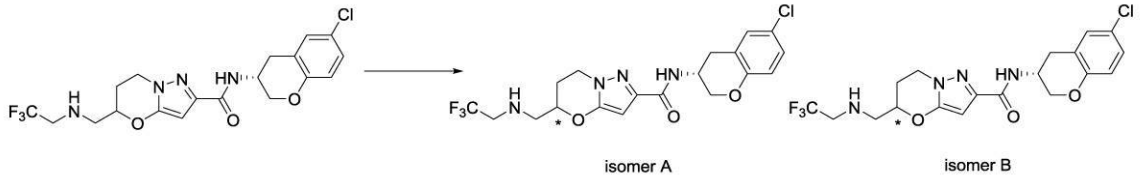
【１０１８】

実施例152

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０１９】

【化２８８】



【１０２０】

実施例151に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(19.1 mg, 0.0429 mmol)をエタノール(1.9 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量8.8 mg, 収率 46%)及びisomer B(収量6.6 mg, 収率 35%)を得た。

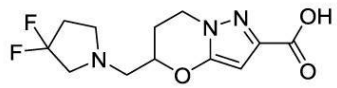
【１０２１】

参考例42

5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の製造

【１０２２】

【化２８９】



【１０２３】

実施例122の工程2及び工程3と同様の方法で、工程2のモルホリンの代わりに3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いて、5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

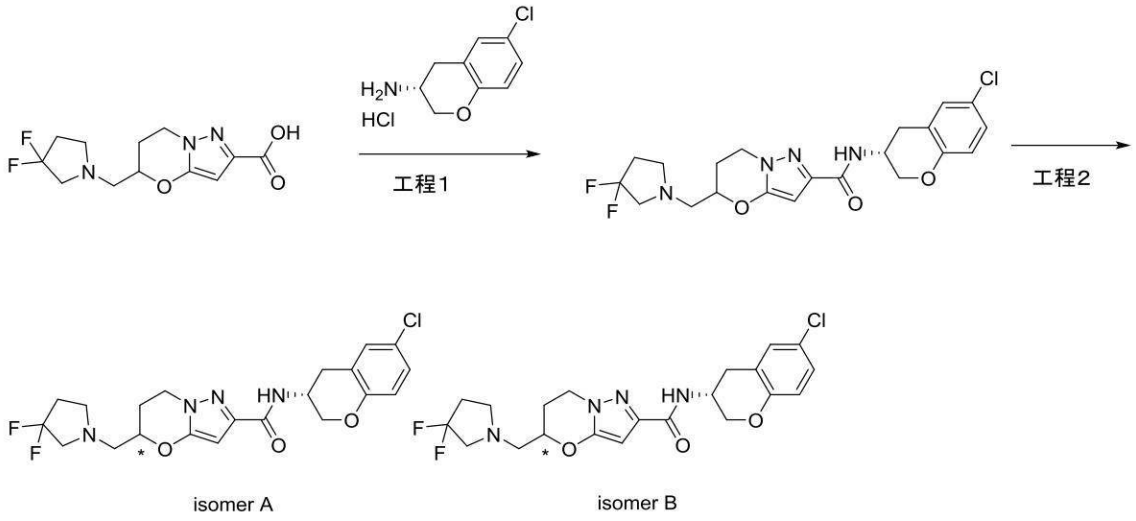
【１０２４】

実施例153

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１０２５】

【化２９０】



【１０２６】

工程1

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例42に記載した方法で合成した5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例1に記載した方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

【１０２７】

工程2

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(7.6 mg, 0.017 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量2.4 mg, 収率 32%)及びisomer B(収量1.9 mg, 収率 25%)を得た。

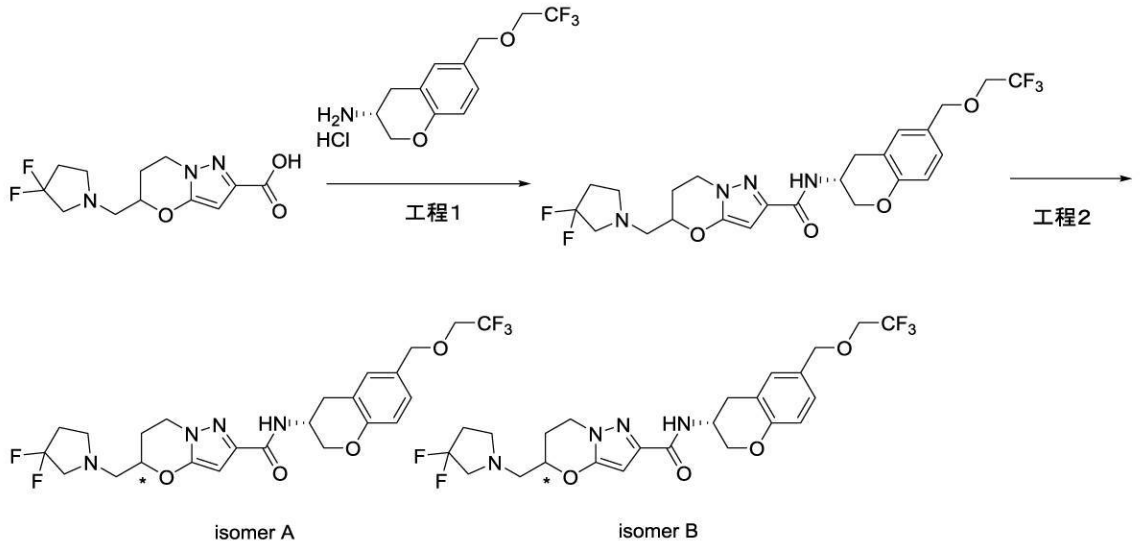
【１０２８】

実施例154

5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１０２９】

【化２９１】



【１０３０】

工程1

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例42に記載した方法で合成した5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例44に記載した方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

【１０３１】

工程2

5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(12.5 mg, 0.024 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.7 mg, 収率 30%)及びisomer B(収量3.8 mg, 収率 30%)を得た。

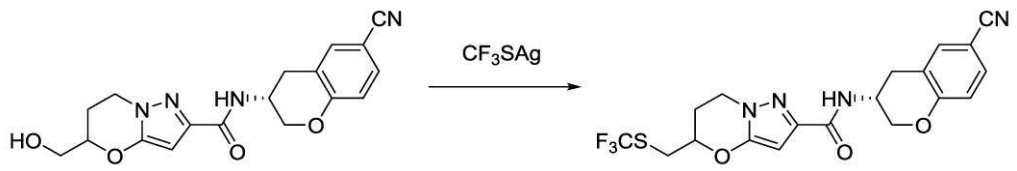
【１０３２】

実施例155

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((トリフルオロメチル)チオ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０３３】

【化２９２】



【１０３４】

実施例93の工程3に記載した方法で合成した((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(30.0 mg, 0.0847 mmol)のトルエン(1.4 mL)懸濁液に、トリフルオロメタンチオール銀

(I)(53.0 mg, 0.254 mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(281 mg, 0.761 mmol)を加え、120℃で2時間撹拌した。反応液に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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((トリフルオロメチル)チオ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 4.3 mg, 収率 12%)を得た。

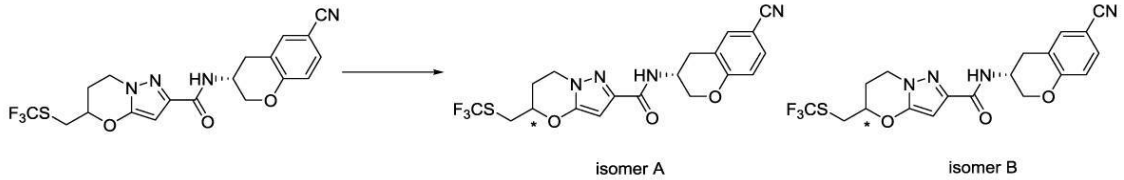
【１０３５】

実施例156

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((トリフルオロメチル)チオ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０３６】

【化２９３】



【１０３７】

実施例155に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(((トリフルオロメチル)チオ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(22.3 mg, 0.051 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量7.8 mg, 収率 35%)及びisomer B(収量8.1 mg, 収率 36%)を得た。

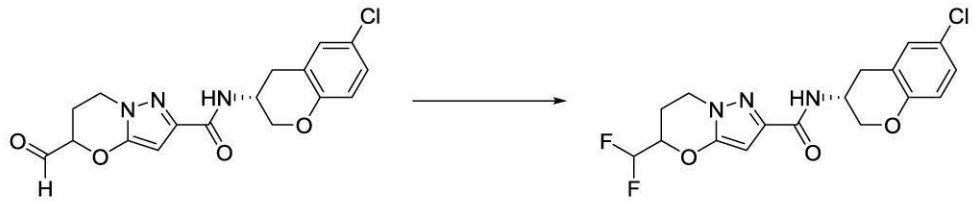
【１０３８】

実施例157

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０３９】

【化２９４】



【１０４０】

実施例151の工程1に記載の方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(14.0 mg, 0.039 mmol)のジクロロメタン(0.4 mL)溶液に、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(21 μL, 0.16 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 4.3 mg, 収率 29%)を得た。

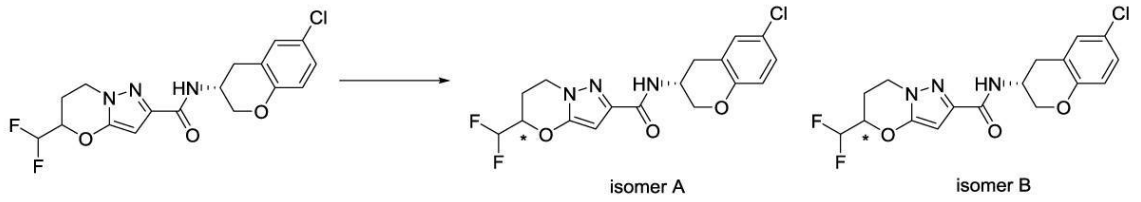
【１０４１】

実施例158

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０４２】

【化２９５】



【１０４３】

実施例157に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(20.9 mg, 0.0545 mmol)をエタノール(2.1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量8.3 mg, 収率 40%)及びisomer B(収量5.4 mg, 収率 26%)を得た。

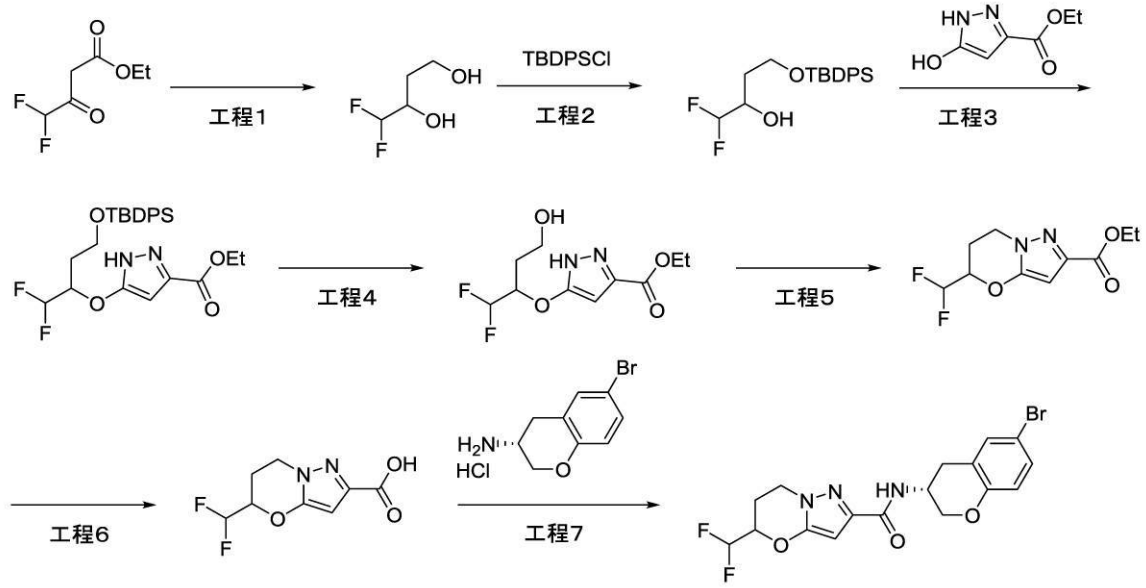
【１０４４】

実施例159

N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０４５】

【化２９６】



【１０４６】

工程1

エチル 4,4-ジフルオロ-3-オキソ-ブタノエート(10.0 g, 60.2 mmol)のテトラヒドロフラン(300 mL)溶液に、水素化ホウ素リチウム(4.34 g, 199 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオール(収量 3.37 g, 収率 44%)を得た。

【１０４７】

工程2

4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオール(128 mg, 1.02 mmol)のジクロロメタン(3.4 mL)溶液に、イミダゾール(346 mg, 5.08 mmol)及びtert-ブチルクロロジフェニルシラン(263 μL, 1.01 mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ-1,1-ジフルオロ-ブタン-2-オール(収量 299 mg, 収率 81%)を得た。

【１０４８】

工程3

4-(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ-1,1-ジフルオロ-ブタン-2-オール(100 mg, 0.274 mmol)のテトラヒドロフラン(1.0 mL)溶液に、エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(42.8 mg, 0.274 mmol)、トリフェニルホスフィン(93.6 mg, 0.357 mmol)及び1.9 mol/Lアゾジカルボン酸ジイソプロピル-トルエン溶液(190 μL, 0.36 mmol)を加え、室温で13時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(3-(tert-ブチル(ジフェニルシリル)オキシ)-1-(ジフルオロメチル)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 33.3 mg, 収率 24%)を得た。

工程4

エチル 5-(3-(tert-ブチル(ジフェニルシリル)オキシ)-1-(ジフルオロメチル)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(9.16 g, 18.2 mmol)のテトラヒドロフラン(180 mL)溶液に、1 mol/Lテトラヒドロアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(37 mL, 37 mmol)を加え室温で1時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(1-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシ-プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 4.75 g, 収率 99%)を得た。

工程5

エチル 5-(1-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシ-プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(93.0 mg, 5.91 mmol)のジクロロメタン(3.5 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(363 mL, 2.11 mmol)、四臭化炭素(233 mg, 0.703 mmol)及びトリフェニルホスフィン(120 mg, 0.703 mmol)を加え、室温で22時間撹拌した。1 mol/L塩酸及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 エチル 5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートをトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物(219 mg)として得た。

工程6

エチル 5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートとトリフェニルホスフィンオキシドの混合物(213 mg)のエタノール(1.7 mL)溶液に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(346 μL, 1.38 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。2 mol/L塩酸及びトルエンを加え、減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸(20.1 mg)を得た。

【１０４９】

工程7

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例2に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

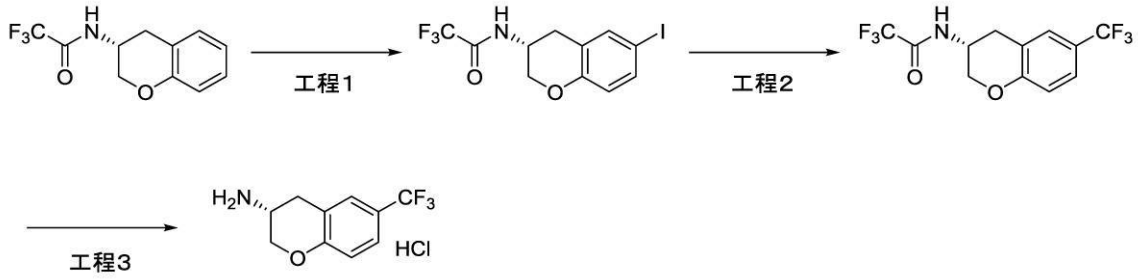
【１０５０】

参考例43

(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１０５１】

【化２９７】



【１０５２】

工程1

参考例1の工程1に記載した方法で合成した(R)-N-(クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(2.50 g, 16.3 mmol)のアセトニトリル(26 mL)溶液に、パラ-トルエンスルホン酸一水和物(2.13 g, 11.2 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。さらに、N-ヨードスクシンイミド(2.52 g, 11.2 mmol)のアセトニトリル(40 mL)溶液を加え、室温で16時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残留物にn-ヘキサン及び酢酸エチルを加え加熱溶解した後、室温まで放冷した。析出した固体をろ取し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ヨードクロマン-3-イル)アセトアミド(収量 1.19 g, 収率 32%)を得た。

【１０５３】

工程2

(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ヨードクロマン-3-イル)アセトアミド(1.19 g, 3.21 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)溶液に、ヨウ化銅(I)(0.73 g, 3.8 mmol)、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート(2.04 mL, 16 mmol)を加え、120℃で16時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、セライトろ過し、酢酸エチル、n-ヘキサン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 949 mg, 収率 95%)を得た。

【１０５４】

工程3

(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(133 mg, 0.425 mmol)のメタノール(1.1 mL)溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.1 mL, 2.2 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した後、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、1時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩(収量 93.8 mg, 収率 87%)を得た。

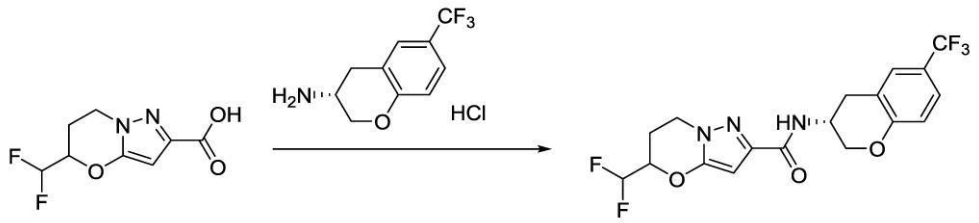
【１０５５】

実施例160

5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０５６】

【化２９８】



【１０５７】

実施例159の工程6に記載した方法で合成した5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸(51.5 mg, 0.236 mmol)、参考例43に記載した方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩(72.0 mg, 0.284 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(43.4 mg, 0.283 mmol)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(54.5 mg, 0.284 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(787 μL)溶液に、4-メチルモルホリン(158 μL, 1.44 mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量91.1 mg, 収率 93%)を得た。

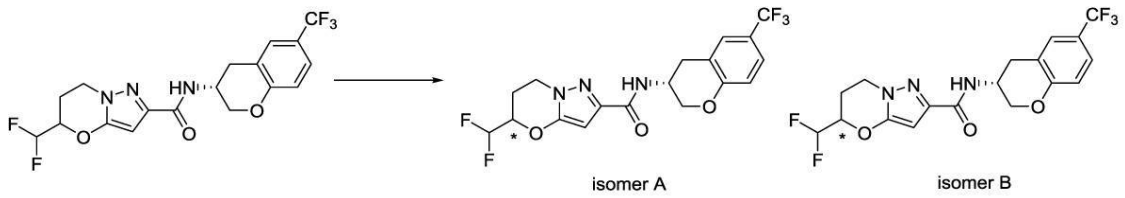
【１０５８】

実施例161

5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０５９】

【化２９９】



【１０６０】

実施例160に記載した方法で合成した5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(14.7 mg, 0.035 mmol)をエタノール(7 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：20.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量6.2 mg, 収率 42%)及びisomer B(収量5.2 mg, 収率 35%)を得た。

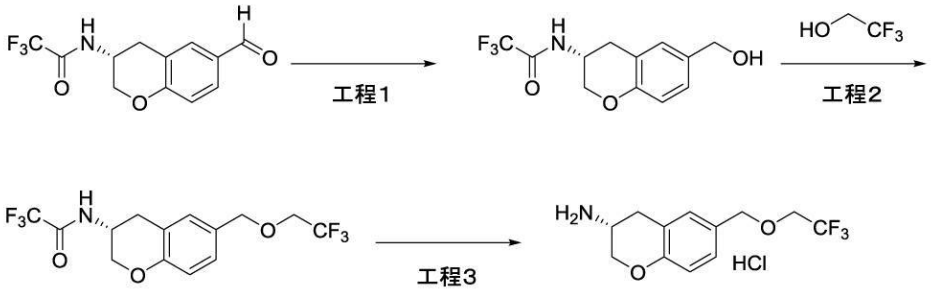
【１０６１】

参考例44

(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１０６２】

【化３００】



【１０６３】

工程1

氷冷した参考例3の工程2に記載の方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ホルミルクロマン-3-イル)アセトアミド(3.89 g, 14.2 mmol)のメタノール(70 mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.08 g, 28.5 mmolを加え、氷冷下で15分間撹拌した。反応液に1 mol/L塩酸及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(ヒドロキシメチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 2.34 g, 収率 60%)を得た。

【１０６４】

工程2

(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(ヒドロキシメチル)クロマン-3-イルアセトアミド(500 mg, 1.82 mmol)のトルエン(18 mL)溶液に、トリブチルホスフィン(908 μL, 3.64 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール(1.3 mL, 18 mmol)及び1,1’-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(919 mg, 3.64 mmol)を加え、80℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 409 mg, 収率 63%)を得た。

【１０６５】

工程3

参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)アセトアミドを用いて、(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチルクロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

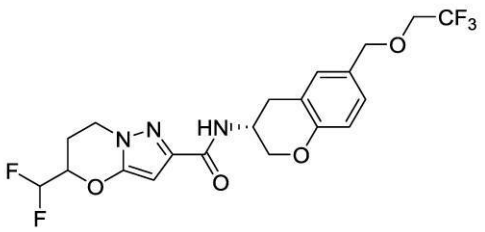
【１０６６】

実施例162

5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-((トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０６７】

【化３０１】



【１０６８】

実施例159と同様の方法で、工程4の(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに

、参考例44に記載の方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-((トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

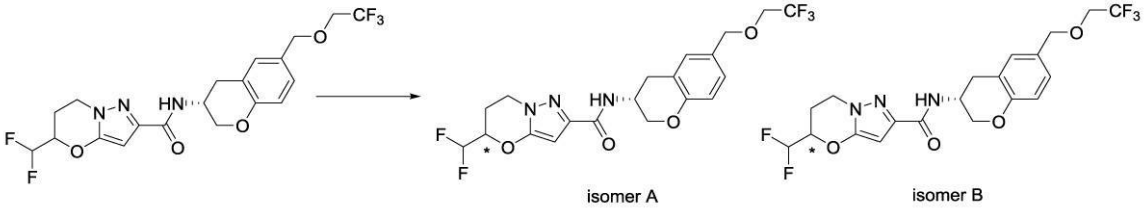
【１０６９】

実施例163

5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-((トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０７０】

【化３０２】



【１０７１】

実施例162に記載した方法で合成した5-(ジフルオロメチル)-N-((R)-6-((トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(18.0 mg, 0.039 mmol)をエタノール(9 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：20.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量8.6 mg, 収率 48%)及びisomer B(収量7.9 mg, 収率 44%)を得た。

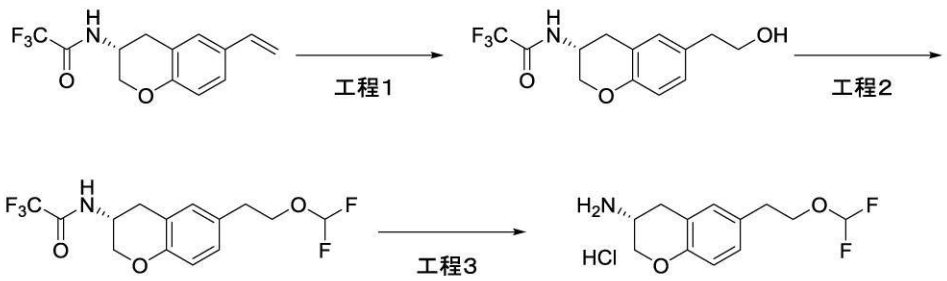
【１０７２】

参考例45

(R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１０７３】

【化３０３】



【１０７４】

工程1

氷冷した参考例3の工程1に記載した方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ビニルクロマン-3-イル)アセトアミド(1.45 g, 5.35 mmol)のテトラヒドロフラン(27 mL)溶液に、0.9 mol/Lボラン-テトラヒドロフランコンプレックスのテトラヒドロフラン溶液(15 mL, 14 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を氷冷し、水及び過ホウ酸ナトリウム(2.47 g, 16.1 mmol)を加え、さらに室温で2．5時間撹拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-ヒドロキシエチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 1.20 g, 収率 77%)を得た。

【１０７５】

工程2

(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-ヒドロキシエチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(1.19 g, 4.11 mmol)とヨウ化銅(I)(235 mg, 1.23 mmol)のアセトニトリル(21 mL)懸濁液を50℃に加熱し、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(1.10 g, 6.17 mmol)を加え、50℃で3時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(収量 710 mg, 収率 51%)を得た。

【１０７６】

工程3

参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-N-(6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて、(R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

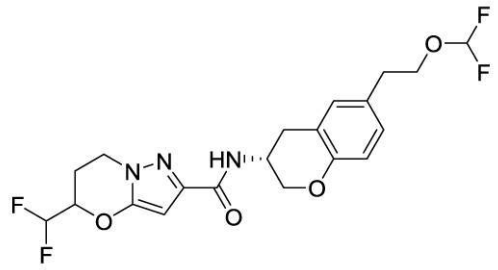
【１０７７】

実施例164

N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０７８】

【化３０４】



【１０７９】

実施例159と同様の方法で、工程4の(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例45に記載の方法で合成した(R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

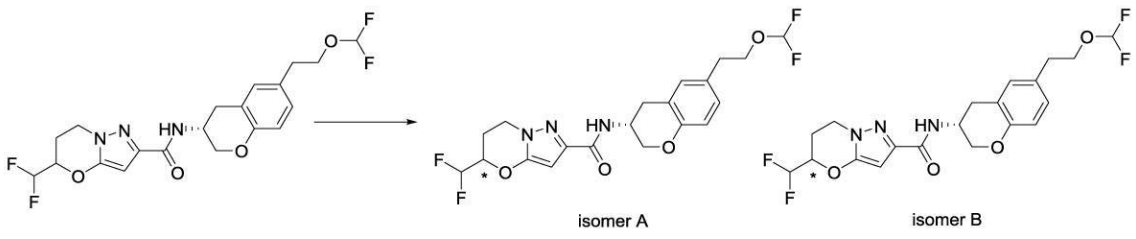
【１０８０】

実施例165

N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１０８１】

【化３０５】



【１０８２】

実施例164に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマ

ン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(25.5 mg, 0.058 mmol)をエタノール(2.6 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：20.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量10.1 mg, 収率 40%)及びisomer B(収量9.8 mg, 収率 38%)を得た。

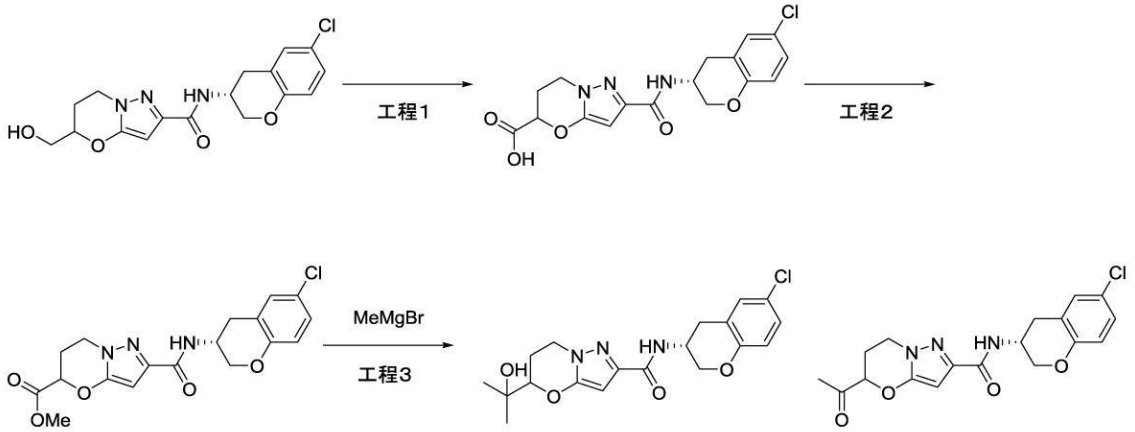
【１０８３】

参考例46

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド及び5-アセチル-N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０８４】

【化３０６】



【１０８５】

工程1

氷冷した実施例117の工程1に記載の方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(668 mg, 1.84 mmol)のアセトン(9.2 mL)溶液に、2 mol/L三酸化クロム-硫酸水溶液(2.8 mL, 5.6 mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液にイソプロパノールを加え、セライトろ過した。ろ液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、飽和無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-カルボン酸(収量 314 mg, 収率 45%)を得た。

【１０８６】

工程2

2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-カルボン酸(150 mg, 0.397 mmol)のトルエン(4 mL)懸濁液に、メタノール(0.6 mL, 10 mmol)及び0.6 mol/L(トリメチルシリル)ジアゾメタン-n-ヘキサン溶液(1 mL, 0.6 mmol)を加えて、室温で30分間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-カルボキシレート(収量 33.3 mg, 収率 21%)を得た。

【１０８７】

工程3

-78℃に冷却したメチル 2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-カルボキシレート(48.9 mg, 0.125 mm

ol)のテトラヒドロフラン(1.3 mL)溶液に、3 mol/Lメチルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液(0.40 mL, 1.2 mmol)を加え、20分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 9.3 mg, 収率 19%)及び5-アセチル-N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 38.3 mg, 収率 82%)を得た。

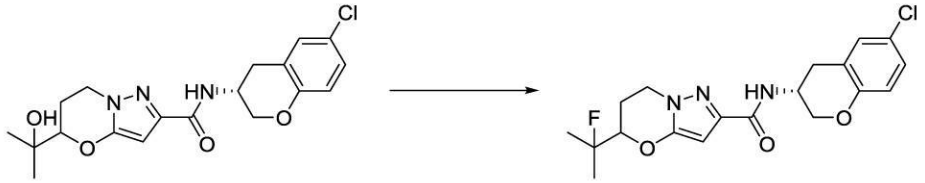
【１０８８】

実施例166

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０８９】

【化３０７】



【１０９０】

実施例157と同様の方法で、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例46に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-フルオロプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

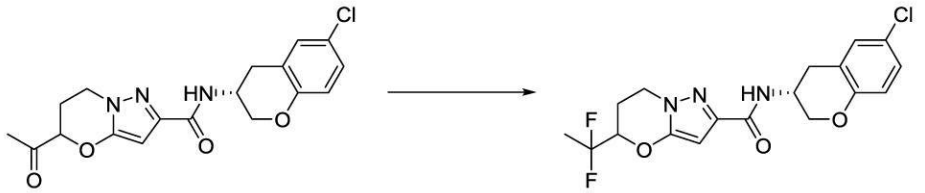
【１０９１】

実施例167

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０９２】

【化３０８】



【１０９３】

実施例157と同様の方法で、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-ホルミル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例46に記載した方法で合成した5-アセチル-N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

【１０９４】

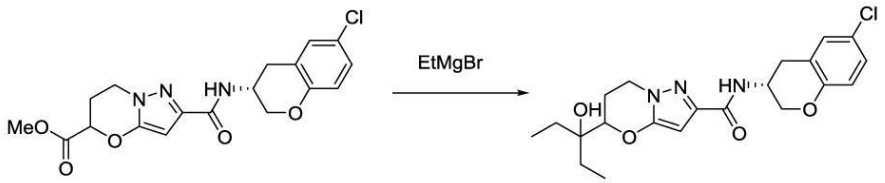
実施例168

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(3-ヒドロキシペンタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-

ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０９５】

【化３０９】



【１０９６】

参考例46の工程2に記載した方法で合成したメチル 2-(((R)-6-クロロクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-5-カルボキシレートのテトラヒドロフラン(1.7 mL)溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(31 μL, 0.10 mmol)加え、30分間攪拌した後、1 mol/Lエチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液(0.4 mL, 0.4 mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(3-ヒドロキシペンタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(収量 5.8 mg, 収率 16%)を得た。

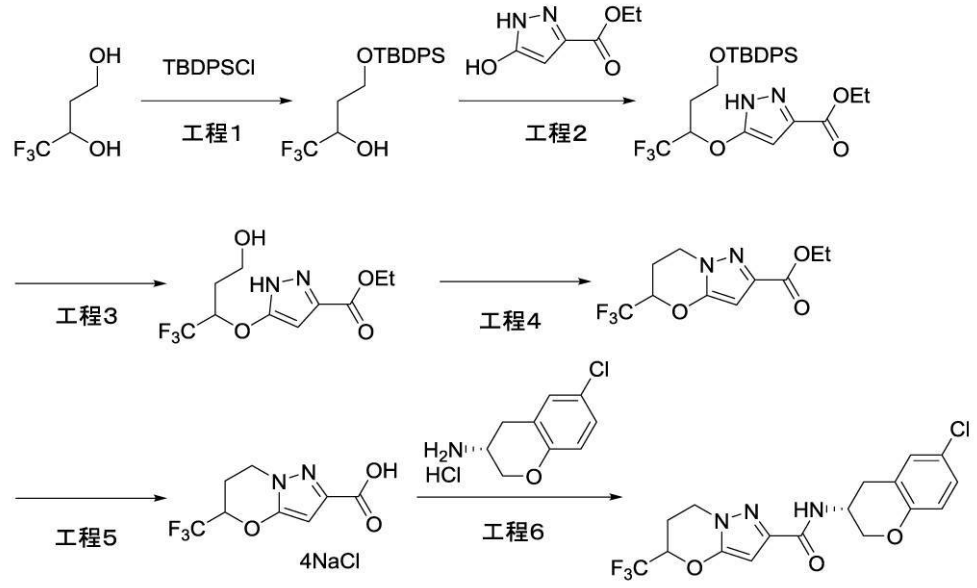
【１０９７】

実施例169

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１０９８】

【化３１０】



【１０９９】

工程1

実施例85の工程1と同様の製造方法で、ブタン-1,3-ジオールの代わりに、4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオールを用いて、4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オールを得た。

【１１００】

工程2

氷冷した4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール(563 mg, 1.47 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液にピリジン(186 μL, 2.31 mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物(226 μL, 1.34 mmol)を加え、30分間攪拌した後、エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(200 mg, 1.28 mmol)及び炭酸カリウム(266 mg, 1.92 mmol)を加え、80℃で3時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(113 mg, 17%)を得た。

【１１０１】

工程3

実施例85の工程3と同様の方法で、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 5-((1,1,1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た。

【１１０２】

工程4

実施例85の工程4と同様の方法で、エチル 5-((4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((1,1,1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

【１１０３】

工程5

実施例85の工程5と同様の方法で、エチル 5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１１０４】

工程6

実施例85の工程6と同様の方法で、5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸(4塩化ナトリウム混合物)を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

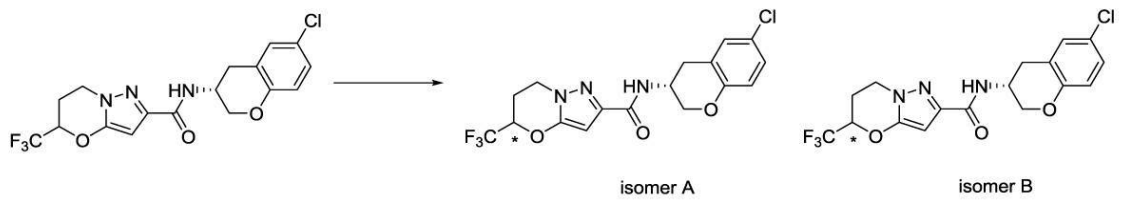
【１１０５】

実施例170

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１１０６】

【化３１１】



【１１０７】

実施例169に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-5-(トリフルオ

ロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(10.0 mg, 0.125 mmol)をエタノール(2 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IA、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量1.9 mg, 収率 19%)及びisomer B(収量2.3 mg, 収率 23%)を得た。

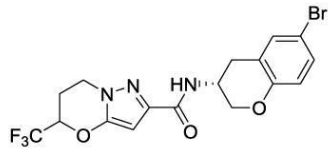
【１１０８】

実施例171

N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１１０９】

【化３１２】



【１１１０】

実施例169と同様の方法で、工程6の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例2に記載の方法で合成した(R)-6-ブロモクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

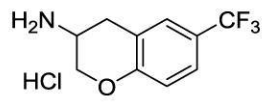
【１１１１】

参考例47

6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１１１２】

【化３１３】



【１１１３】

参考例4と同様の方法で、工程1の2-クロロ-6-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドの代わりに、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用いて、6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

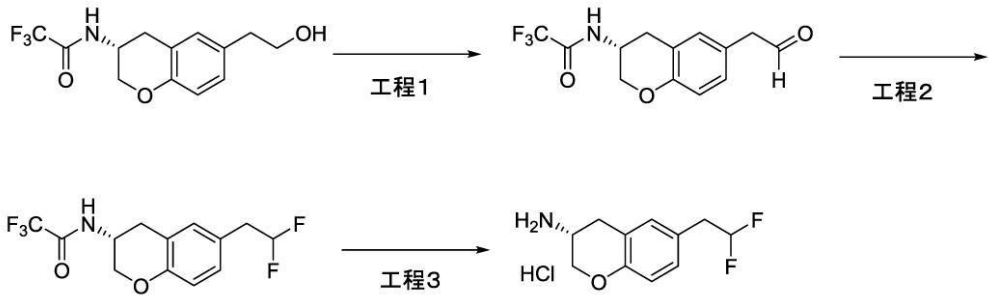
【１１１４】

参考例48

(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１１１５】

【化３１４】



【１１１６】

工程1

参考例45の工程1に記載した方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-ヒドロキ

シエチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(1.20 g, 4.15 mmol)のジクロロメタン(21 mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(1.39 g, 16.5 mmol)とデス-マーチンペルヨージナン(3.52 g, 8.30 mmol)を加え、室温で1．5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-オキソエチルクロマン-3-イル)アセトアミド(収量 906 mg, 収率 76%)を得た。

【１１１７】

工程2

氷冷した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-オキソエチルクロマン-3-イル)アセトアミド(906 mg, 3.16 mmol)のジクロロメタン(16 mL)溶液に、三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(1.3 mL, 9.8 mmol)を加え、そのまま30分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(収量 716 mg, 収率 73%)を得た。

【１１１８】

工程3

参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-N-(6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを用いて、(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

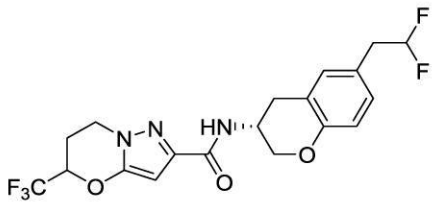
【１１１９】

実施例172

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１１２０】

【化３１５】



【１１２１】

実施例169と同様の方法で、工程6の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例48に記載の方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

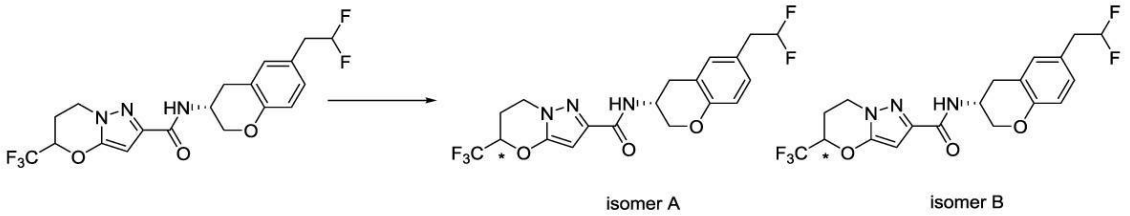
【１１２２】

実施例173

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１１２３】

【化３１６】



【１１２４】

実施例172に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(10.1 mg, 0.010 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(5 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.9 mg, 収率 39%)及びisomer B(収量3.9 mg, 収率 39%)を得た。

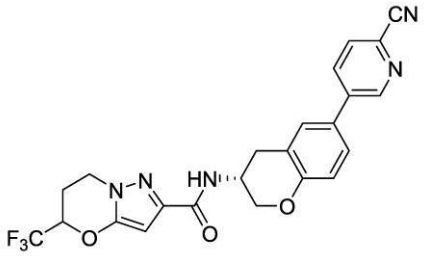
【１１２５】

実施例174

N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１１２６】

【化３１７】



【１１２７】

参考例27の工程1と同様の方法で、(R)-N-(6-ブロモクロマン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの代わりに、実施例171に記載の方法で合成したN-((R)-6-ブロモクロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドを用い、ピリジン-4-イルボロン酸の代わりに、6-シアノピリジン-3-イルボロン酸を用いて、N-((R)-6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

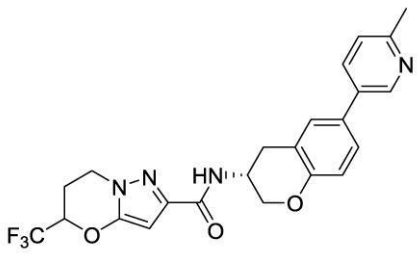
【１１２８】

実施例175

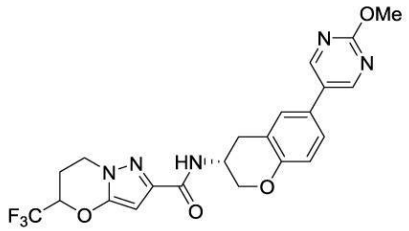
N-((R)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１１２９】

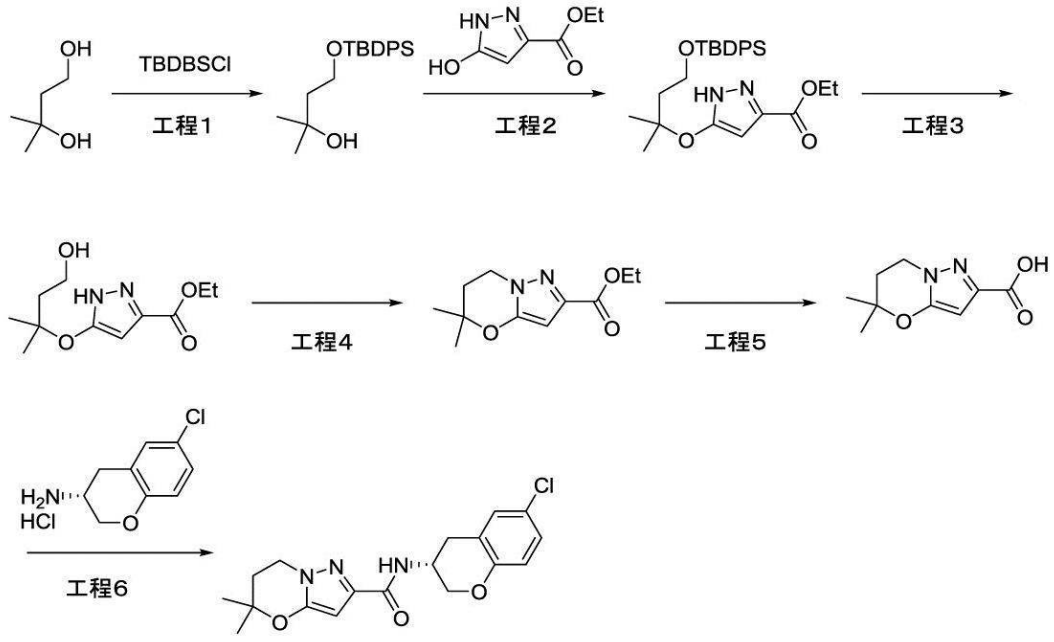
【化３１８】



【１１３０】
実施例174と同様の方法で、(6-シアノピリジン-3-イル)ボロン酸代わりに、(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を用いて、N-((R)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【１１３１】
実施例176
N-((R)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【１１３２】
【化３１９】



【１１３３】
実施例174と同様の方法で、(6-シアノピリジン-3-イル)ボロン酸代わりに、(2-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸を用いて、N-((R)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。
【１１３４】
実施例177
(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造
【１１３５】
【化３２０】



【１１３６】
工程1

実施例85の工程1と同様の製造方法で、ブタン-1,3-ジオールの代わりに、3-メチルブタン-1,3-ジオールを用いて、4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オールを得た。

【１１３７】

工程2

氷冷した4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オール(300 mg, 0.876 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、1.6 mol/L n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(550 μL, 0.88 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を氷冷し、クロロジフェニルホスフィン(160 μL, 0.873 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、ヘキサン及び酢酸エチルを加え、ろ過した。減圧下でろ液を濃縮した。残留物のジクロロメタン(1 mL)溶液を調製し、エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(164 mg, 1.05 mmol)及び2,6-ジメチルベンゾキノン(143 mg, 1.05 mmol)のジクロロメタン(3 mL)溶液に加えた後、室温で18時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチルブタン-2-イル)オキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 30.1 mg, 収率 7.2%)を得た。

【１１３８】

工程3

実施例85の工程3と同様の方法で、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチルブタン-2-イル)オキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 5-((4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た。

【１１３９】

工程4

実施例85の工程4と同様の方法で、エチル 5-((4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを得た。

【１１４０】

工程5

実施例85の工程5と同様の方法で、エチル 5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１１４１】

工程6

実施例85の工程6と同様の方法で、5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

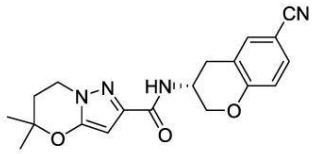
【１１４２】

実施例178

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１１４３】

【化３２１】



【１１４４】

実施例177と同様の方法で、工程6の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

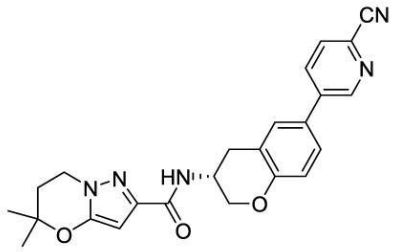
【１１４５】

実施例179

(R)-N-(6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１１４６】

【化３２２】



【１１４７】

実施例177と同様の方法で、工程6の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例32に記載した方法で合成した(R)-5-(3-アミノクロマン-6-イル)ピコリノニトリルを用いて、(R)-N-(6-(6-シアノピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

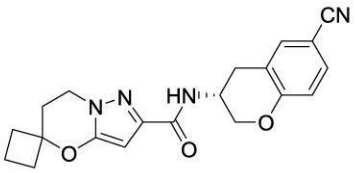
【１１４８】

実施例180

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-6’,7’-ジヒドロスピロ［シクロブタン-1,5’-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2’-カルボキサミドの製造

【１１４９】

【化３２３】



【１１５０】

実施例177と同様の方法で、工程1の3-メチルブタン-1,3-ジオールの代わりに、1-(2-ヒドロキシエチル)シクロブタノールを用い、工程6の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-6’,7’-ジヒドロスピロ［シクロブタン-1,5’-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2’-カルボキサミドを得た。

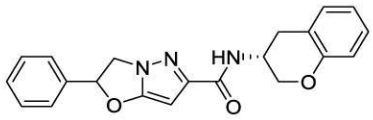
【１１５１】

実施例181

N-((R)-クロマン-3-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１１５２】

【化３２４】



【１１５３】

実施例70の工程6から工程8と同様の方法で、工程6の1-(1-ブロモ-3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼンの代わりに、(1,2-ジブロモエチル)ベンゼンを用い、工程8の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

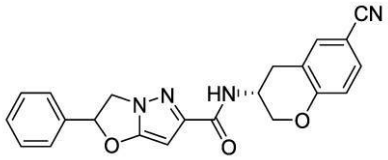
【１１５４】

実施例182

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１１５５】

【化３２５】



【１１５６】

実施例70の工程6から工程8と同様の方法で、工程6の1-(1-ブロモ-3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼンの代わりに、(1,2-ジブロモエチル)ベンゼンを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

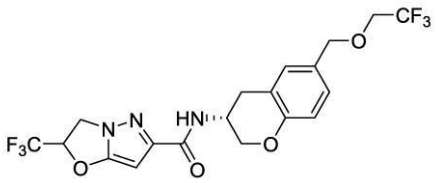
【１１５７】

実施例183

N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１１５８】

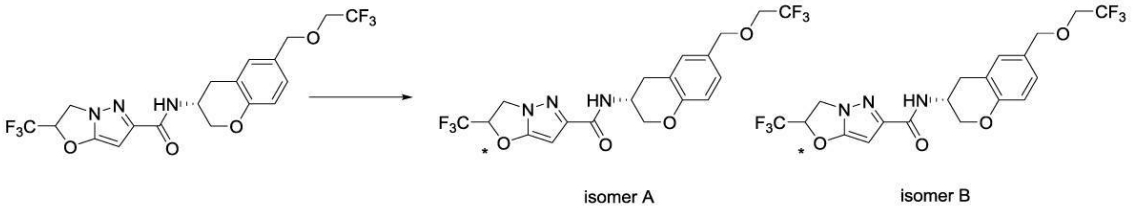
【化３２６】



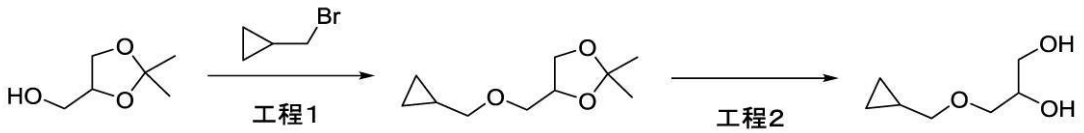
【１１５９】

実施例169と同様の方法で、工程1の4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオールの代わりに、3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールを用い、工程6の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例44に記載した方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１１６０】
実施例184
N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１１６１】
【化３２７】

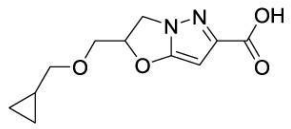


【１１６２】
実施例183に記載した方法で合成したN-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(15.8 mg, 0.034 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.4 mg, 収率 22%)及びisomer B(収量3.2 mg, 収率 20%)を得た。
【１１６３】
参考例49
3-(シクロプロピルメトキシ)プロパン-1,2-ジオールの製造
【１１６４】
【化３２８】

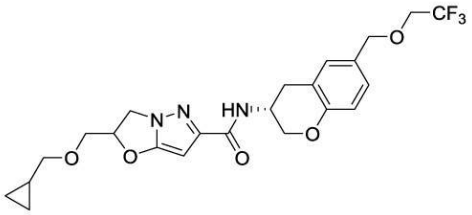


【１１６５】
工程1
(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(1.50 g, 11.3 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(57 mL)溶液に水素化ナトリウム(60% in oil)(908 mg, 22.7 mmol)を加え、10分間撹拌した後、(ブロモメチル)シクロプロパン(1.6 mL, 17 mmol)を加え、70℃で15時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、水及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(シクロプロピルメトキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(収量 1.31 g, 収率 62%)を得た。
【１１６６】
工程2
4-(シクロプロピルメトキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(1.31 g, 7.03 mmol)のエタノール(35 mL)溶液に2 mol/L塩酸(8.8 mL, 18 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、3-(シクロプロピルメトキシ)プロパン-1,2-ジオール(収量 955 mg, 収率 93%)を得た。
【１１６７】
参考例50
2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造

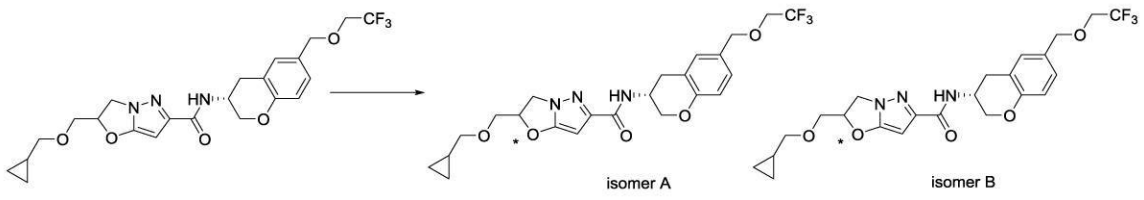
【１１６８】
【化３２９】



【１１６９】
実施例85の工程1から工程5と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、参考例49に記載した方法で合成した3-(シクロプロピルメトキシ)プロパン-1,2-ジオールを用いて、2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を得た。
【１１７０】
実施例185
2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１１７１】
【化３３０】



【１１７２】
実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例50に記載した方法で合成した2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例44に記載した方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。
【１１７３】
実施例186
2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１１７４】
【化３３１】



【１１７５】
実施例185に記載した方法で合成した2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］

オキサゾール-6-カルボキサミド(17.7 mg, 0.037 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量5.7 mg, 収率 32%)及びisomer B(収量4.4 mg, 収率 25%)を得た。

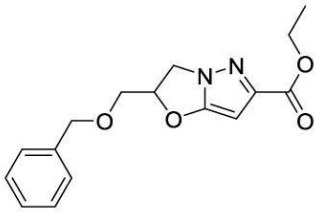
【１１７６】

参考例51

エチル 2-((ベンジルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートの製造

【１１７７】

【化３３２】



【１１７８】

実施例85の工程1から工程4と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、3-ベンジルオキシプロパン-1,2-ジオールを用いて、エチル 2-((ベンジルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

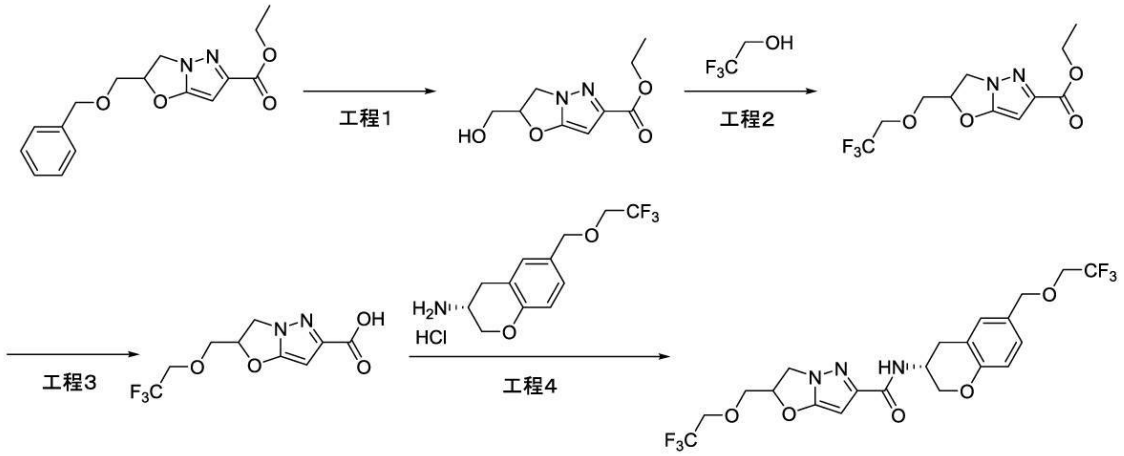
【１１７９】

実施例187

2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１１８０】

【化３３３】



【１１８１】

工程1

実施例100の工程1と同様の方法で、エチル 5-((ベンジルオキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例51に記載した方法で合成したエチル 2-((ベンジルオキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、エチル 2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１１８２】

工程2

実施例114と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、エチル 2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、エチル 2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１１８３】

工程3

実施例100の工程2と同様の方法で、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１１８４】

工程4

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例44に記載した方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

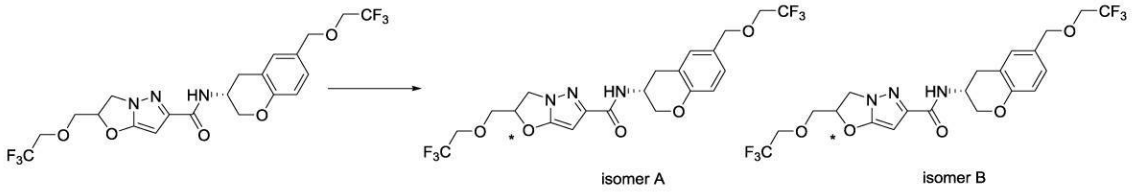
【１１８５】

実施例188

2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１１８６】

【化３３４】



【１１８７】

実施例187に記載した方法で合成した2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドをtert-ブチルメチルエーテル／エタノール(90／1)混合溶媒(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IA、展開溶媒：tert-ブチルメチルエーテル／エタノール＝90／10、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.1 mg)及びisomer B(収量 4.1 mg)を得た。

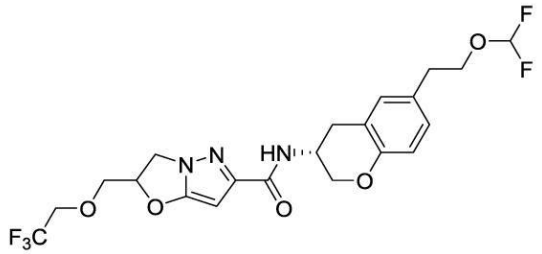
【１１８８】

実施例189

N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１１８９】

【化３３５】



【１１９０】

実施例187の工程4と同様の方法で、(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例45に記載した方法で合成した(R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

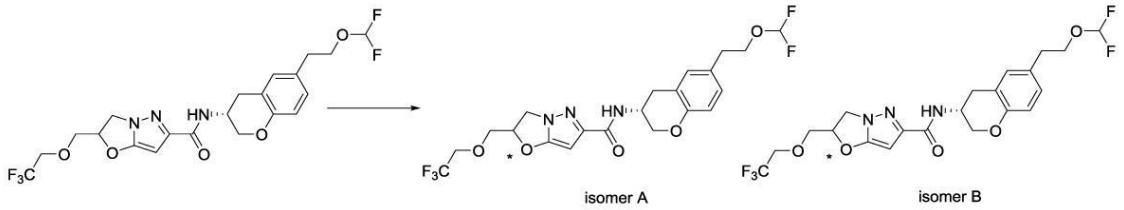
【１１９１】

実施例190

N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１１９２】

【化３３６】



【１１９３】

実施例189に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(21.3 mg, 0.043 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量9.2 mg, 収率 43%)及びisomer B(収量5.7 mg, 収率 27%)を得た。

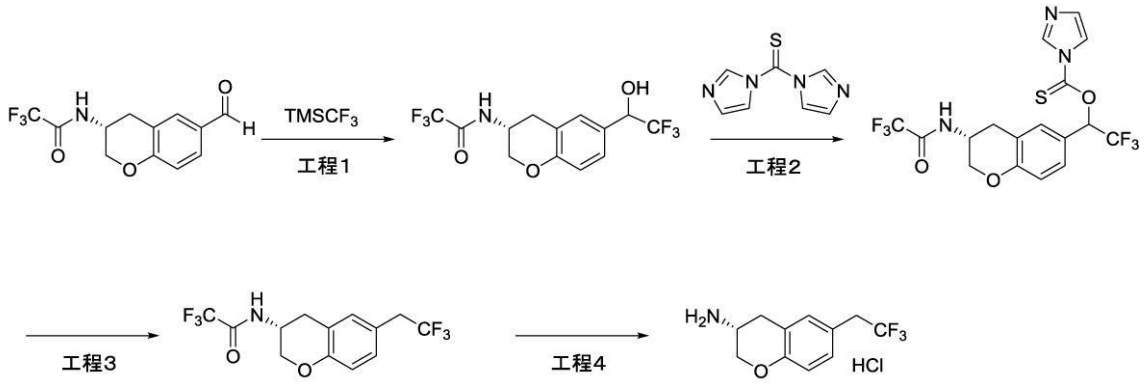
【１１９４】

参考例52

(R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１１９５】

【化３３７】



【１１９６】

工程1

参考例3の工程2に記載の方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-ホルミルクロマン-3-イル)アセトアミド(1.0 g, 3.7 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(2.2 mL, 15 mmol)とフッ化セシウム(1.7 g, 11 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にテトラヒドロフラン(20 mL)と1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2,2,2-トリフルオロ-N-((3R)-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 0.68 g, 収率 54%)を得た。

【１１９７】

工程2

2,2,2-トリフルオロ-N-((3R)-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(0.68 g, 2.0 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、ジ(イミダゾール-1-イル)メタンチオン(0.56 g, 3.1 mmol)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(31 mg, 0.25 mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、O-(2,2,2-トリフルオロ-1-((R)-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)クロマン-6-イル)エチル1H-イミダゾール-1-カルボニトリル(収量 0.68 g, 収率 75%)を得た。

【１１９８】

工程3

O-(2,2,2-トリフルオロ-1-((R)-3-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)クロマン-6-イル)エチル1H-イミダゾール-1-カルボニトリル(600 mg, 1.32 mmol)のトルエン(3 mL)溶液にトリブチルスタンナン(0.70 mL, 2.7 mmol)及び過酸化ベンゾイル(160 mg, 0.66 mmol)を加え、100℃で2時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマドグラフィーで精製し、2,2,2-トリフルオロ-N-((3R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 300 mg, 収率 69%)を得た。

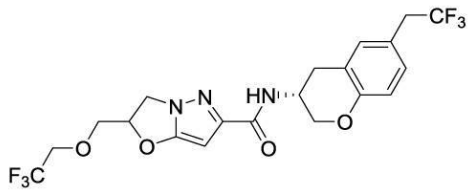
【１１９９】

工程4

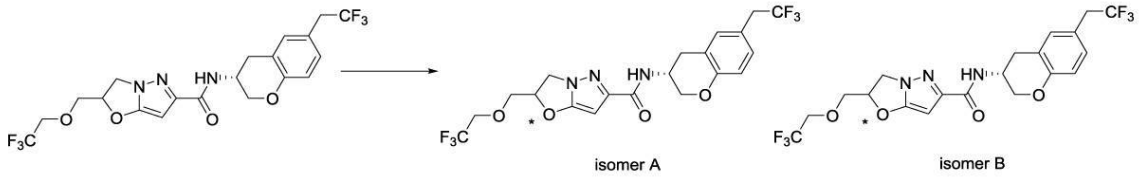
参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、2,2,2-トリフルオロ-N-((3R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)アセトアミドを用いて、(R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

【１２００】

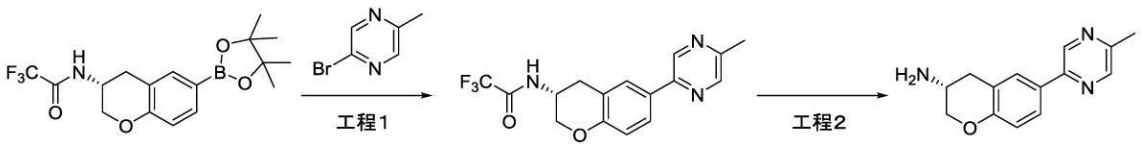
実施例191
2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１２０１】
【化３３８】



【１２０２】
実施例187の工程4と同様の方法で、(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例52に記載した方法で合成した(R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。
【１２０３】
実施例192
2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１２０４】
【化３３９】



【１２０５】
実施例191に記載した方法で合成した2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-N-((R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(10.0 mg, 0.021 mmol)をエタノール(0.8 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.0 mg, 収率 30%)及びisomer B(収量3.5 mg, 収率 35%)を得た。
【１２０６】
参考例53
(R)-6-(5-メチルピラジン-2-イル)クロマン-3-アミンの製造
【１２０７】
【化３４０】



【１２０８】
工程1
参考例28の工程1に記載した方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-3-イル)アセトアミド(600 mg, 1.62 mmol)、2-ブロモ-5-メチルピラジン(336 mg, 1.94 mmol)、炭酸セシウム(1.00 g,

3.07 mmol)の1,4-ジオキサン(20 mL)の懸濁液に、Xantphos Pd G3(15.0 mg, 0.0158 mmol)を加え、125℃で4時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(5-メチルピラジン-2-イル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 224 mg, 収率 41%)を得た。

【１２０９】

工程2

参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(5-メチルピラジン-2-イル)クロマン-3-イル)アセトアミドを用いて、(R)-6-(5-メチルピラジン-2-イル)クロマン-3-アミンを得た。

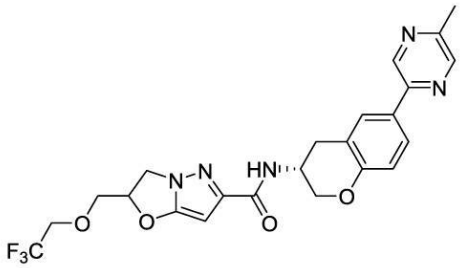
【１２１０】

実施例193

N-((R)-6-(5-メチルピラジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２１１】

【化３４１】



【１２１２】

実施例187の工程4と同様の方法で、(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例53に記載した方法で合成した(R)-6-(5-メチルピラジン-2-イル)クロマン-3-アミンを用いて、N-((R)-6-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

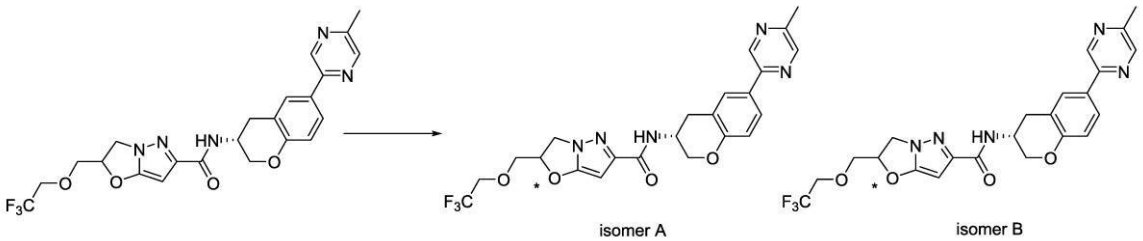
【１２１３】

実施例194

N-((R)-6-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２１４】

【化３４２】



【１２１５】

実施例193に記載した方法で合成したN-((R)-6-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(20.0 mg, 0.041 mmol)をエタノール(1.5 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：16.0 mL/min、室温)に付し、isom

er A(収量5.1 mg, 収率 26%)及びisomer B(収量5.5 mg, 収率 28%)を得た。

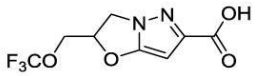
【１２１６】

参考例54

2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造

【１２１７】

【化３４３】



【１２１８】

参考例37と同様の方法で、工程1のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、実施例187の工程1に記載した方法で合成したエチル 2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

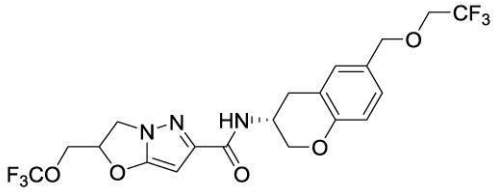
【１２１９】

実施例195

N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２２０】

【化３４４】



【１２２１】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例54に記載した方法で合成した2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例44に記載した方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

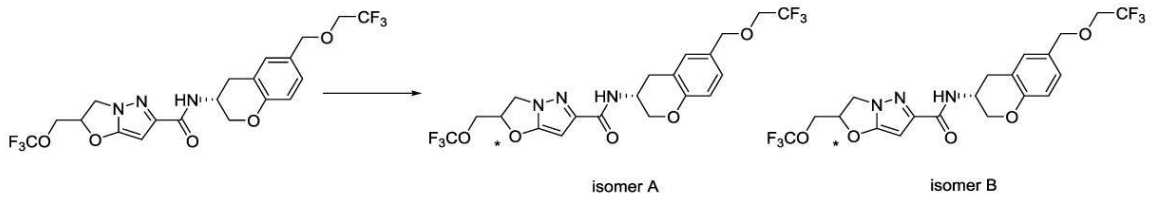
【１２２２】

実施例196

N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２２３】

【化３４５】



【１２２４】

実施例195に記載した方法で合成したN-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(20.8 mg, 0.042 mmol)をtert-ブチルメチルエーテル／エタノール(90／10)混合溶媒(2 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IA、展開溶媒：tert-ブチルメチルエーテル／エタノール＝90／10、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量6.2 mg, 収率 30%)及びisomer B(収量6.4 mg, 収率 31%)を得た。

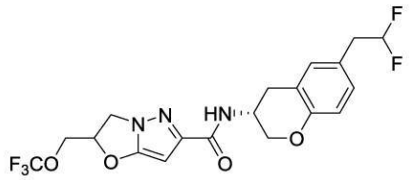
【１２２５】

実施例197

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２２６】

【化３４６】



【１２２７】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例54に記載した方法で合成した2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例48に記載した方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

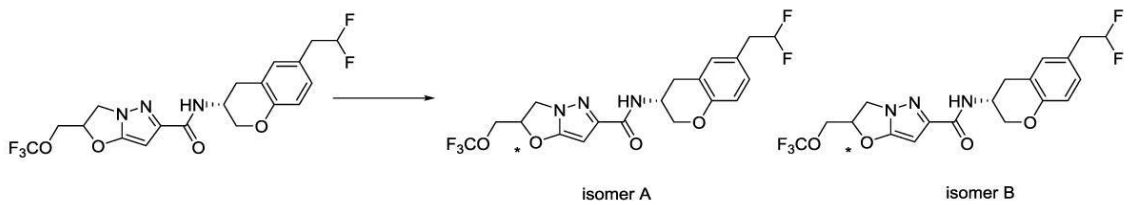
【１２２８】

実施例198

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２２９】

【化３４７】



【１２３０】

実施例197に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イ

ル)-2-((トリフルオロメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(13.4 mg, 0.030 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量5.1 mg, 収率 38%)及びisomer B(収量4.7 mg, 収率 35%)を得た。

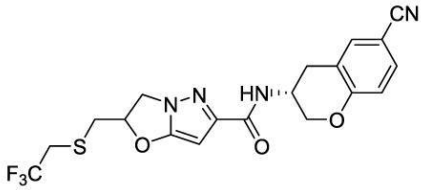
【１２３１】

実施例199

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２３２】

【化３４８】



【１２３３】

実施例187の工程2から工程4と同様の方法で、工程2の2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに、2,2,2-トリフルオロエタンチオールを用い、工程4の(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

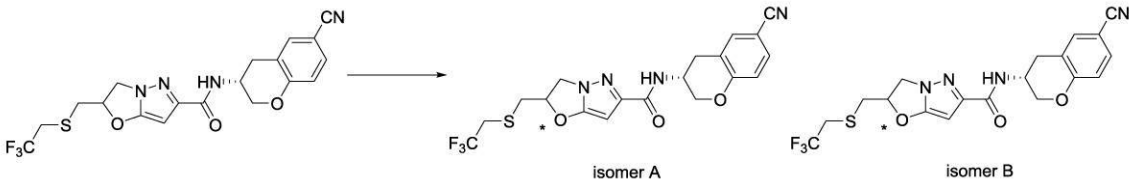
【１２３４】

実施例200

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２３５】

【化３４９】



【１２３６】

実施例199に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(10.4 mg, 0.078 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.4 mg, 収率 33%)及びisomer B(収量3.5 mg, 収率 34%)を得た。

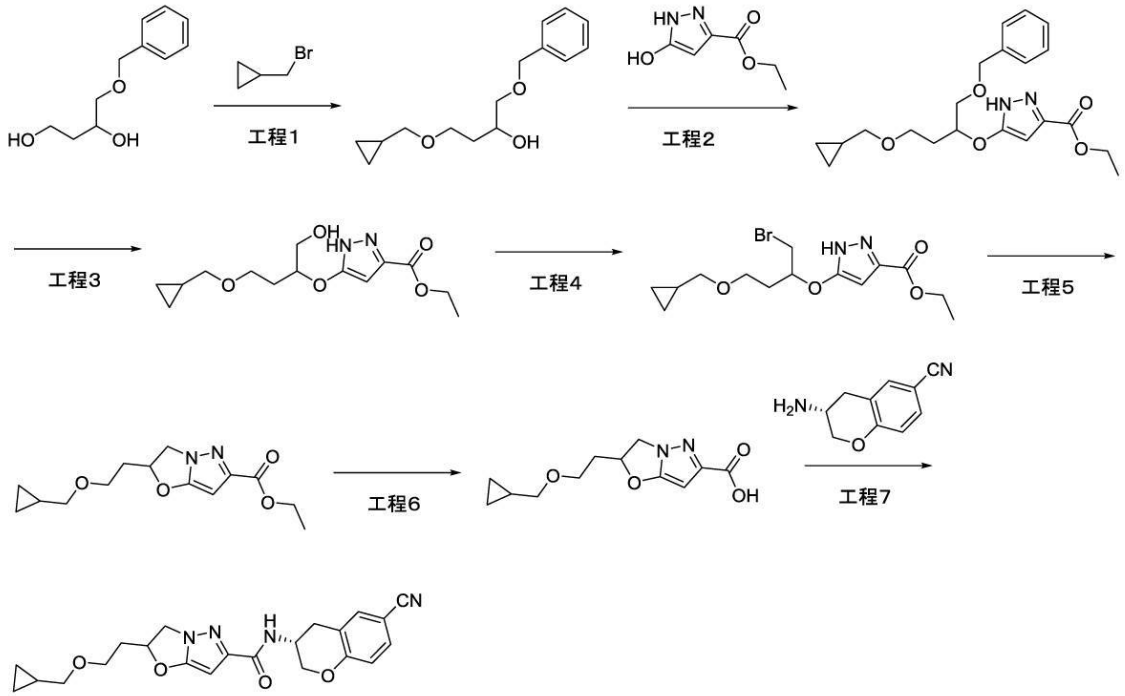
【１２３７】

実施例201

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２３８】

【化３５０】



【１２３９】

工程1

4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)に、テトラブチルアンモニウムブロミド(16.4 mg, 0.0509 mmol)、4-ベンジルオキシブタン-1,3-ジオール(100 mg, 0.510 mmol)及び(ブロモメチル)シクロプロパン(0.15 mL, 1.6 mmol)を加え、50℃で2時間撹拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ベンジルオキシ-4-(シクロプロピルメトキシ)ブタン-2-オール(収量 58 mg, 収率 45%)を得た。

【１２４０】

工程2

実施例85の工程と同様の方法で、4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オールの代わりに、1-ベンジルオキシ-4-(シクロプロピルメトキシ)ブタン-2-オールを用いて、エチル 5-(1-ベンジルオキシメチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た。

【１２４１】

工程3

エチル 5-(1-ベンジルオキシメチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.3 g, 3.3 mmol)のエタノール(50 mL)溶液に、5%パラジウム炭素(0.71 g)を加え、水素雰囲気下(バルーン圧)、室温で3時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(3-(シクロプロピルメトキシ)-1-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 0.91 g, 収率 91%)を得た。

【１２４２】

工程4

エチル 5-(3-(シクロプロピルメトキシ)-1-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(0.91 g, 3.1 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.1 mL, 18 mmol)、四臭化炭素(3.0 g, 9.0 mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.6 g, 6.1 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(1-(ブ

ロモメチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 0.42 g, 収率 38%)を得た。

【１２４３】

工程5

エチル 5-(1-(ブロモメチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)プロポキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(0.42 g, 1.2 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)溶液に、炭酸カリウム(0.40 g, 2.9 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1,b]オキサゾール-6-カルボキシレート(収量 195 mg, 収率 60%)を得た。

【１２４４】

工程6

実施例85の工程5と同様の方法で、エチル 5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1、b]オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１２４５】

工程7

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1,b]オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載の方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

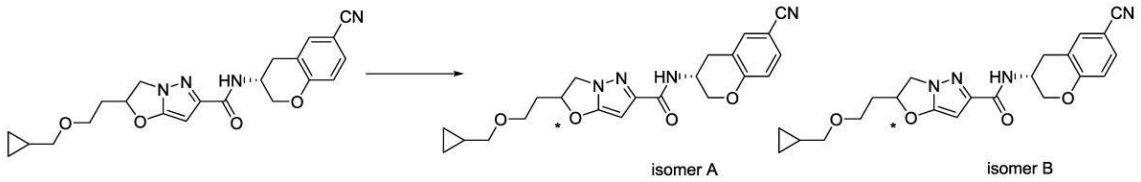
【１２４６】

実施例202

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２４７】

【化３５１】



【１２４８】

実施例201に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(19.0 mg, 0.047 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRAL PAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量7.5 mg, 収率 39%)及びisomer B(収量6.7 mg, 収率 35%)を得た。

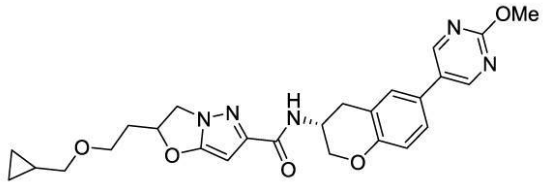
【１２４９】

実施例203

2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２５０】

【化３５２】



【１２５１】

実施例201と同様の方法で、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例29に記載した方法で合成した(R)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-アミンを用いて、2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

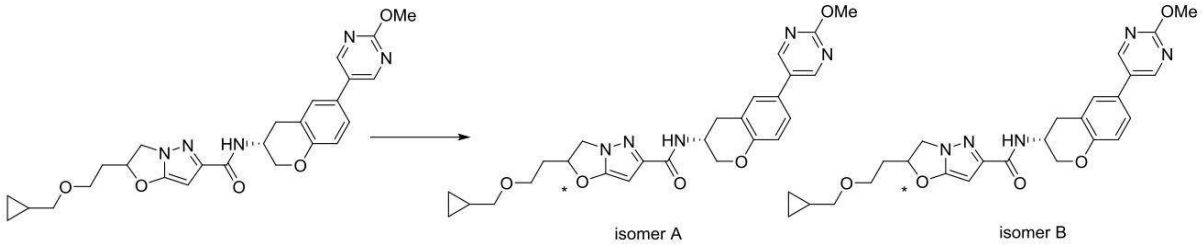
【１２５２】

実施例204

2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２５３】

【化３５３】



【１２５４】

実施例203に記載した方法で合成した2-(2-(シクロプロピルメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミド(22.0 mg, 0.045 mmol)をエタノール(7 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量6.4 mg, 収率 29%)及びisomer B(収量8.5 mg, 収率 39%)を得た。

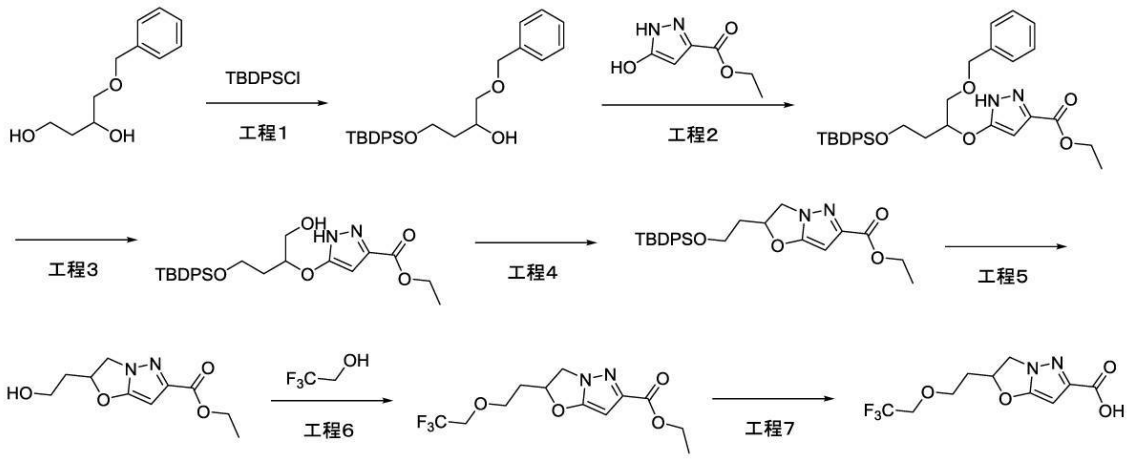
【１２５５】

参考例55

2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造

【１２５６】

【化３５４】



【１２５７】

工程1及び工程2

実施例85の工程1から工程2と同様の方法で、工程1のブタン-1,3-ジオールの代わりに、4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオールを用いて、エチル 5-((1-(ベンジルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た。

【１２５８】

工程3

実施例100の工程1と同様の方法で、エチル 5-((ベンジルオキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((1-(ベンジルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た。

【１２５９】

工程4

実施例85の工程4と同様の方法で、エチル 5-((4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 2-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１２６０】

工程5

実施例85の工程3と同様の方法で、エチル 5-((4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-2,3-ヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、エチル 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１２６１】

工程6

実施例114と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、エチル 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、エチル 2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１２６２】

工程7

実施例70の工程7と同様の方法で、エチル 5-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

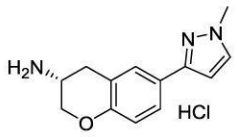
【１２６３】

参考例56

(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１２６４】

【化３５５】



【１２６５】

参考例53と同様の方法で、工程2の2-ブロモ-5-メチルピラジンの代わりに、3-ヨード-1-メチル-ピラゾールを用い、Xantphos Pd G3の代わりにRuphos Pd G3を用いて、(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

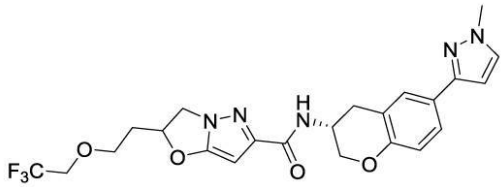
【１２６６】

実施例205

N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２６７】

【化３５６】



【１２６８】

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例55に記載の方法で合成した2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例56に記載の方法で合成した(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-アミンを用いて、N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

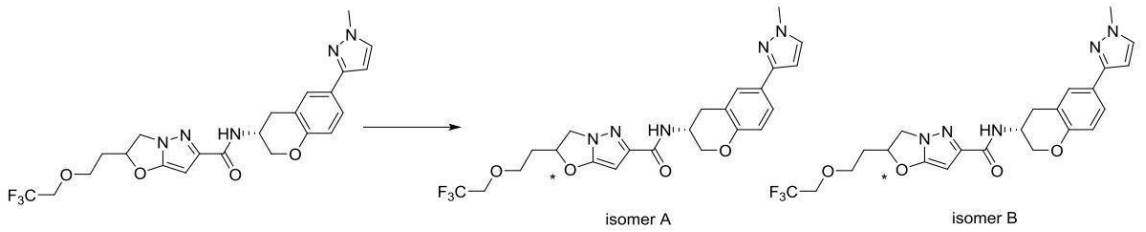
【１２６９】

実施例206

N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２７０】

【化３５７】



【１２７１】

実施例205に記載した方法で合成したN-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(21.5 mg, 0.044 mmol)をエタノール(1.5 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：16.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量6.5 mg, 収率 30%)及びisomer B(収量5.5 mg, 収率 26%)を得た。

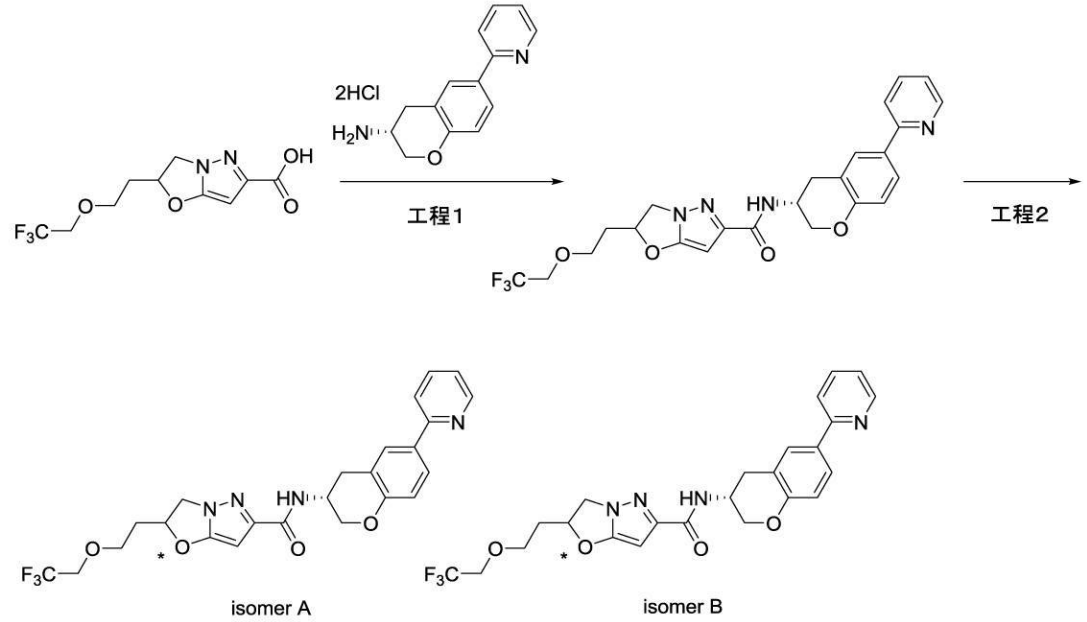
【１２７２】

実施例207

N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１２７３】

【化３５８】



【１２７４】

工程1

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例55に記載の方法で合成した2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例28に記載の方法で合成した(R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１２７５】

工程2

N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エ

チル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(15.0 mg, 0.031 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：12.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量5.0 mg, 収率 33%)及びisomer B(収量4.5 mg, 収率 30%)を得た。

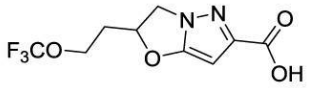
【１２７６】

参考例57

2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造

【１２７７】

【化３５９】



【１２７８】

参考例37と同様の方法で、工程1のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例55の工程5に記載した方法で合成したエチル 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を得た。

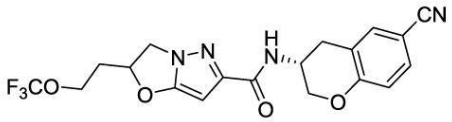
【１２７９】

実施例208

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１２８０】

【化３６０】



【１２８１】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例57に記載した方法で合成した2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載の方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

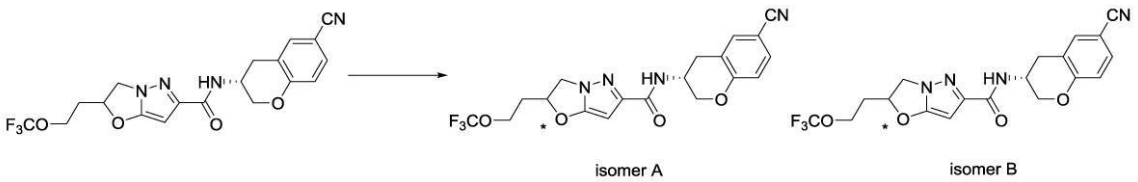
【１２８２】

実施例209

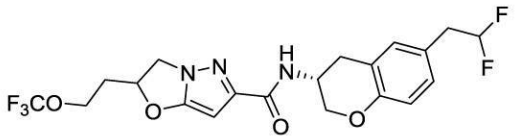
N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２８３】

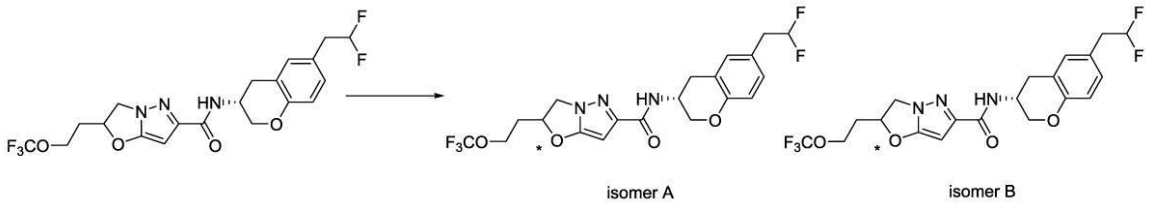
【化３６１】



【１２８４】
実施例208に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(15 mg, 0.036 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量6.5 mg, 収率 43%)及びisomer B(収量6.0 mg, 収率 40%)を得た。
【１２８５】
実施例210
N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１２８６】
【化３６２】

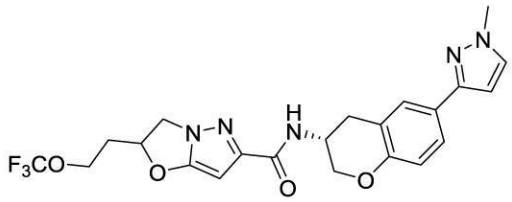


【１２８７】
実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例57に記載した方法で合成した2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例48に記載の方法で合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。
【１２８８】
実施例211
N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１２８９】
【化３６３】



【１２９０】
実施例210に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(13.0 mg, 0.028 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.5 mg, 収率 35%)及びisomer B(収量4.0 mg, 収率 31%)を得た。
【１２９１】
実施例212
N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１２９２】

【化３６４】



【１２９３】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例57に記載した方法で合成した2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例56に記載の方法で合成した(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-アミンを用いて、N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

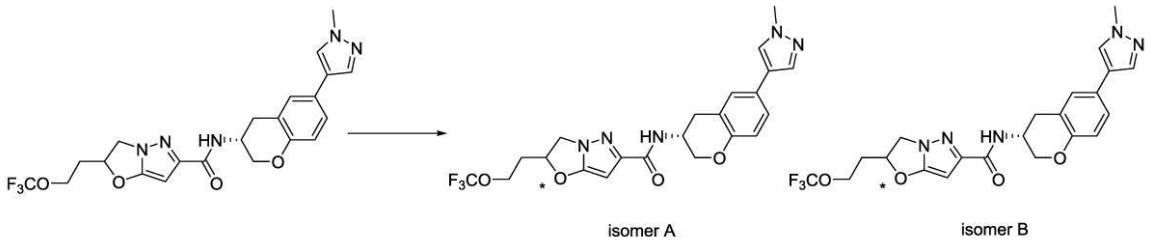
【１２９４】

実施例213

N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１２９５】

【化３６５】



【１２９６】

実施例212に記載した方法で合成したN-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)クロマン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(190 mg, 0.398 mmol)をエタノール(2.5 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量69.0 mg, 収率 36%)及びisomer B(収量61.0 mg, 収率 32%)を得た。

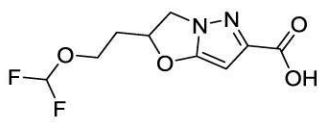
【１２９７】

参考例58

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造

【１２９８】

【化３６６】



【１２９９】

参考例38と同様の方法で、工程1のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例55の工程5

に記載した方法で合成したエチル 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を得た。

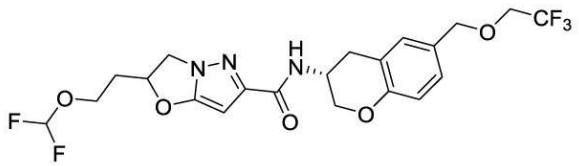
【１３００】

実施例214

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３０１】

【化３６７】



【１３０２】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例58に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例44に記載の方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

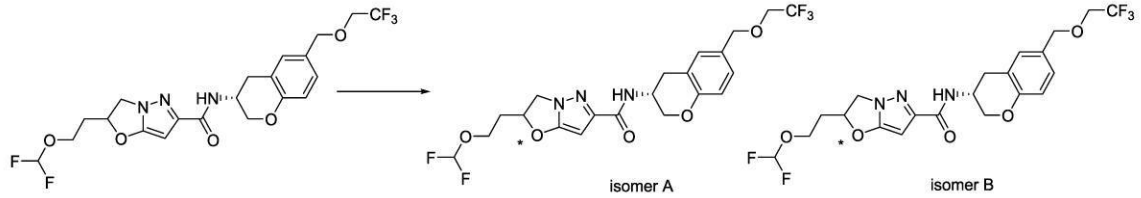
【１３０３】

実施例215

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３０４】

【化３６８】



【１３０５】

実施例214に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(10 mg, 0.020 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.8 mg, 収率 38%)及びisomer B(収量3.7 mg, 収率 37%)を得た。

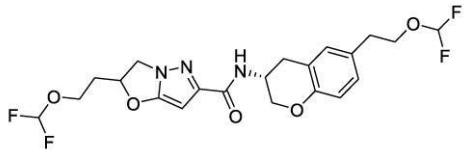
【１３０６】

実施例216

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３０７】

【化３６９】



【１３０８】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例58に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例45に記載の方法で合成した(R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

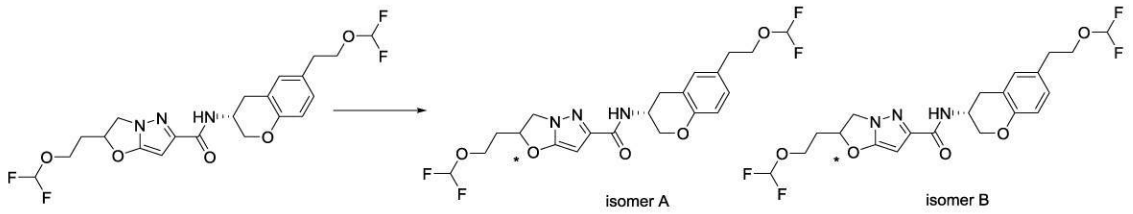
【１３０９】

実施例217

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３１０】

【化３７０】



【１３１１】

実施例216に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(2-ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(6.4 mg, 0.014 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量2.8 mg, 収率 44%)及びisomer B(収量2.4 mg, 収率 38%)を得た。

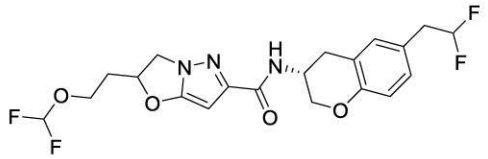
【１３１２】

実施例218

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３１３】

【化３７１】



【１３１４】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例58に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例48に記載の方法で

合成した(R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

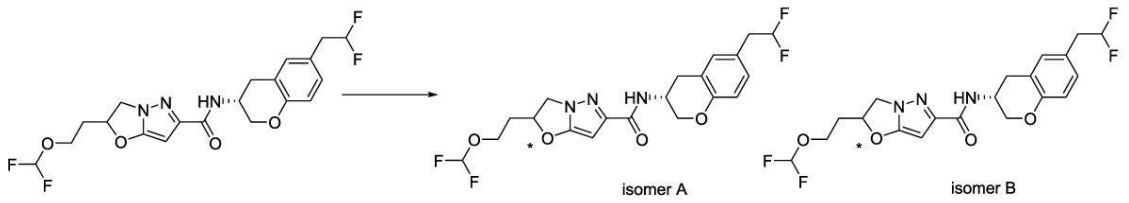
【１３１５】

実施例219

N-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３１６】

【化３７２】



【１３１７】

実施例218に記載した方法で合成したN-((R)-6-(2,2-ジフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(10.0 mg, 0.023 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.8 mg, 収率 38%)及びisomer B(収量3.7 mg, 収率 37%)を得た。

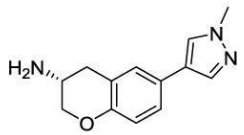
【１３１８】

参考例59

(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１３１９】

【化３７３】



【１３２０】

参考例53と同様の方法で、工程2の2-ブロモ-5-メチルピラジンの代わりに、4-ブロモ-1-メチル-ピラゾールを用い、Xantphos Pd G3の代わりにRuphos Pd G3を用いて、(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)クロマン-3-アミンを得た。

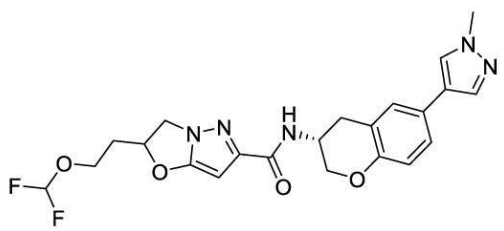
【１３２１】

実施例220

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３２２】

【化３７４】



【１３２３】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例58に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例59に記載の方法で合成した(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)クロマン-3-アミンを用いて、2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

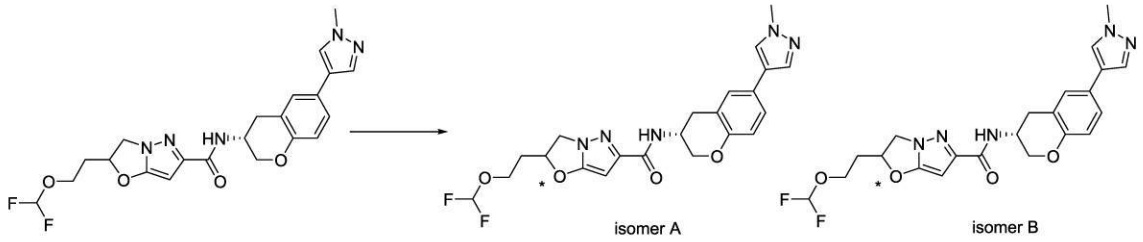
【１３２４】

実施例221

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３２５】

【化３７５】



【１３２６】

実施例220に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(6.2 mg, 0.013 mmol)をエタノール(1.8 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：10.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量2.0 mg, 収率 32%)及びisomer B(収量1.8 mg, 収率 29%)を得た。

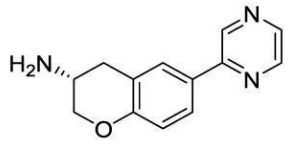
【１３２７】

参考例60

(R)-6-(ピラジン-2-イル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１３２８】

【化３７６】



【１３２９】

参考例53と同様の方法で、工程2の2-ブロモ-5-メチルピラジンの代わりに、2-ヨードピラジンを用い、Xantphos Pd G3の代わりにRuphos Pd G3を用いて、(R)-6-(ピラジン-2-イル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

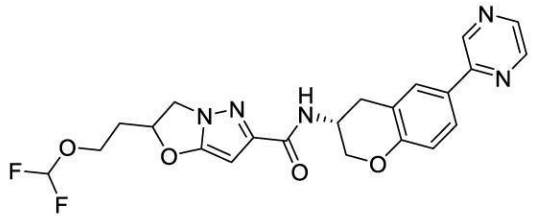
【１３３０】

実施例222

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(ピラジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３３１】

【化３７７】



【１３３２】

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例58に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例60に記載の方法で合成した(R)-6-(ピラジン-2-イル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(ピラジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

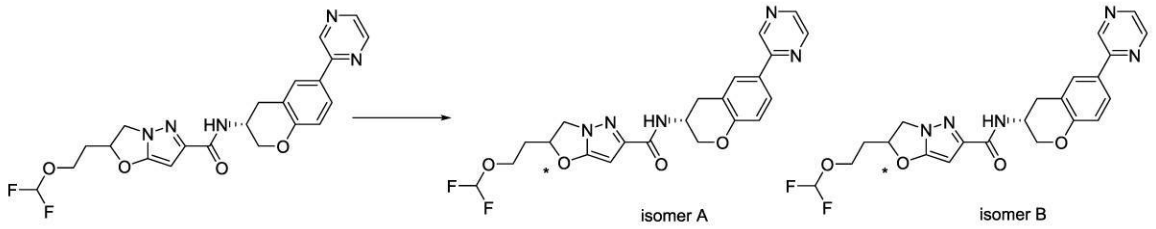
【１３３３】

実施例223

2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(ピラジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３３４】

【化３７８】



【１３３５】

実施例222に記載した方法で合成した2-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-N-((R)-6-(ピラジン-2-イル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(5.6 mg, 0.012 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール、流速：16.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量2.5 mg, 収率 45%)及びisomer B(収量2.4 mg, 収率 43%)を得た。

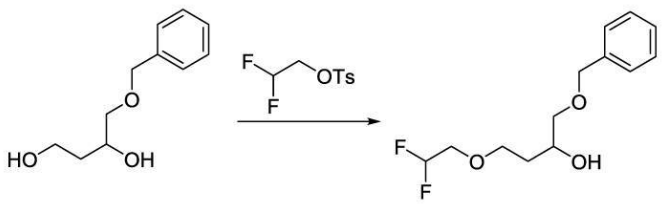
【１３３６】

参考例61

1-(ベンジルオキシ)-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ブタン-2-オールの製造

【１３３７】

【化３７９】



【１３３８】

工程1

4-ベンジルオキシブタン(1.00 mg, 5.10 mmol)のテトラヒドロフラン(10.2 mL)溶液

に、N,N-ジメチルホルムアミド(10.2 mL)、水素化ナトリウム(60% in oil)(367 mg, 9.17 mmol)を加え、室温で20分間撹拌した後。2,2-ジフルオロエチル 4-メタンベンゼンスルホネート(1.44 mg, 6.11 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液を加え、85℃で1時間撹拌した。室温まで放冷した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(ベンジルオキシ)-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ブタン-2-オール(収量 370 mg, 収率 28%)を得た。

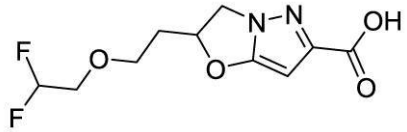
【１３３９】

参考例62

2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造

【１３４０】

【化３８０】



【１３４１】

実施例201の工程2から工程6と同様の方法で、工程2の1-ベンジルオキシ-4-(シクロプロピルメトキシ)ブタン-2-オールの代わりに、参考例61に記載した方法で合成した1-(ベンジルオキシ)-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ブタン-2-オールを用いて、2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

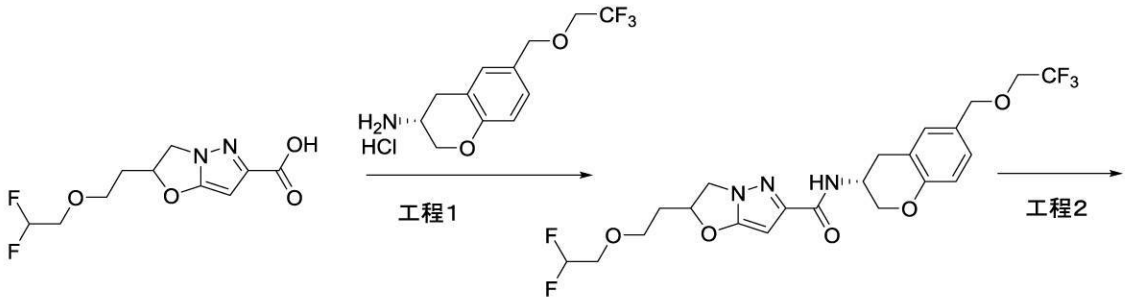
【１３４２】

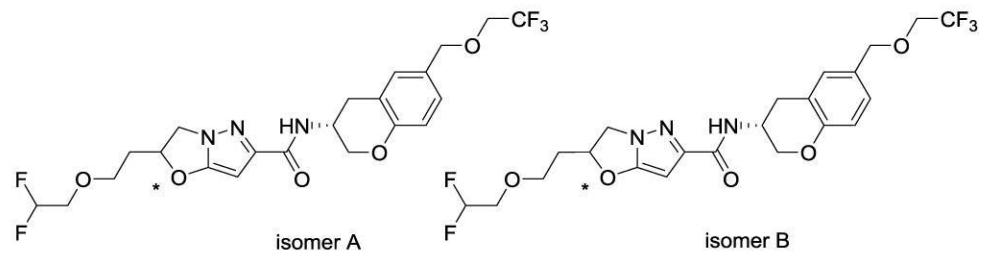
実施例224

2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１３４３】

【化３８１】





【１３４４】

工程1

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例62に記載した方法で合成した2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例44に記載の方法で合成した(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１３４５】

工程2

2-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル)-N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(14.0 mg, 0.028 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.5 mg, 収率 32%)及びisomer B(収量4.0 mg, 収率 29%)を得た。

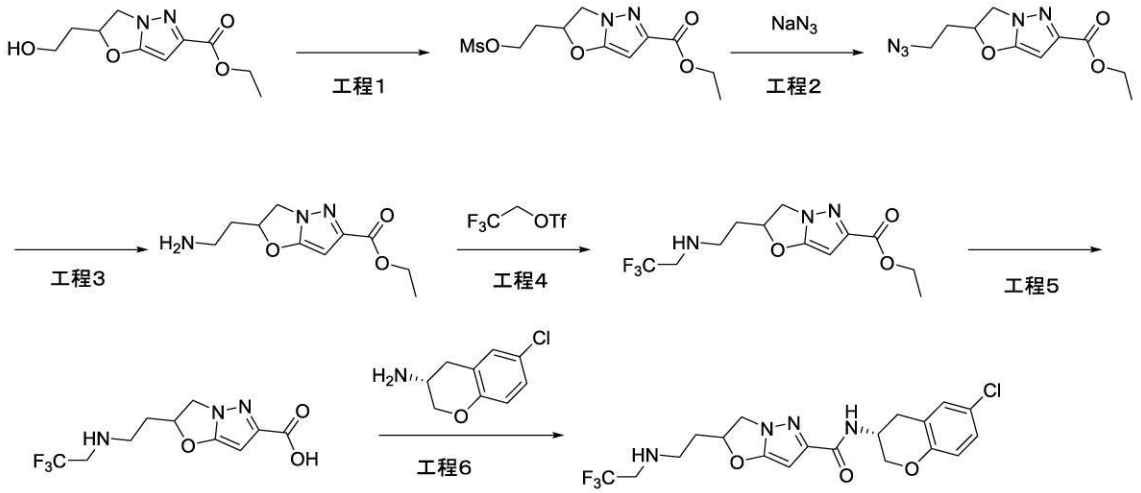
【１３４６】

実施例225

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３４７】

【化３８２】



【１３４８】

工程1

実施例119の工程1と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例55の工程5に記載した方法で合成したエチル 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、エチル 2-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１３４９】

工程2

エチル 2-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(100 mg, 0.329 mmol)のジメチルスルホキシド(1.6 mL)溶液にアジ化ナトリウム(32.1 mg, 0.494 mmol)を加え、90℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、水、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、飽和無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(2-アジドエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(収量 82.0 mg, 収率 99%)を得た。

【１３５０】

工程3

エチル 2-(2-アジドエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(82.0 mg, 0.326 mmol)のエタノール(1.6 mL)溶液に20%パラジウム炭素(22.9 mg)を加え、水素雰囲気下(バルーン圧)、室温で6時間撹拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下で溶媒を留去し、エチル 2-(2-アミノエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(収量 72 mg, 収率 98%)を得た。

【１３５１】

工程4

エチル 2-(2-アミノエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(40.0 mg, 0.178 mmol)のアセトニトリル(0.95 mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13 mL, 0.76 mmol)及び2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(55 μL, 0.38 mmol)を加え、70℃で3時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(2((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(収量 24.0 mg, 収率 44%)を得た。

【１３５２】

工程5及び工程6

実施例1の工程3から工程4と同様の方法で、工程3のエチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-(2((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用い、工程4の6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例1に記載した方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

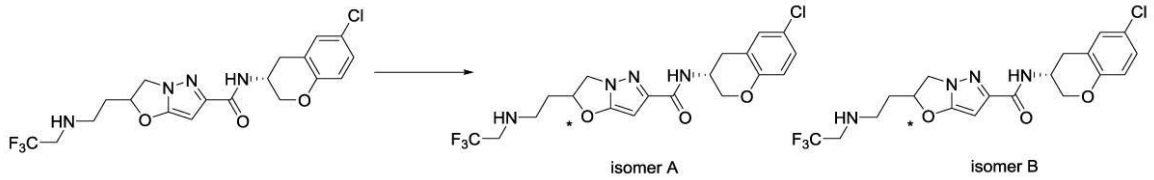
【１３５３】

実施例226

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３５４】

【化３８３】



【１３５５】

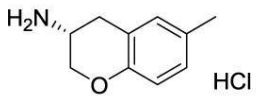
実施例225に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(8.6 mg, 0.019 mmol)をエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量1.3 mg, 収率 15%)及びisomer B(収量2.9 mg, 収率 34%)を得た。

【１３５６】

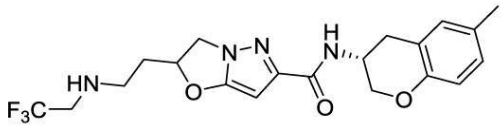
参考例63

(R)-6-メチルクロマン-3-アミン塩酸塩の製造

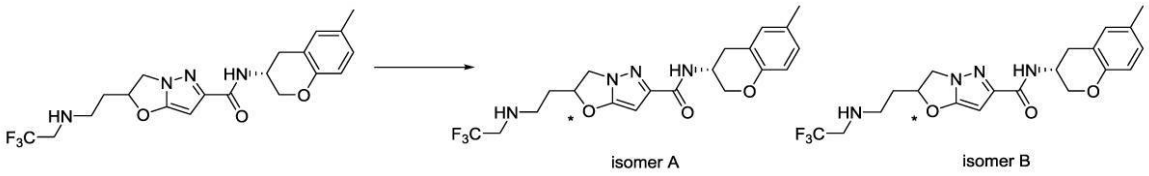
【１３５７】
【化３８４】



【１３５８】
参考例27と同様の方法で、工程1のピリジン-4-イルボロン酸の代わりにメチルボロン酸を用いて、(R)-6-メチルクロマン-3-アミン塩酸塩を得た。
【１３５９】
実施例227
N-((R)-6-メチルクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１３６０】
【化３８５】

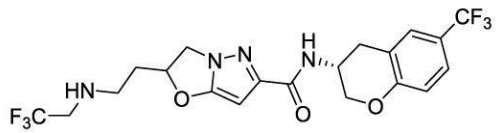


【１３６１】
実施例225の工程6と同様の方法で、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例63に記載の方法で合成した(R)-6-メチルクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-メチルクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。
【１３６２】
実施例228
N-((R)-6-メチルクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１３６３】
【化３８６】



【１３６４】
実施例227に記載した方法で合成したN-((R)-6-メチルクロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(7.9 mg, 0.019 mmol)をエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量1.9 mg, 収率 24%)及びisomer B(収量2.5 mg, 収率 32%)を得た。
【１３６５】
実施例229
2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１３６６】

【化３８７】



【１３６７】

実施例225の工程6と同様の方法で、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例43に記載の方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

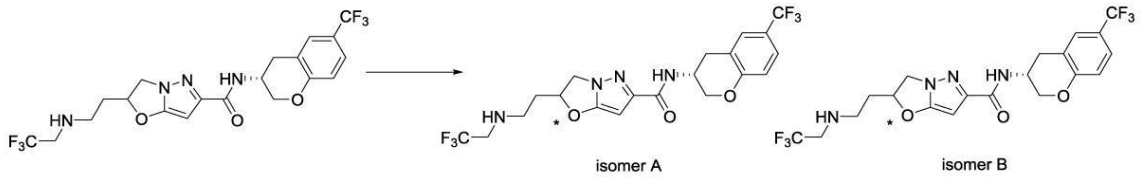
【１３６８】

実施例230

2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３６９】

【化３８８】



【１３７０】

実施例229に記載した方法で合成した2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(9.5 mg, 0.020 mmol)をエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量1.9 mg, 収率 20%)及びisomer B(収量2.5 mg, 収率 26%)を得た。

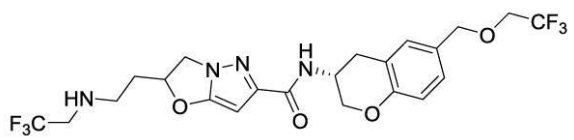
【１３７１】

実施例231

N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３７２】

【化３８９】

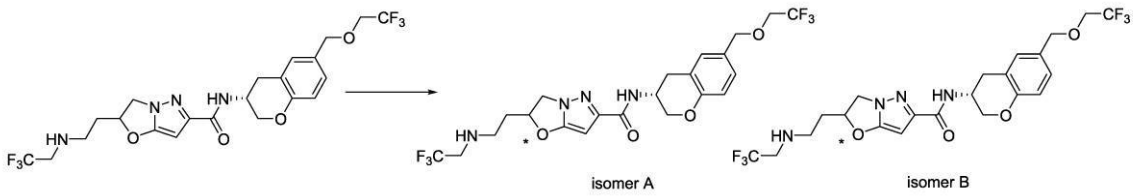


【１３７３】

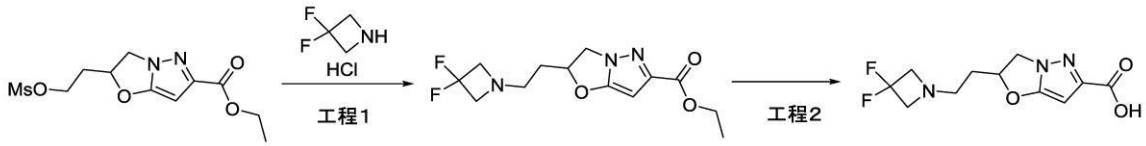
実施例225の工程6と同様の方法で、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例44に記載の方法で合成した((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１３７４】

実施例232
N-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１３７５】
【化３９０】

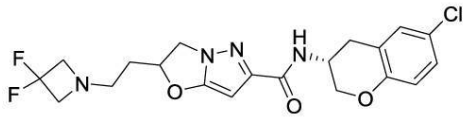


【１３７６】
実施例231に記載した方法で合成したN-((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-2-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(7.5 mg, 0.014 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量2.1 mg, 収率 28%)及びisomer B(収量2.1 mg, 収率 28%)を得た。
【１３７７】
参考例64
2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造
【１３７８】
【化３９１】

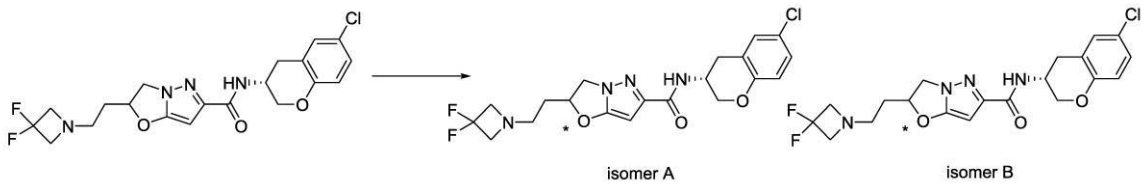


【１３７９】
工程1
実施例225の工程１に記載した方法で合成したエチル 2-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(70 mg, 0.23 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に、ヨウ化ナトリウム(349 mg, 2.32 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(593 μL, 3.45 mmol)及び3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(298 mg, 2.30 mmol)を加え、90℃で15時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、水及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(収量 58.6 mg, 収率 85%)を得た。
【１３８０】
工程2
実施例1の工程3と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用い、2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

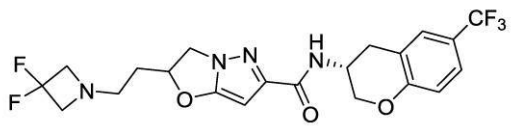
【１３８１】
実施例233
N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１３８２】
【化３９２】



【１３８３】
実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例64に記載した方法で合成した2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例1に記載した方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。
【１３８４】
実施例234
N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１３８５】
【化３９３】



【１３８６】
実施例233に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドをエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量5.0 mg)及びisomer B(収量 5.0 mg)を得た。
【１３８７】
実施例235
2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造
【１３８８】
【化３９４】



【１３８９】
実施例233と同様の方法で、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例43に記載した方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用

いて、2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

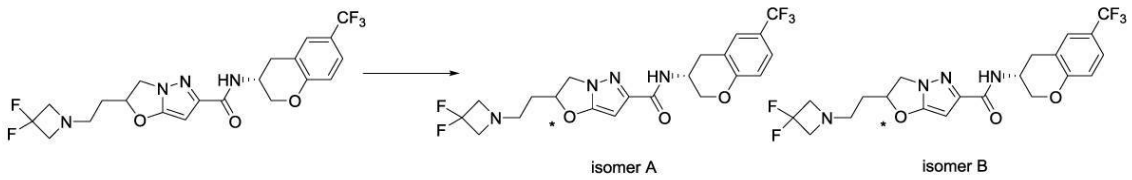
【１３９０】

実施例236

2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３９１】

【化３９５】



【１３９２】

実施例235に記載した方法で合成した2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドをエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IBN-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.0 mg)及びisomer B(収量 3.3 mg)を得た。

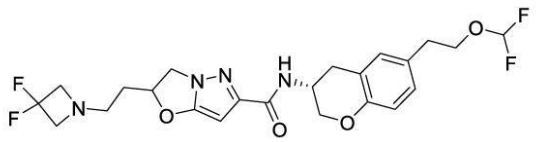
【１３９３】

実施例237

2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１３９４】

【化３９６】



【１３９５】

実施例233と同様の方法で、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例45に記載した方法で合成した(R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

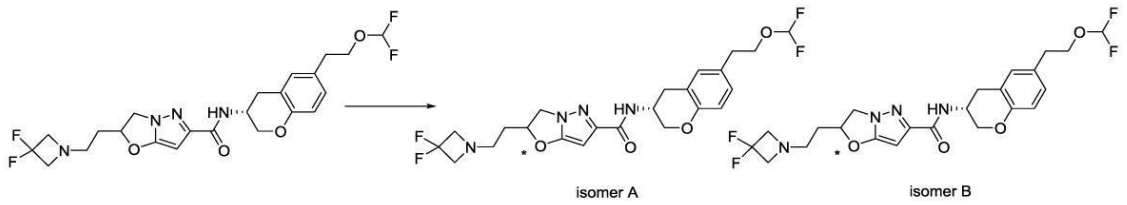
【１３９６】

実施例238

2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１３９７】

【化３９７】



【１３９８】

実施例237に記載した方法で合成した2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(5.0 mg, 0.010 mmol)をエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量1.4 mg, 収率 28%)及びisomer B(収量1.3 mg, 収率 26%)を得た。

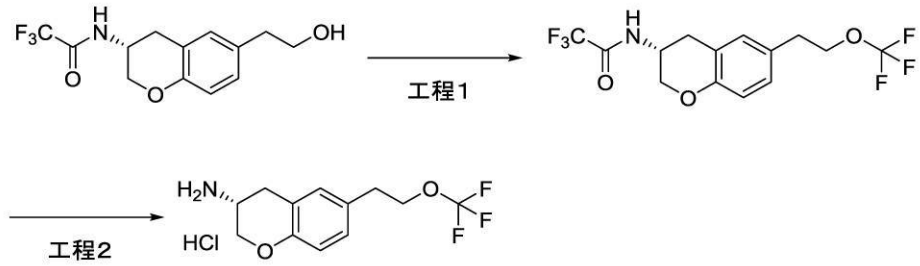
【１３９９】

参考例65

(R)-6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の製造

【１４００】

【化３９８】



【１４０１】

工程1

参考例45の工程1に記載した方法で合成した(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-ヒドロキシエチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(570 mg, 1.97 mmol)の酢酸エチル(9.9 mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸銀(1.01 g, 3.93 mmol)、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ［2,2,2］オクタン ビス(テトラフルオロボレート)(1.05 g, 2.96 mmol)、フッ化カリウム(344 mg, 5.92 mmol)、2-フルオロピリジン(0.34 mL, 4.0 mmol)及び(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.58 mL, 3.9 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液をろ過し、減圧下でろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)アセトアミド(収量 413 mg, 収率 59%)を得た。

【１４０２】

工程2

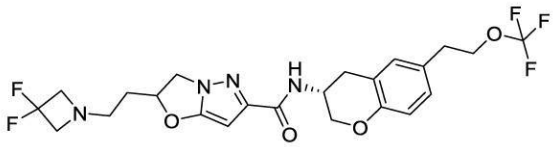
参考例1の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-2,2,2,-トリフルオロアセトアミドの代わりに、(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)アセトアミドを用いて、(R)-6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を得た。

【１４０３】

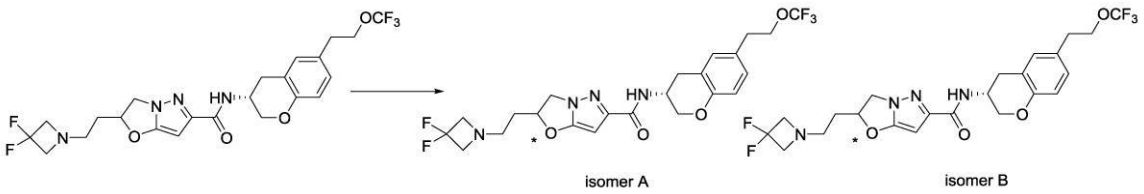
実施例239

2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

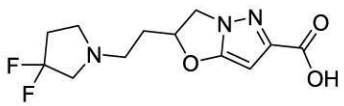
【１４０４】
【化３９９】



【１４０５】
実施例233と同様の方法で、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例65に記載した方法で合成した(R)-6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。
【１４０６】
実施例240
2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離
【１４０７】
【化４００】



【１４０８】
実施例239に記載した方法で合成した2-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(6.8 mg, 0.013 mmol)をエタノールに溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.2 mg, 収率 47%)及びisomer B(収量1.7 mg, 収率 25%)を得た。
【１４０９】
参考例66
2-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造
【１４１０】
【化４０１】

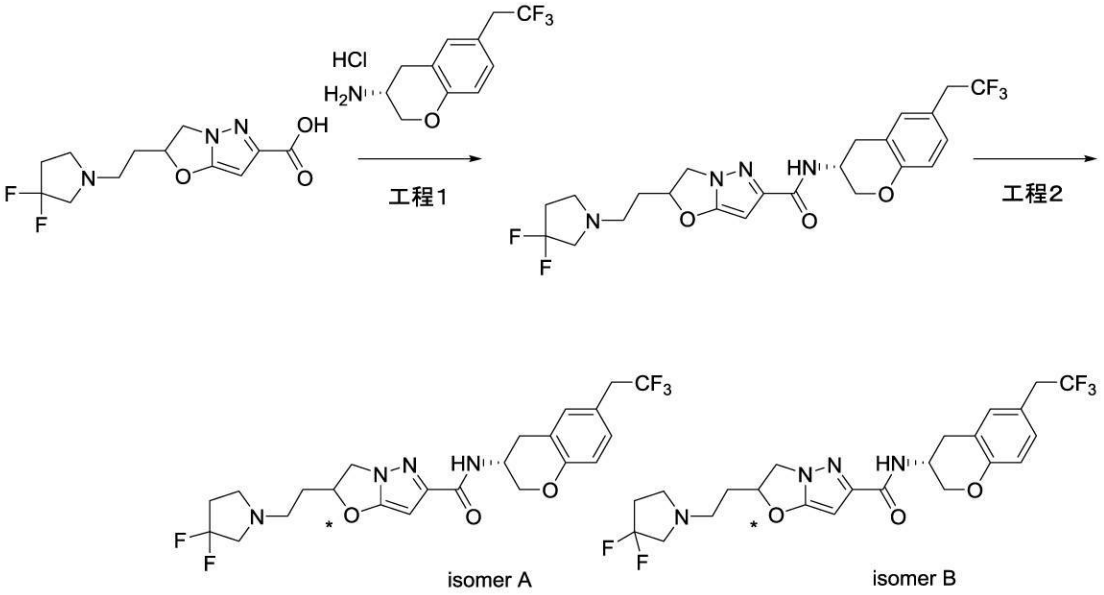


【１４１１】
参考例64と同様の方法で、工程1の3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩の代わりに3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いて、2-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。
【１４１２】
実施例241

2-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１４１３】

【化４０２】



【１４１４】

工程1

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例66に記載した方法で合成した2-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例52に記載した方法で合成した(R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１４１５】

工程2

2-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(16.9 mg, 0.034 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量6.2 mg, 収率 37%)及びisomer B(収量5.2 mg, 収率 31%)を得た。

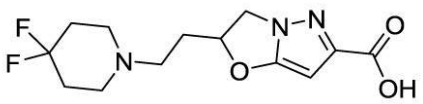
【１４１６】

参考例67

2-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸の製造

【１４１７】

【化４０３】



【１４１８】

参考例64と同様の方法で、工程1の3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩の代わりに4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩を用いて、2-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

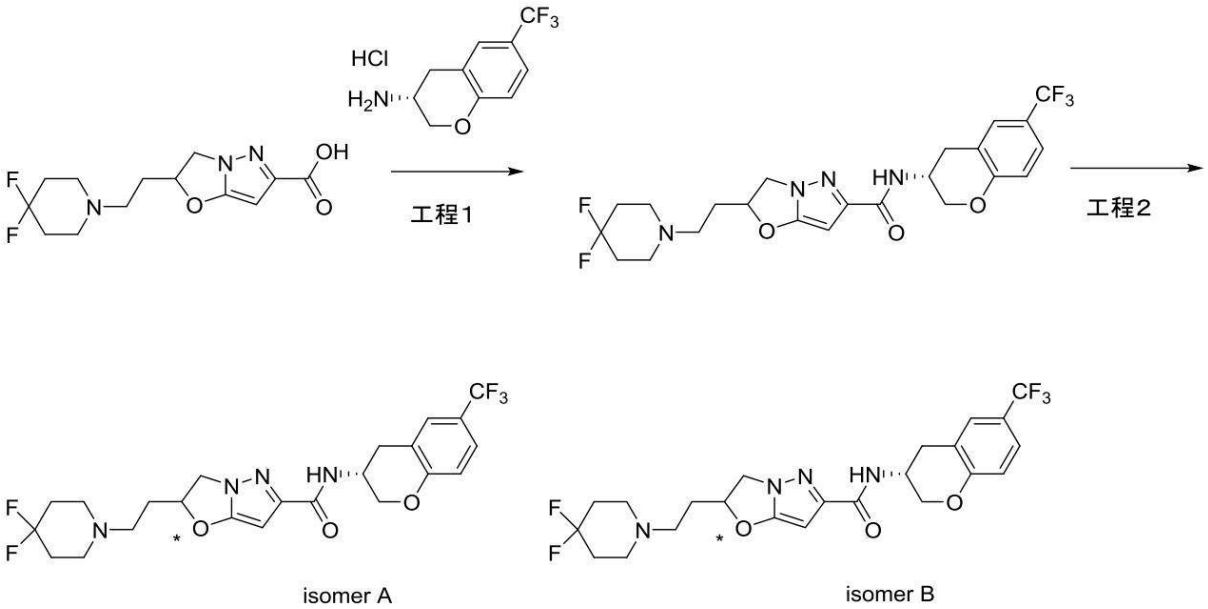
【１４１９】

実施例242

2-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１４２０】

【化４０４】



【１４２１】

工程1

実施例100の工程3と同様の方法で、5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボン酸の代わりに、参考例67に記載した方法で合成した2-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例43に記載した方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、2-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１４２２】

工程2

2-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド (15.1 mg, 0.030 mmol)をエタノール(1 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.2 mg, 収率 21%)及びisomer B(収量2.9 mg, 収率 19%)を得た。

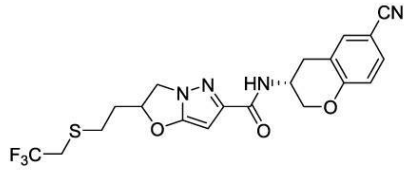
【１４２３】

実施例243

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１４２４】

【化４０５】



【１４２５】

実施例187の工程2から工程4と同様の方法で、工程2のエチル 2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートの代わりに参考例55の工程5に記載した方法で合成したエチル 2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用い、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに、2,2,2-トリフルオロエタンチオールを用い、工程4の(R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

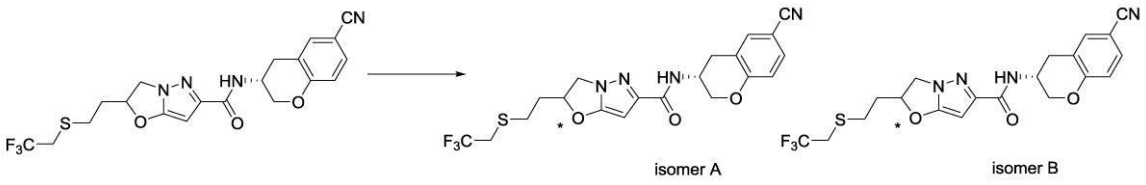
【１４２６】

実施例244

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１４２７】

【化４０６】



【１４２８】

実施例243に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(((2,2,2-トリフルオロエチル)チオ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(31.8 mg, 0.070 mmol)をエタノール(1.5 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量12.3 mg, 収率 39%)及びisomer B(収量12.5 mg, 収率 39%)を得た。

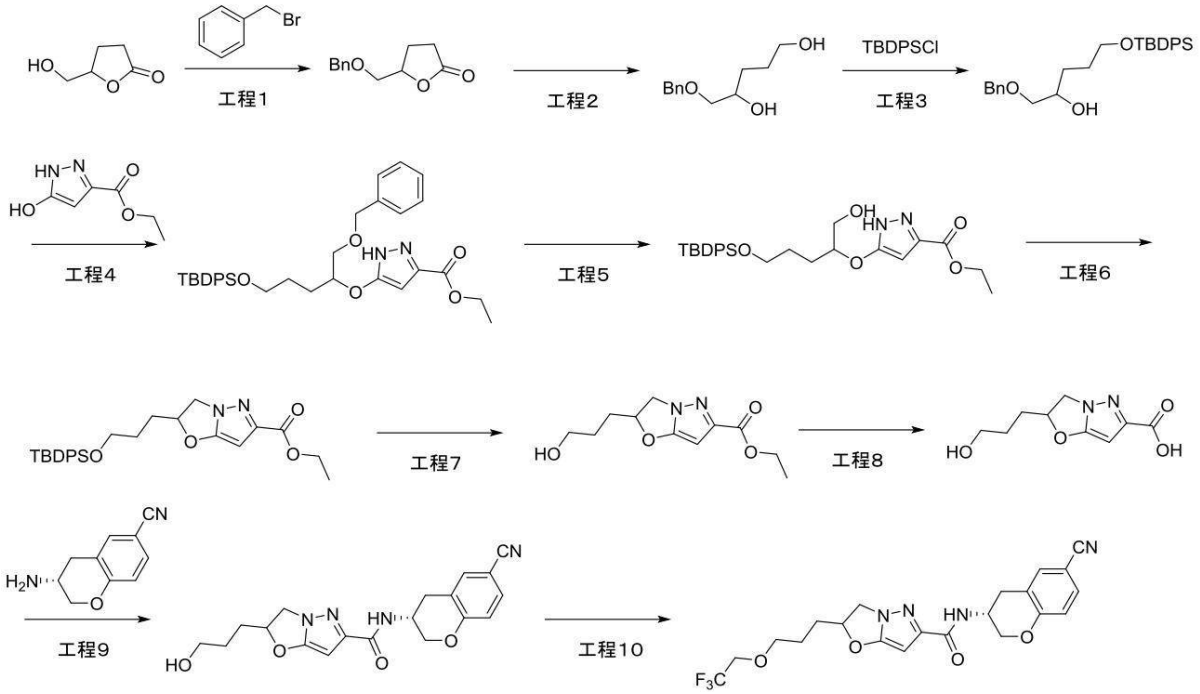
【１４２９】

実施例245

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１４３０】

【化４０７】



【１４３１】

工程1

5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-オン(5.0 g, 43 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(42 mL)溶液に、酸化銀(I)(8.0 g, 35 mmol)及びベンジルブロミド(11.8 mL, 99.4 mmol)を加え、室温で48時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え分液した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロフラン-2-オン(収量 4.8 g, 収率 54%)を得た。

【１４３２】

工程2

5-(ベンジルオキシメチル)テトラヒドロフラン-2-オン(4.8 g, 23 mmol)のテトラヒドロフラン(78 mL)溶液に0.9 mol/Lボラン-テトラヒドロフランコンプレックスのテトラヒドロフラン溶液(90 mL, 15 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、5-ベンジルオキシペンタン-1,4-ジオール(収量 3.0 g, 収率 62%)を得た。

【１４３３】

工程3から工程7

参考例55の工程1から工程5と同様の方法で、工程1の4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオールの代わりに、5-ベンジルオキシペンタン-1,4-ジオールを用い、エチル 2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１４３４】

工程8

参考例55の工程7と同様の方法で、エチル 2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートの代わりに、エチル 2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用い、2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１４３５】

工程9

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミ

ダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１４３６】

工程10

実施例114と同様の方法で、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミドの代わりにN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

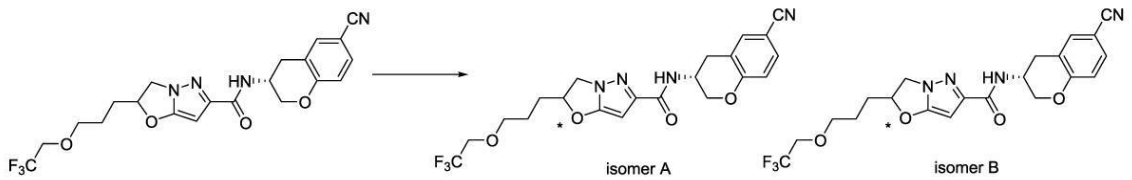
【１４３７】

実施例246

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの異性体分離

【１４３８】

【化４０８】



【１４３９】

実施例245に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(26.7 mg, 0.059 mmol)をエタノール(6 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量11.3 mg, 収率 42%)及びisomer B(収量10.6 mg, 収率 40%)を得た。

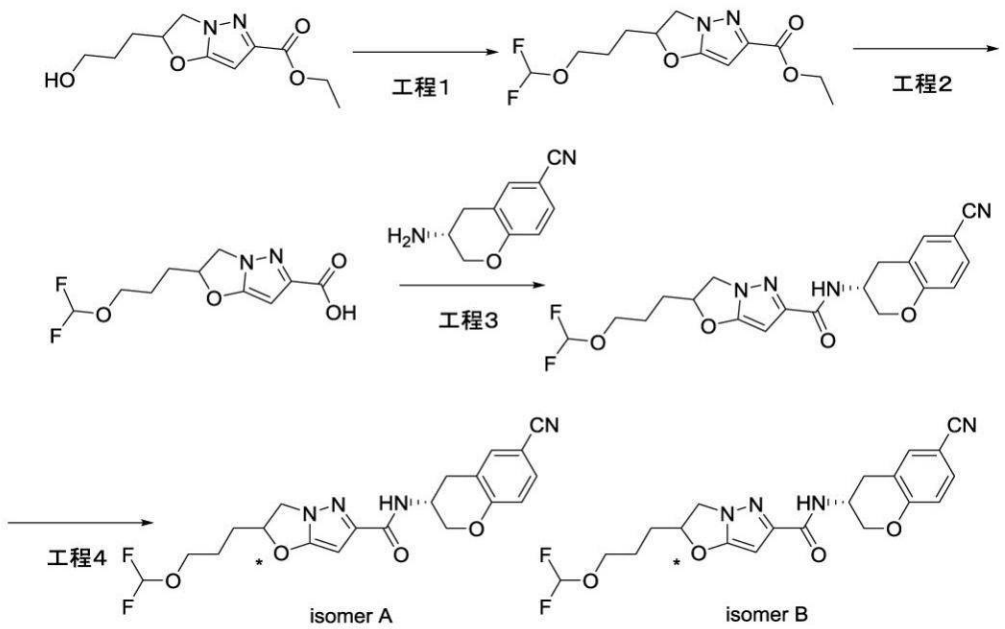
【１４４０】

実施例247

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１４４１】

【化４０９】



【１４４２】

工程1から工程2

参考例37の工程1から工程2と同様の方法で、工程1のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに実施例245の工程7に記載した方法で合成したエチル 2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-(3-(トリフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボン酸を得た。

【１４４３】

工程3

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、2-(3-(トリフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１４４４】

工程4

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキサミド(126 mg, 0.289 mmol)をエタノール(12 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量57.7 mg, 収率 46%)及びisomer B(収量52.5 mg, 収率 42%)を得た。

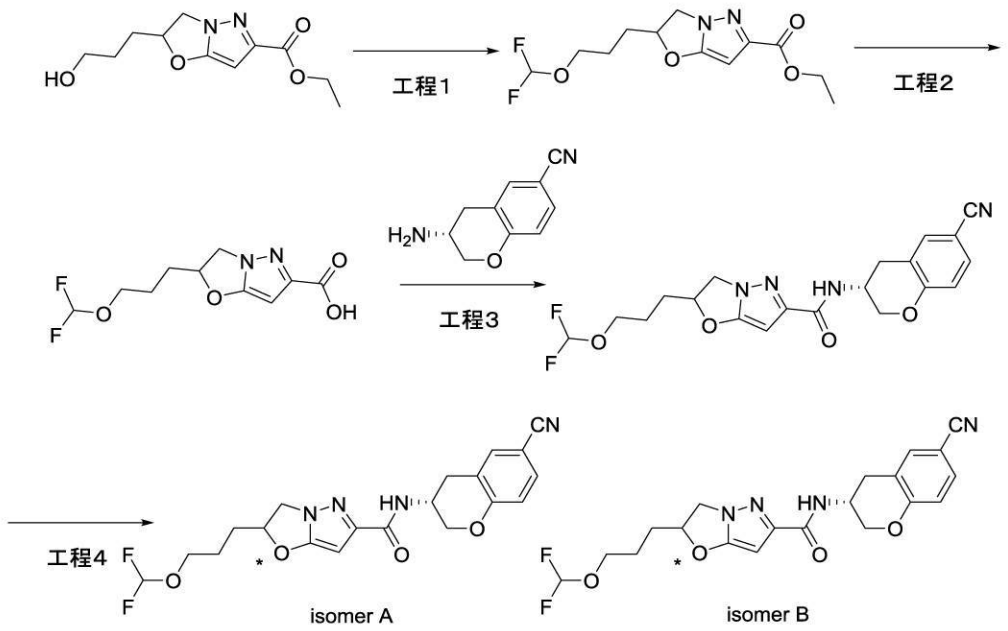
【１４４５】

実施例248

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(ジフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１４４６】

【化４１０】



【１４４７】

工程1から工程2

参考例38の工程1から工程2と同様の方法で、工程1のエチル 5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに実施例245の工程7に記載した方法で合成したエチル 2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、2-(3-(ジフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を得た。

【１４４８】

工程3

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、2-(3-(ジフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(ジフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１４４９】

工程4

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-2-(3-(ジフルオロメトキシ)プロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(12.1 mg, 0.029 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解し、HPLC分取(カラム：CHIRALPAK IB N-5、展開溶媒：エタノール、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.3 mg, 収率 36%)及びisomer B(収量3.8 mg, 収率 31%)を得た。

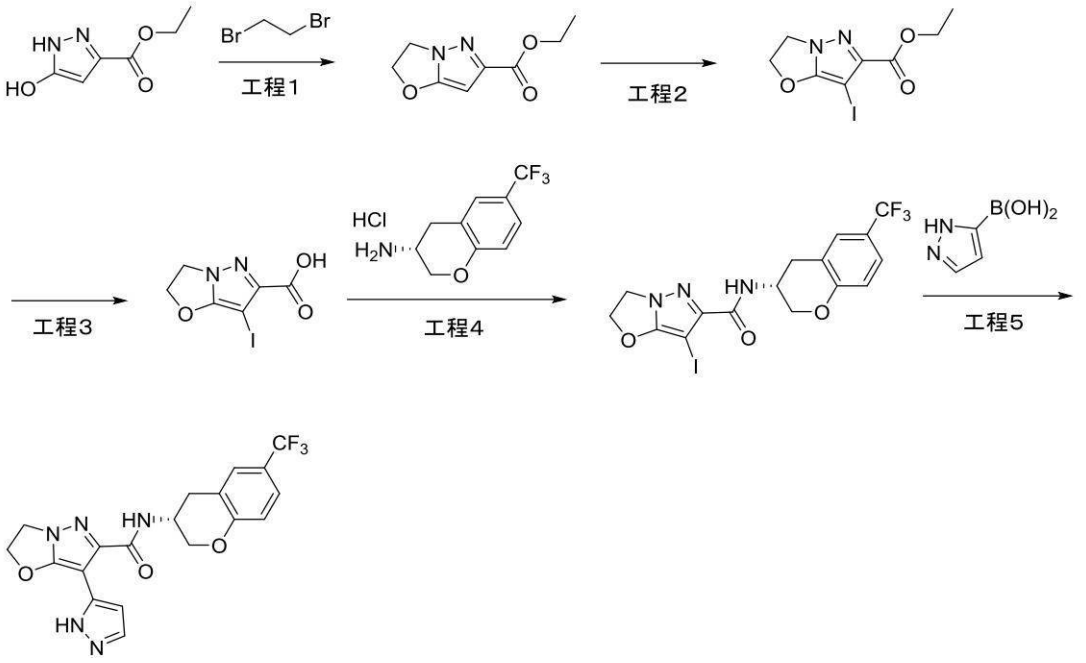
【１４５０】

実施例249

(R)-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１４５１】

【化４１１】



【１４５２】

工程1

1,2-ジブロモエタン(1.5 g, 8.1 mmol)のアセトニトリル(15 mL)溶液にエチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.2 g, 7.7 mmol)及び炭酸カリウム(3.2 g, 23 mmol)を加えて封管し、110℃で15時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、ろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレート(収量 890 mg, 収率 64%)を得た。

【１４５３】

工程2

実施例14と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりにエチル 2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、エチル 7-ヨード-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

【１４５４】

工程3から工程4

実施例18の工程3から工程4と同様の方法で、工程3のエチル 3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 7-ヨード-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例43に記載の方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-7-ヨード-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

【１４５５】

工程5

(R)-7-ヨード-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(13.4 mg, 0.028 mmol)のn-ブタノール(1 mL)溶液に1H-ピラゾール-5-イルボロン酸(6.3 mg, 0.056 mmol)、トリエチルアミン(16 μL, 0.11 mmol)及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(2.0 mg, 0.0028 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、130℃で1時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製し、(R)-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミド(収量 3.6 mg, 収率 31%)を得た。

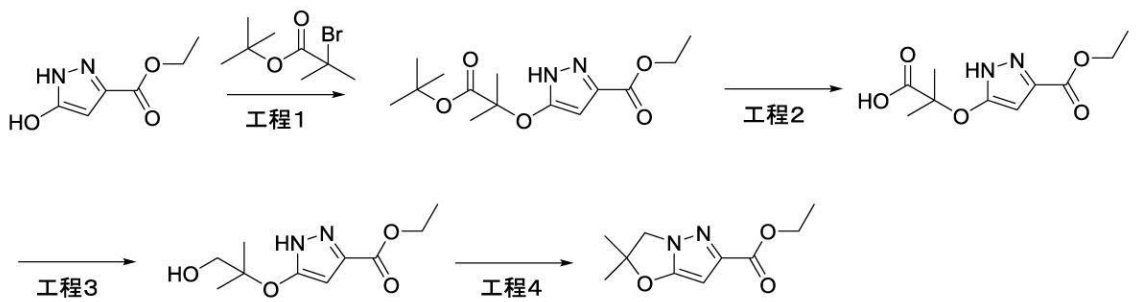
【１４５６】

参考例68

エチル 2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートの製造

【１４５７】

【化４１２】



【１４５８】

工程1

エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.2 g, 7.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(21 mL)溶液に炭酸セシウム(3.1 g, 9.5 mmol)、tert-ブチル 2-ブロモ-2-メチル-プロパノエート(2.1 g, 9.4 mmol)及びテトラブチルアンモニウムヨージド(236 mg. 0.639 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イ)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 1.41 g, 収率 74%)を得た。

【１４５９】

工程2

エチル 5-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イ)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.41 g, 4.71 mmol)に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(8 mL)を加え、室温で4時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、2-((3-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)-2-メチルプロピオン酸(収量 1.14 g, 収率 100%)を得た。

【１４６０】

工程3

2-((3-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)-2-メチルプロピオン酸(1.14 g, 4.71 mmol)のテトラヒドロフラン(23.5 mL)溶液に1 mol/Lボラン-テトラヒドロフランコンプレックスのテトラヒドロフラン溶液(11.3 mL, 11.3 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液にメタノールを加えた後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 821 mg, 収率 76%)を得た。

【１４６１】

工程4

実施例85の工程4と同様の方法で、エチル 5-((4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル 5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを得た。

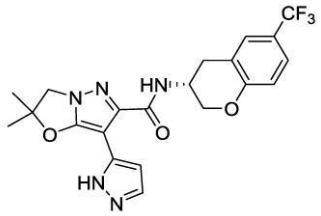
【１４６２】

実施例250

(R)-2,2-ジメチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドの製造

【１４６３】

【化４１３】



【１４６４】

実施例249の工程2から工程5と同様の方法で、工程2のエチル 2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートの代わりに参考例68に記載の方法で合成したエチル 2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキシレートを用いて、(R)-2,2-ジメチル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ［5,1-b］オキサゾール-6-カルボキサミドを得た。

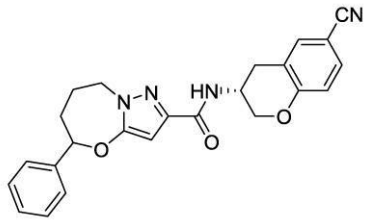
【１４６５】

実施例251

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミドの製造

【１４６６】

【化４１４】



【１４６７】

実施例70の工程5から工程8と同様の方法で、工程5の1-(3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼンの代わりに、4-クロロブチルベンゼンを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミドを得た。

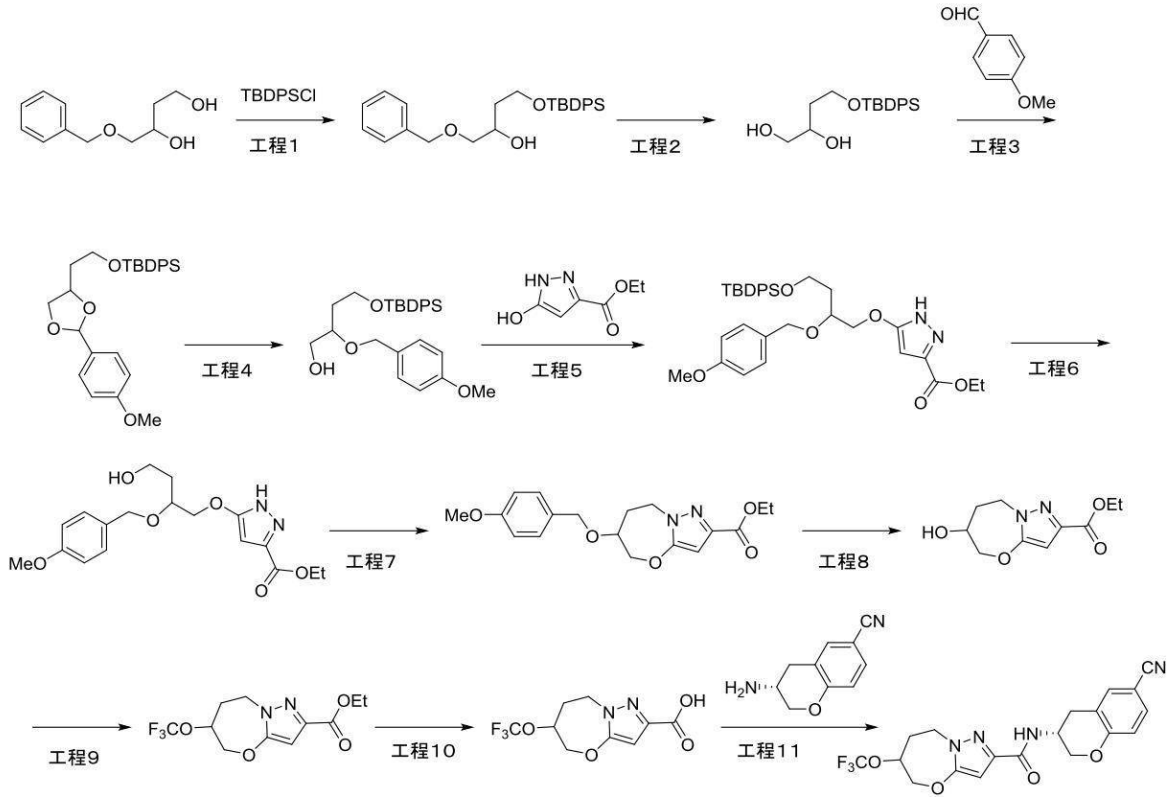
【１４６８】

実施例252

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミドの製造

【１４６９】

【化４１５】



【１４７０】

工程1

実施例85の工程1と同様の方法で、ブタン-1,3-ジオールの代わりに4-(ベンジルオキシ)ブタン-1,3-ジオールを用いて、1-(ベンジルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オールを得た。

【１４７１】

工程2

実施例100の工程1と同様の方法で、エチル 5-((ベンジルオキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに1-(ベンジルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オールを用いて、4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1,2-ジオールを得た。

【１４７２】

工程3

4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1,2-ジオール(2.00 g, 5.81 mmol)のジクロロメタン(24 mL)溶液に、p-トルエンスルホン酸(55 mg, 0.29 mmol)及び4-メトキシベンズアルデヒド(2.37 g, 17.4 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル(2-(2-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジフェニルシラン(収量 1.76 g, 収率 66%)を得た。

【１４７３】

工程4

-78℃に冷却したtert-ブチル(2-(2-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)エトキシ)ジフェニルシラン(1.76 g, 3.80 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に1 mol/L水素化ジイソブチルアルミニウム／n-ヘキサン溶液(5.33 mL, 5.33 mmol)を加え15分間撹拌した後、0℃に昇温した。反応液に酒石酸カリウムナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した

。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ-2-((4-メトキシフェニル)メトキシ)ブタン-1-オール(収量 427 mg, 収率 24%)を得た。

【１４７４】

工程5から工程6

実施例85の工程2から工程3と同様の方法で、工程2の4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オールの代わりに4-(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ-2-((4-メトキシフェニル)メトキシ)ブタン-1-オールを用いて、エチル 5-(4-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ブトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た。

【１４７５】

工程7

エチル 5-(4-ヒドロキシ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ブトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(274 mg, 0.752 mmol)のトルエン(15 mL)溶液にトリ-N-ブチルホスフィン(376 μL, 1.51 mmol)及び1,1’-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(379 mg, 1.50 mmol)を加え、80℃で1.5時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、水及び酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 6-((4-メトキシベンジル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレート(収量 198 mg, 収率 76%)を得た。

【１４７６】

工程8

実施例100の工程1と同様の方法で、エチル 5-((ベンジルオキシ)メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 6-((4-メトキシベンジル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを得た。

【１４７７】

工程9から工程11

実施例247と同様の方法で、工程1のエチル 2-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキシレートの代わりにエチル 6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシサミドを得た。

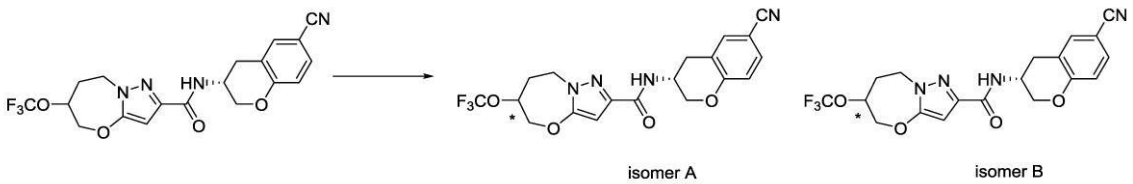
【１４７８】

実施例253

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１４７９】

【化４１６】



【１４８０】

実施例252に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミド(13.1 mg, 0.031 mmol)をエタノール／n-ヘキサン(50／50)混合溶媒(4 mL)に溶解しHPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／5

0、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量4.7 mg, 収率 36%)及びisomer B(収量5.2 mg, 収率 40%)を得た。

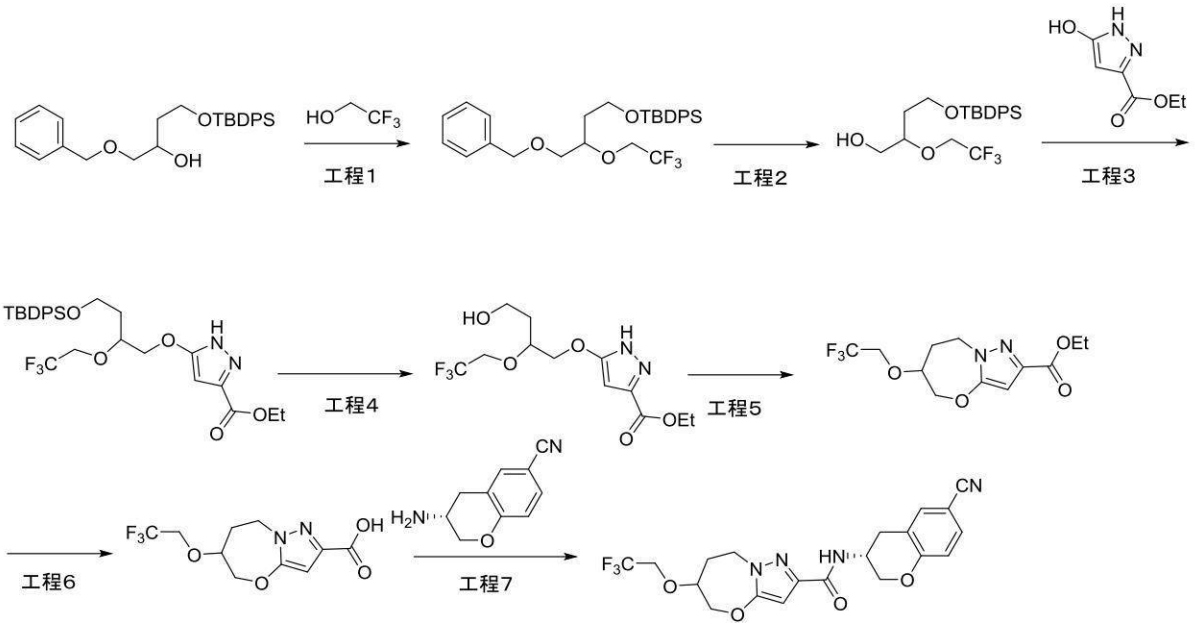
【１４８１】

実施例254

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミドの製造

【１４８２】

【化４１７】



【１４８３】

工程1

実施例114と同様の方法でN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキサミドの代わりに実施例252の工程1に記載した方法で合成した1-(ベンジルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オールを用いて、(4-(ベンジルオキシ)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシランを得た。

【１４８４】

工程2

実施例252の工程2と同様の方法で、1-(ベンジルオキシ)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-2-オールの代わりに(4-(ベンジルオキシ)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブトキシ)(tert-ブチル)ジフェニルシランを用いて、4-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブタン-1-オールを得た。

【１４８５】

工程3から工程5

実施例252の工程5から工程7と同様の方法で、工程5の4-(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシ-2-((4-メトキシフェニル)メトキシ)ブタン-1-オールの代わりに4-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブタン-1-オールを用いて、エチル 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを得た。

【１４８６】

工程6から工程7

実施例252の工程10から工程11と同様の方法で、工程10のエチル 6-(トリフルオロメトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b

][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを用いて、N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミドを得た。

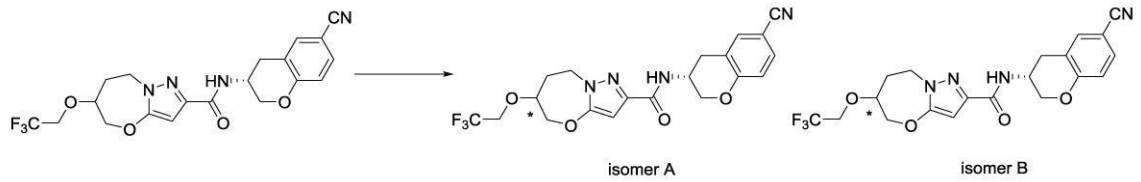
【１４８７】

実施例255

N-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミドの異性体分離

【１４８８】

【化４１８】



【１４８９】

実施例254に記載した方法で合成したN-((R)-6-シアノクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミド(7.2 mg, 0.016 mmol)をエタノール(4 mL)に溶解しHPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量3.1 mg, 収率 43%)及びisomer B(収量3.1 mg, 収率 43%)を得た。

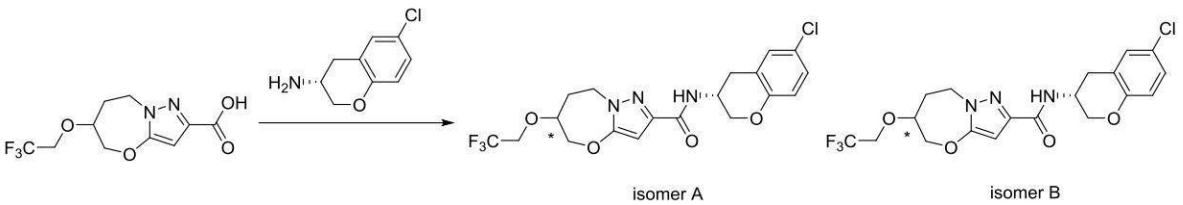
【１４９０】

実施例256

N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミド(isomer A及びisomer B)の製造

【１４９１】

【化４１９】



【１４９２】

実施例254の工程6に記載した方法で合成した6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボン酸(4塩化ナトリウム混合物)(26.0 mg, 0.0591 mmol)、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン(14.1 mg, 0.0768 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(14.2 mg, 0.0927 mmol)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(17.8 mg, 0.0929 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)懸濁液に、4-メチルモルホリン(41 μL, 0.373 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製及びジアステレオマーを分割し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミド(isomer A)(収量 2.7 mg, 収率 10%)及びN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミド(isomer B)(収量 2.9 mg, 収率 11%)を得た。

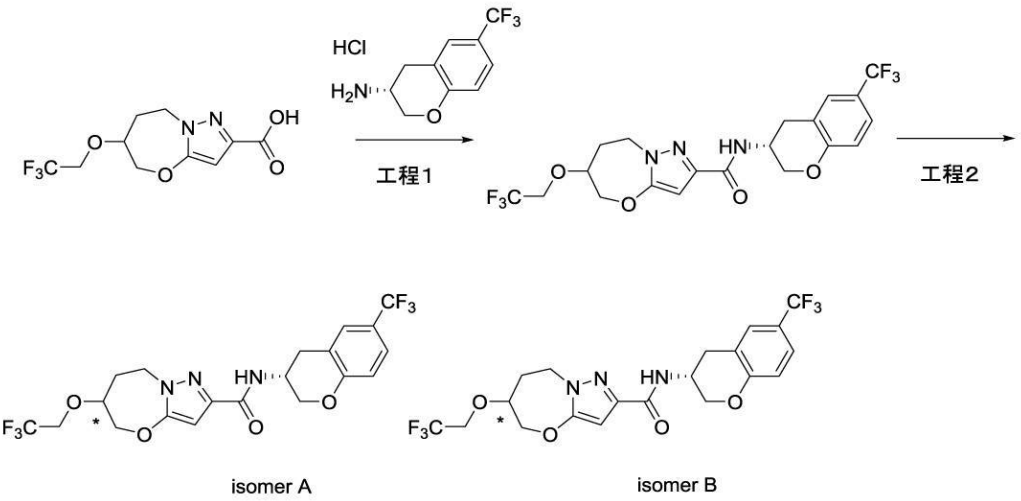
【１４９３】

実施例257

6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミドの製造と異性体分離

【１４９４】

【化４２０】



【１４９５】

工程1

実施例256と同様の方法で、(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例43に記載した方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミドを得た。

【１４９６】

工程2

6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-N-((R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサゼピン-2-カルボキサミド(10 mg)をエタノール(4 mL)に溶解しHPLC分取(カラム：CHIRALPAK IC、展開溶媒：エタノール／n-ヘキサン＝50／50、流速：8.0 mL/min、室温)に付し、isomer A(収量1.7 mg, 収率 17%)及びisomer B(収量1.5 mg, 収率 15%)を得た。

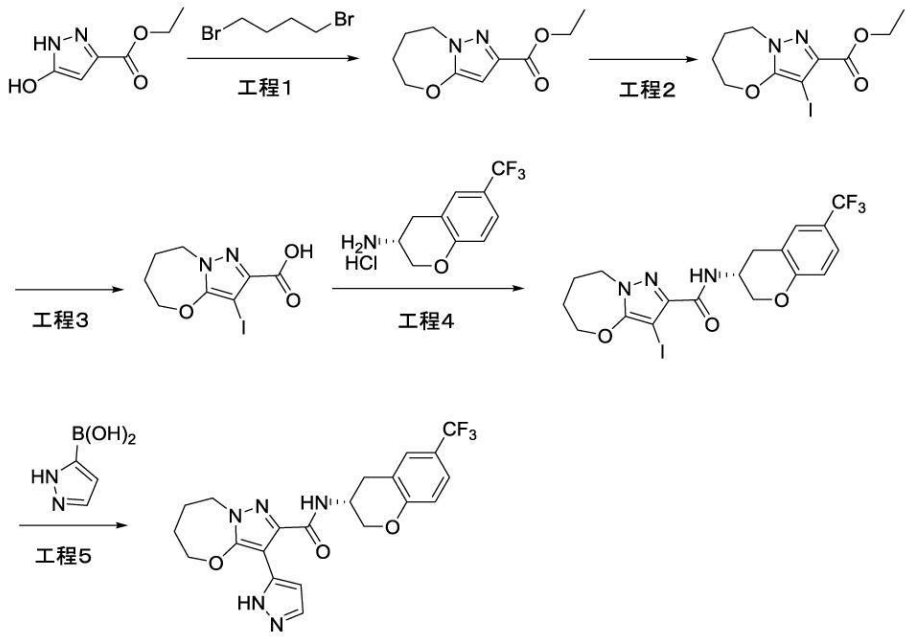
【１４９７】

実施例258

(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミドの製造

【１４９８】

【化４２１】



【１４９９】

工程1

エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.00 g, 6.40 mmol)のアセトニトリル(13 mL)溶液に炭酸カリウム(2.66 g, 19.2mmol)及び1,4-ジブロモブタン(804 μL, 6.73 mmol)を加え、密封した後、100℃で15時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、ろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレート(収量 574 mg, 収率 43%)を得た。

【１５００】

工程2

実施例14と同様の方法で、N-((R)-クロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミドの代わりにエチル 5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ [5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを得た。

【１５０１】

工程3から工程4

実施例18の工程3から工程4と同様の方法で、工程3のエチル 3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートを用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例43に記載の方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-3-ヨード-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミドを得た。

【１５０２】

工程5

(R)-3-ヨード-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミド(20 mg, 0.039 mmol)のn-ブタノール(800 μL)溶液に1H-ピラゾール-5-イルボロン酸(8.8 mg, 0.079 mmol)、トリエチルアミン(22 μL, 0.16 mmol)及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(2.8 mg, 0.0040 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、

120℃で1時間撹拌した。減圧下で反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキサミド(収量 13.6 mg, 収率 77%)を得た。

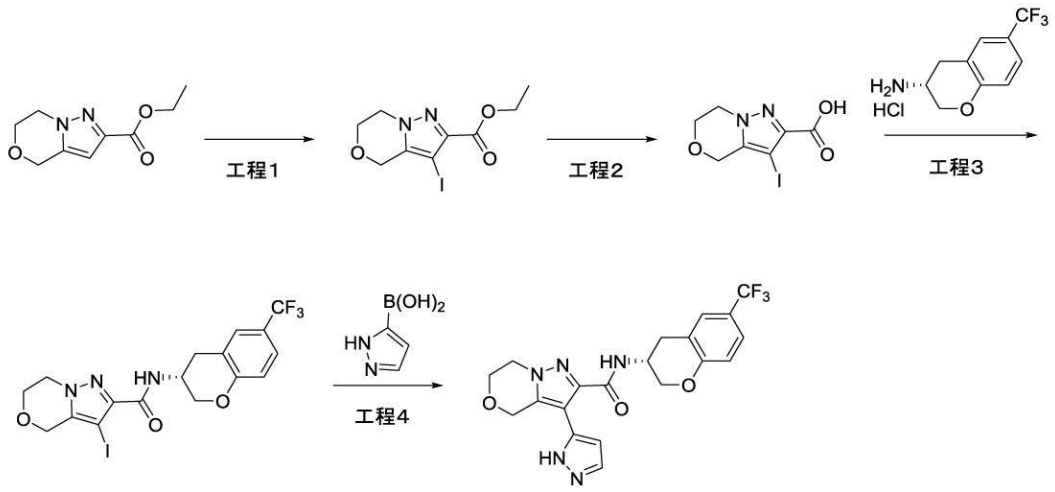
【１５０３】

実施例259

(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１５０４】

【化４２２】



【１５０５】

工程1から工程4

実施例258の工程2から工程5と同様の方法で、工程2のエチル 5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ［5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボキシレートの代わりにエチル6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ［5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボキシレートを用いて、(R)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

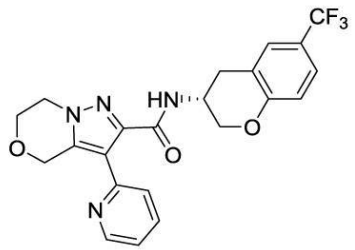
【１５０６】

実施例260

(R)-3-(ピリジン-2-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボキサミドの製造

【１５０７】

【化４２３】



【１５０８】

実施例18の工程1から工程2と同様の方法で、工程1のエチル 3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに実施例259の工程3に記載の方法で合成した(R)-3-ヨード-N-(6-トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ［5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボキサミドを用いて、(R)-3-(ピリ

ジン-2-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ［5,1-c][1,4］オキサジン-2-カルボキサミドを得た。

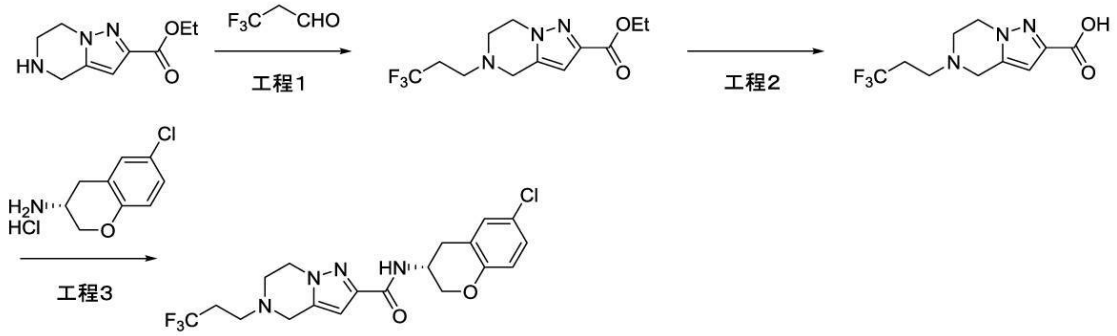
【１５０９】

実施例261

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５１０】

【化４２４】



【１５１１】

工程1

エチル 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレート(600 mg, 3.07 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、3,3,3-トリフルオロプロパナール(689 mg, 6.15 mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.26 g, 15.4 mmol)を加え、40℃で4時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレート(収量 876 mg, 収率 98%)を得た。

【１５１２】

工程2

実施例1の工程3と同様の方法で、エチル 6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１５１３】

工程3

実施例1の工程4と同様の方法で、6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸を用い、6-フルオロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

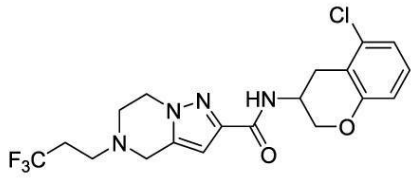
【１５１４】

実施例262

N-(5-クロロクロマン-3-イル)-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５１５】

【化４２５】



【１５１６】

実施例261と同様の方法で、工程3の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例4に記載の方法で合成した5-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-(5-クロロクロマン-3-イル)-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

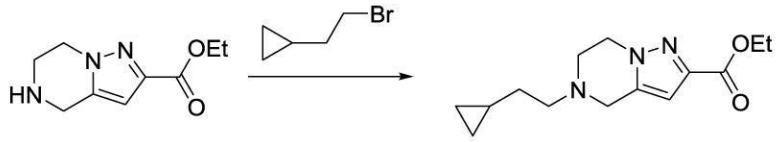
【１５１７】

参考例69

エチル 5-(2-シクロプロピルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの製造

【１５１８】

【化４２６】



【１５１９】

エチル 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレート(90.0 mg, 0.461 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.3 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(39 μL, 2.3 mmol)及び2-ブロモエチルシクロプロパン(82.4 mg, 0.553 mmol)を加え、80℃で1時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(2-シクロプロピルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレート(収量 68.9 mg, 収率 57%)を得た。

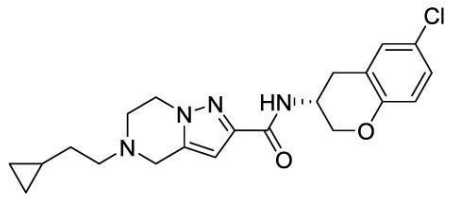
【１５２０】

実施例263

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-シクロプロピルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５２１】

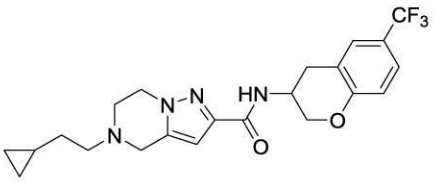
【化４２７】



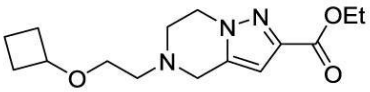
【１５２２】

実施例261の工程2及び工程3と同様の方法で、工程2のエチル 5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例69に記載した方法で合成したエチル 5-(2-シクロプロピルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-シクロプロピルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a

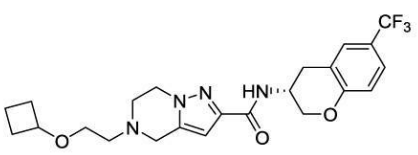
］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。
【１５２３】
実施例264
5-(2-シクロプロピルエチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造
【１５２４】
【化４２８】



【１５２５】
実施例261の工程2及び工程3と同様の方法で、工程2のエチル 5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例69に記載した方法で合成したエチル 5-(2-シクロプロピルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用い、工程3の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例47に記載の方法で合成した6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、5-(2-シクロプロピルエチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。
【１５２６】
参考例70
エチル 5-(2-シクロブトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの製造
【１５２７】
【化４２９】



【１５２８】
参考例69と同様の方法で、ブロモエチルシクロプロパンの代わりに2-ブロモエトキシシクロブタンを用いて、エチル 5-(2-シクロブトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。
【１５２９】
実施例265
(R)-5-(2-シクロブトキシエチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造
【１５３０】
【化４３０】



【１５３１】
実施例261の工程2及び工程3と同様の方法で、工程2のエチル 5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わ

りに、参考例70に記載した方法で合成したエチル 5-(2-シクロブトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用い、工程3の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例43に記載した方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-5-(2-シクロブトキシエチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

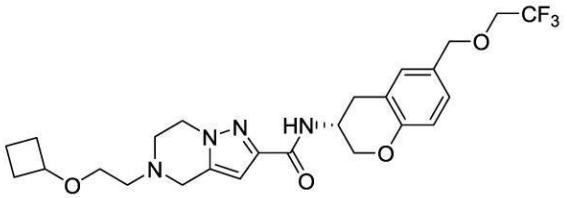
【１５３２】

実施例266

(R)-5-(2-シクロブトキシエチル)-N-(6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５３３】

【化４３１】



【１５３４】

実施例261の工程2及び工程3と同様の方法で、工程2のエチル 5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例70に記載した方法で合成したエチル 5-(2-シクロブトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用い、工程3の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例44に記載した方法で合成した((R)-6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-5-(2-シクロブトキシエチル)-N-(6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

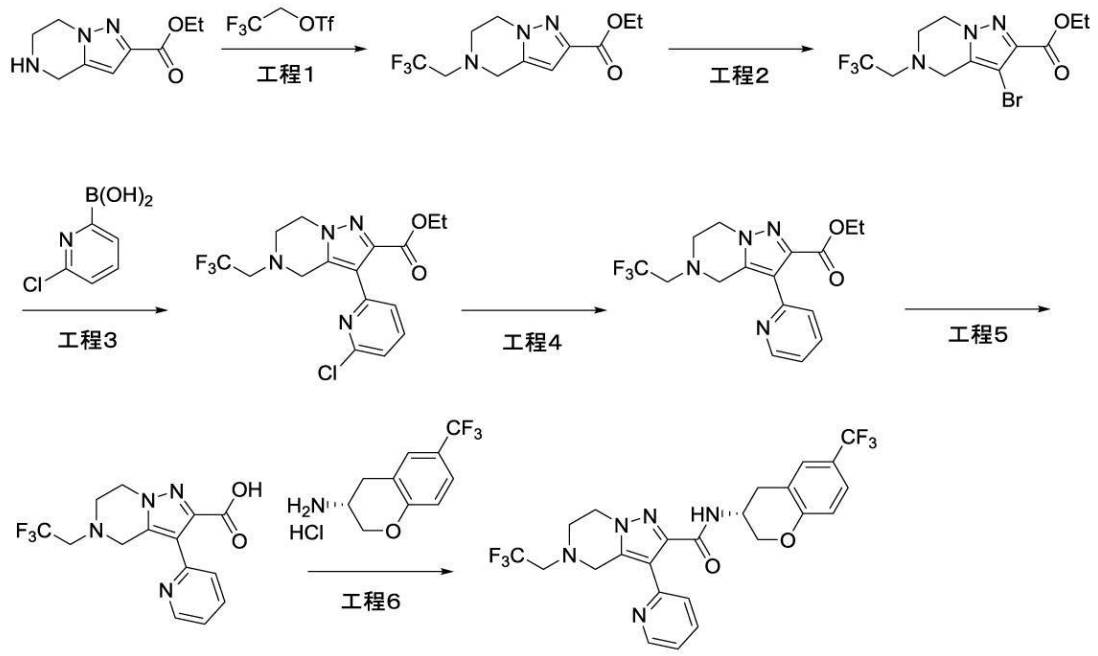
【１５３５】

実施例267

(R)-3-(ピリジン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５３６】

【化４３２】



【１５３７】

工程1

参考例69と同様の方法で、2-ブロモエチルシクロプロパンの代わりに2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネートを用いて、エチル 5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。

【１５３８】

工程2

実施例64の工程1と同様の方法で、5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ［2,1-c］［1,4］オキサジン-2-カルバルデヒドの代わりにエチル 5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、エチル 3-ブロモ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。

【１５３９】

工程3から工程6

実施例18の工程1から工程4と同様の方法で、工程1のエチル 3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキシレートの代わりにエチル 3-ブロモ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに参考例43に記載した方法で合成した(R)-6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-3-(ピリジン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

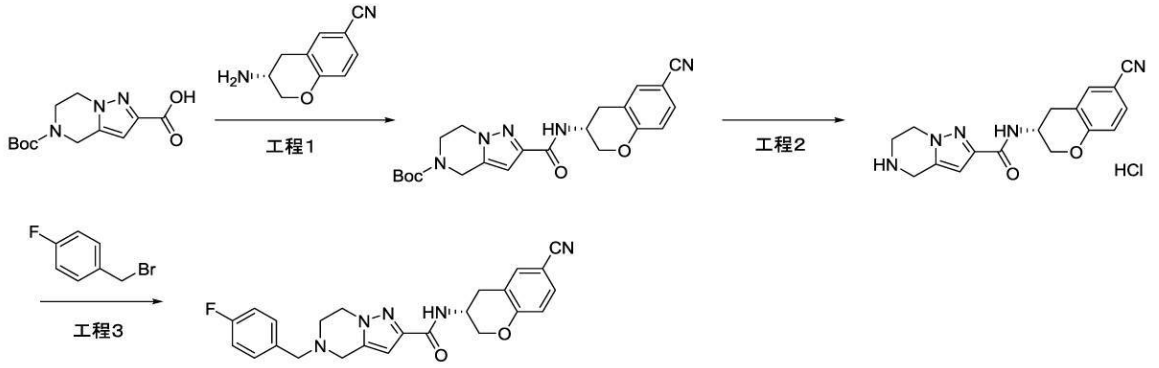
【１５４０】

実施例268

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５４１】

【化４３３】



【１５４２】

工程1

5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(120 mg, 0.449 mmol)のジクロロメタン(3 mL)溶液に、HATU(188 mg, 0.494 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(386 μL, 2.24 mmol)及び参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリル(104 mg, 0.494 mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-tert-ブチル 2-((6-シアノクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート(収量 210 mg)を得た。

【１５４３】

工程2

(R)-tert-ブチル 2-((6-シアノクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート(210 mg, 0.496 mmol)の酢酸エチル(8 mL)溶液に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(8.0 mL, 32 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(収量 178 mg, 収率 100%)を得た。

【１５４４】

工程3

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド(15.0 mg, 0.0417 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(208 μL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(36 μL, 0.21 mmol)及び1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(15.8 mg, 0.0834 mmol)を加え、100℃で12時間撹拌した。反応液に水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド(収量 16.0 mg, 収率 89%)を得た。

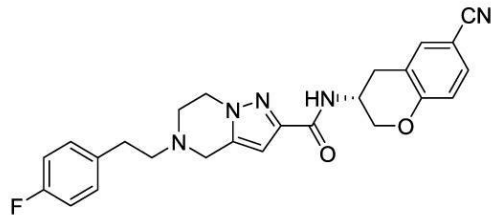
【１５４５】

実施例269

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロフェネチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５４６】

【化４３４】



【１５４７】

実施例268と同様の方法で、工程3の1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに、1-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンゼンを用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロフェネチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

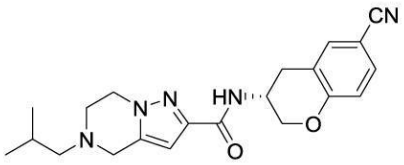
【１５４８】

実施例270

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-イソブチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５４９】

【化４３５】



【１５５０】

実施例268と同様の方法で、工程3の1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに、1-ブロモ-2-メチルプロパンを用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-イソブチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

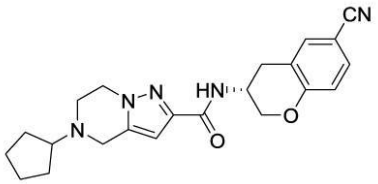
【１５５１】

実施例271

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-シクロペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５５２】

【化４３６】



【１５５３】

実施例268と同様の方法で、工程3の1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに、ブロモシクロペンタンを用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-シクロペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

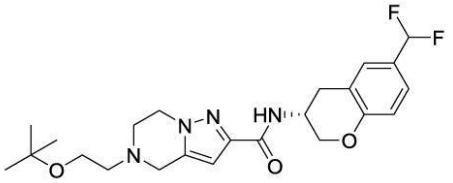
【１５５４】

実施例272

(R)-5-(2-(tert-ブトキシ)エチル)-N-(6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５５５】

【化４３７】



【１５５６】

実施例268と同様の方法で、工程1の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例3に記載した方法で合成した(R)-6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-アミン塩酸塩を用い、工程3の1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに、2-(2-ブロモエトキシ)-2-メチルプロパンを用いて、(R)-5-(2-(tert-ブトキシ)エチル)-N-(6-(ジフルオロメチル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

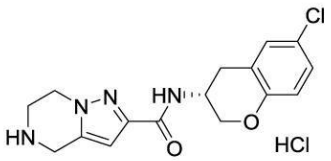
【１５５７】

参考例71

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【１５５８】

【化４３８】



【１５５９】

実施例268の工程1及び工程2と同様の方法で、工程1の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例1に記載した方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

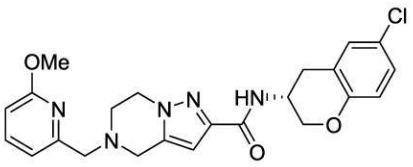
【１５６０】

実施例273

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５６１】

【化４３９】



【１５６２】

実施例268の工程3と同様の方法で、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの代わりに、参考例71に記載の方法で合成した(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩を用い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンの代わりに、2-(ブロモメチル)-6-メトキシピリジンを用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピ

ラジン-2-カルボキサミドを得た。

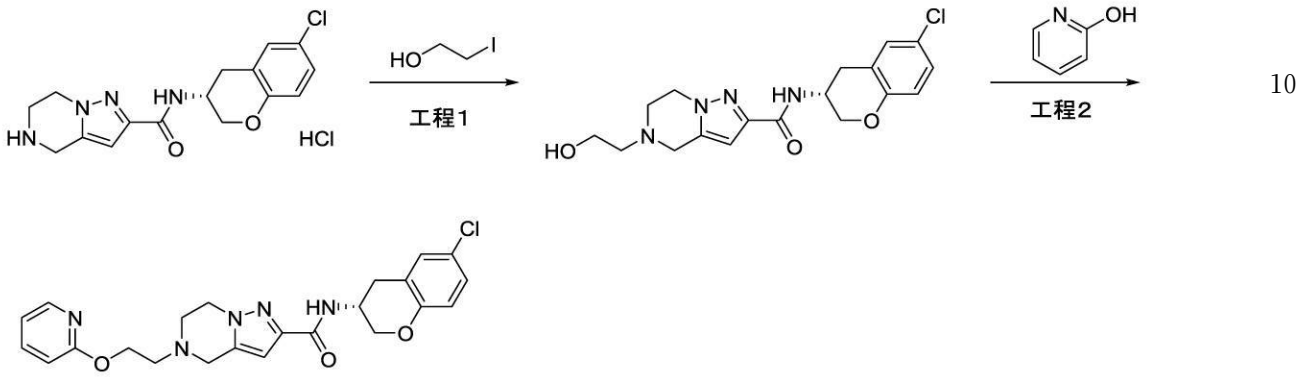
【１５６３】

実施例274

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５６４】

【化４４０】



【１５６５】

工程1

参考例69と同様の方法で、エチル 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、参考例71に記載の方法で合成した(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩を用い、2-ブロモエチルシクロプロパンの代わりに、2-ヨードエタノールを用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

【１５６６】

工程2

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド(30 mg, 0.080 mmol)のトルエン(1.1 mL)及びテトラヒドロフラン(1.1 mL)の混合溶液に、2-ヒドロキシピリジン(11 μL, 0.16 mmol)、トリブチルホスフィン(40 μL, 0.16 mmol)及び1,1’-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(40 mg, 0.16 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

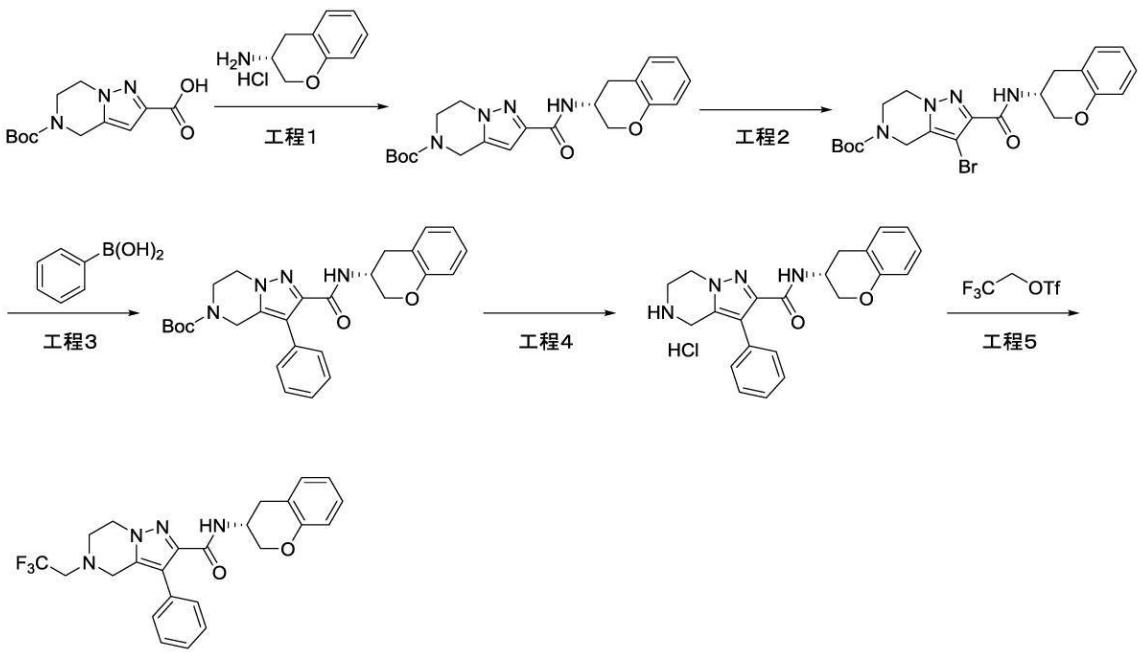
【１５６７】

実施例275

(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５６８】

【化４４１】



【１５６９】

工程1

実施例268の工程1と同様の方法で、(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-tert-ブチル 2-(クロマン-3-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-5(4H)-カルボキシレートを得た。

【１５７０】

工程2

実施例69の工程2と同様の方法で、(R)-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、(R)-tert-ブチル 2-(クロマン-3-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-5(4H)-カルボキシレートを用いて、(R)-tert-ブチル 3-ブロモ-2-(クロマン-3-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-5(4H)-カルボキシレートを得た。

【１５７１】

工程3

実施例16の工程3と同様の方法で、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに、(R)-tert-ブチル 3-ブロモ-2-(クロマン-3-イルカルバモイル)-6,7-ジヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-5(4H)-カルボキシレートを用いて、(R)-tert-ブチル2-(クロマン-3-イルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-5(4H)-カルボキシレートを得た。

【１５７２】

工程4

実施例268の工程2と同様の方法で、(R)-tert-ブチル 2-((6-シアノクロマン-3-イル)カルバモイル)-6,7-ジヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-5(4H)-カルボキシレートの代わりに、(R)-tert-ブチル2-(クロマン-3-イルカルバモイル)-3-フェニル-6,7-ジヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-5(4H)-カルボキシレートを用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-4,5、6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩を得た。

【１５７３】

工程5

参考例69と同様の方法で、エチル 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-4,5、6,7-テトラヒ

ドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩を用い、2-ブロモエチルシクロプロパンの代わりに、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネートを用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

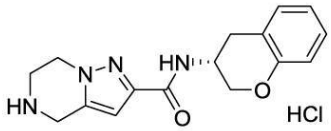
【１５７４】

参考例72

(R)-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【１５７５】

【化４４２】



【１５７６】

実施例268の工程1及び工程2と同様の方法で、工程1の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩を得た。

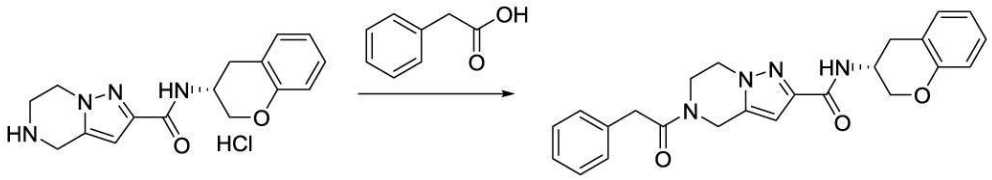
【１５７７】

実施例276

(R)-N-(クロマン-3-イル)-5-(2-フェニルアセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５７８】

【化４４３】



【１５７９】

2-フェニル酢酸(15.0 mg, 0.110 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、HATU(36.9 mg, 0.0971 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(64 μL, 0.37 mmol)及び参考例72に記載の方法で合成した(R)-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(25.0 mg, 0.0747 mmol)を加え、室温で65時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-5-(2-フェニルアセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 30.5 mg, 収率 98%)を得た。

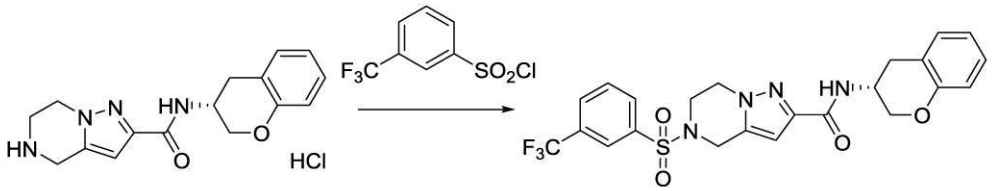
【１５８０】

実施例277

(R)-N-(クロマン-3-イル)-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５８１】

【化４４４】



【１５８２】

参考例72に記載の方法で合成した(R)-N-(クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(20.0 mg, 0.0597 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(19.0 mg, 0.0777 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(51 μL, 0.30 mmol)を加え、室温で65時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(クロマン-3-イル)-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

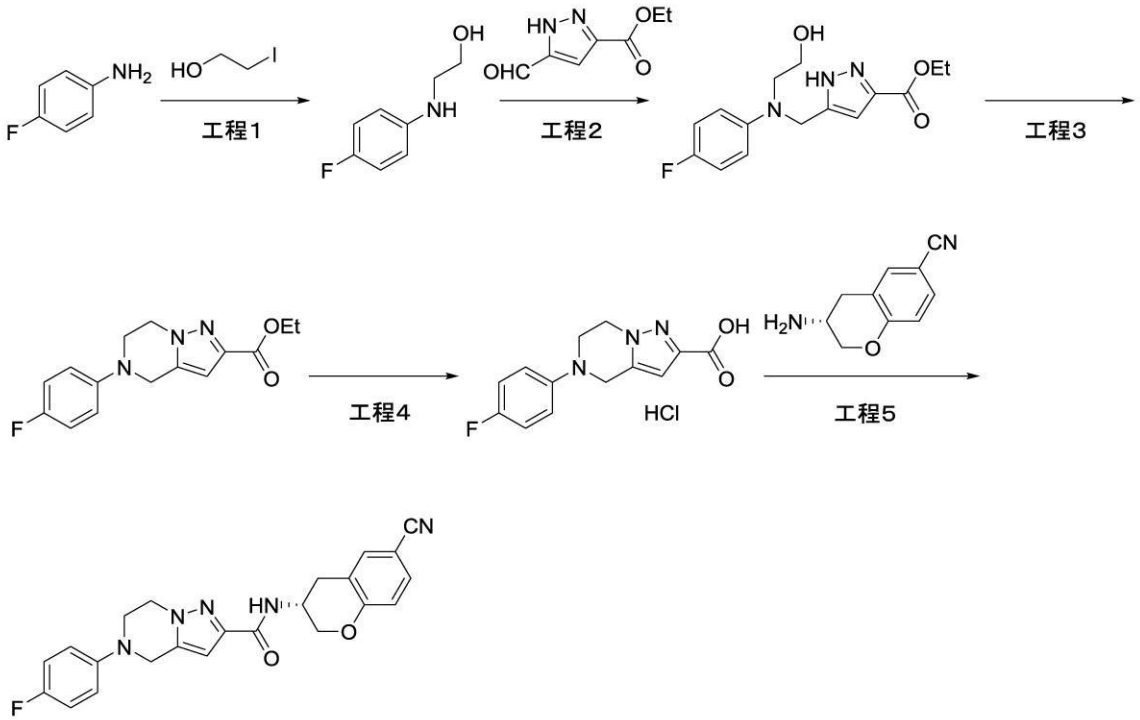
【１５８３】

実施例278

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５８４】

【化４４５】



【１５８５】

工程1

4-フルオロアニリン(1.39 mL, 14.4 mmol)に2-ヨードエタノール(750 μL, 9.62 mmol)を加え、100℃で15時間撹拌した。反応液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。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、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-((4-フルオロフェニル)アミノ)エタノール(収量 980 mg, 収率 66%)を得た。

【１５８６】

工程2

エチル 5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(500 mg, 2.97 mmol)のジクロロメタン(29.7 mL)溶液に、2-((4-フルオロフェニル)アミノ)エタノール(554 mg, 3.57 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.15 g, 14.9 mmol)及び酢酸(170 μL, 2.97 mmol)を加え、30℃で4時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、エチル 5-(((4-フルオロフェニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 681 mg, 収率 75%)を得た。

【１５８７】

工程3

実施例85の工程4と同様の方法で、エチル 5-((4-ヒドロキシブタン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-(((4-フルオロフェニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、エチル 5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを得た。

【１５８８】

工程4

実施例85の工程5と同様の方法で、エチル 5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸塩酸塩を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１５８９】

工程5

実施例268の工程1と同様の方法で、5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸の代わりに、5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

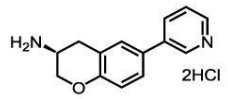
【１５９０】

参考例73

(R)-6-(ピリジン-3-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩の製造

【１５９１】

【化４４６】



【１５９２】

参考例27と同様の方法で、工程1のピリジン-4-イルボロン酸の代わりに、ピリジン-3-イルボロン酸を用いて、(R)-6-(ピリジン-3-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を得た。

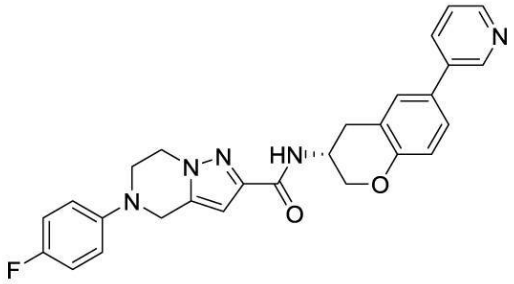
【１５９３】

実施例279

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５９４】

【化４４７】



【１５９５】

実施例278と同様の方法で、工程5の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに、参考例73に記載した方法で合成した(R)-6-(ピリジン-3-イル)クロマン-3-アミン二塩酸塩を用いて、(R)-5-(4-フルオロフェニル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)クロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

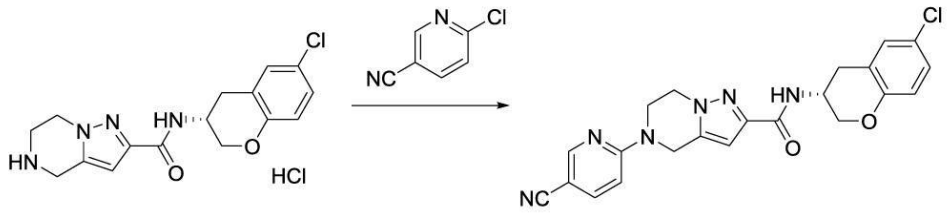
【１５９６】

実施例280

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(5-シアノピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１５９７】

【化４４８】



【１５９８】

参考例71に記載の方法で合成した(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(20.0 mg, 0.0542 mmol)のジメチルスルホキシド(271 μL)溶液に、炭酸セシウム(20.9 mg, 0.108 mmol)及び6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(15.0 mg, 0.108 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、130℃で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水及びクロロホルムを加え、分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(5-シアノピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミド(収量 16.0 mg, 収率 68%)を得た。

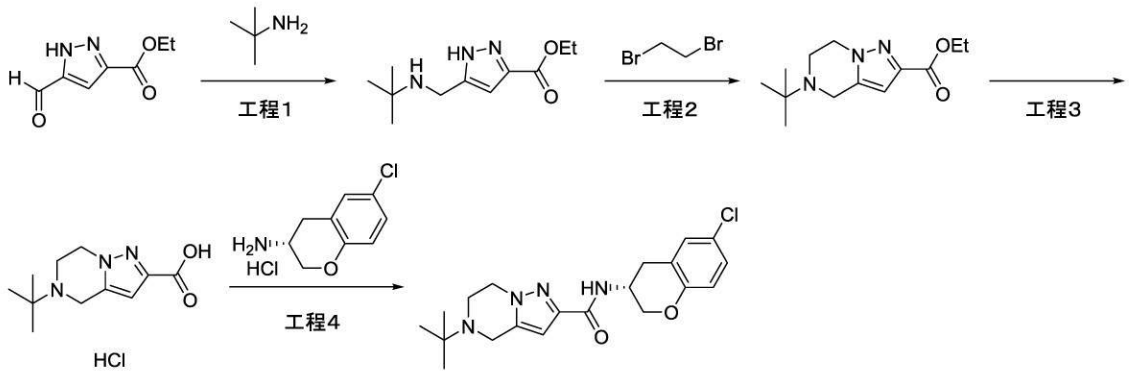
【１５９９】

実施例281

(R)-5-(tert-ブチル)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１６００】

【化４４９】



【１６０１】

工程1

エチル 5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(150 mg, 0.892 mmol)の1,2-ジクロロエタン(5 mL)溶液に、2-メチルプロパン-2-アミン(196 mg, 2.68 mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(945 mg, 4.46 mmol)を加え、80℃で4時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-((tert-ブチルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(収量 186 mg, 収率 92%)を得た。

【１６０２】

工程2

エチル 5-((tert-ブチルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(30.0 mg, 0.133 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、炭酸カリウム(46.0 mg, 0.333 mmol)及び1,2-ジブロモエタン(17.2 μL, 0.200 mmol)を加え、90℃で3時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレート(収量 18.8 mg, 収率 56%)を得た。

【１６０３】

工程3

実施例278の工程4と同様の方法で、エチル 5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートの代わりに、エチル 5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキシレートを用いて、5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸塩酸塩を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１６０４】

工程4

実施例261の工程3と同様の方法で、5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸の代わりに、5-(tert-ブチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボン酸塩酸塩を用いて、(R)-5-(tert-ブチル)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

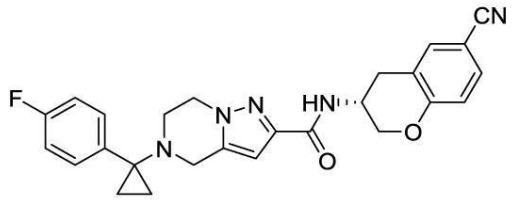
【１６０５】

実施例282

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１６０６】

【化４５０】



【１６０７】

実施例281と同様の方法で、工程1の2-メチルプロパン-2-アミンの代わりに、1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンアミン塩酸塩を用い、工程4の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載した方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

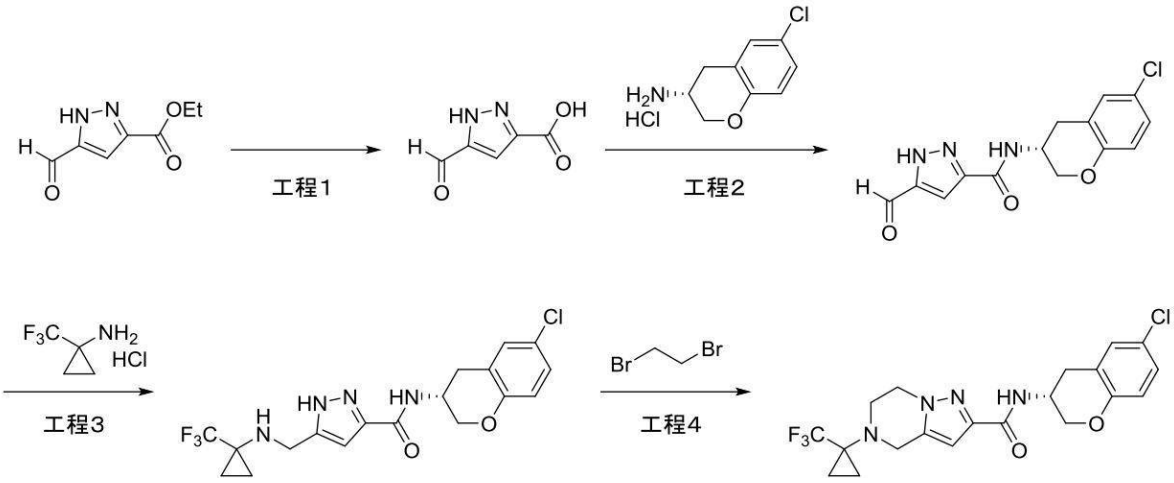
【１６０８】

実施例283

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１６０９】

【化４５１】



【１６１０】

工程1

エチル 5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(500 mg, 2.97 mmol)のエタノール(5.9 mL)溶液に、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3 mL, 12 mmol)を加え、50℃で3時間撹拌した。反応液2 mol/L塩酸(98.0 mL, 98.0 mmol)を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にトルエンを加え、減圧下で溶媒を留去する操作を3回繰り返し、5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(収量 1.1 g, 収率 99%)を4当量の塩化ナトリウムとの混合物として得た。

【１６１１】

工程2

実施例41の工程2と同様の方法で、6-ヒドロキシイミダゾ［1,2-a］ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用い、(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例1に記載の方法で合成した(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを得た。

【１６１２】

工程3

実施例278の工程2と同様の方法で、エチル 5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、2-((4-フルオロフェニル)アミノ)エタノールの代わりに、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを得た。

【１６１３】

工程4

実施例281の工程2と同様の方法で、エチル 5-((tert-ブチルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

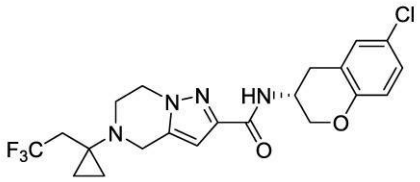
【１６１４】

実施例284

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１６１５】

【化４５２】



【１６１６】

実施例283と同様の方法で、工程3の1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩の代わりに、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロパンアミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

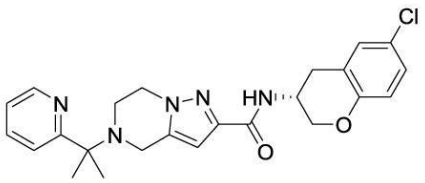
【１６１７】

実施例285

(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１６１８】

【化４５３】



【１６１９】

実施例283と同様の方法で、工程3の1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩の代わりに、2-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-アミン塩酸塩を用いて、(R)-N-(6-クロロクロマン-3-イル)-5-(2-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

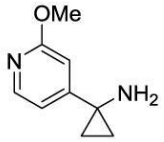
【１６２０】

参考例74

1-(2-メトキシピリジン-4-イル)シクロプロパンアミンの製造

【１６２１】

【化４５４】



【１６２２】

氷冷した2-メトキシピリジン-4-カルボニトリル(200 mg, 1.49 mmol)のテトラヒドロフラン溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(500 μL, 1.65 mmol)及び1 mol/Lエチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液(3.3 mL, 3.3 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を氷冷し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.37 mL, 3.0 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に1 mol水酸化ナトリウム水溶液を加え、セライトろ過した。ろ液に酢酸エチルを加え、分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(2-メトキシピリジン-4-イル)シクロプロパンアミン(収量 76.5 mg, 収率 31%)を得た。

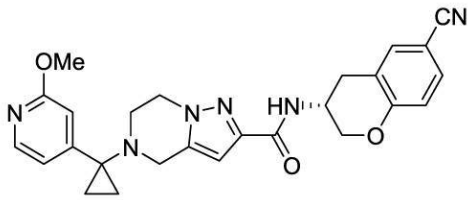
【１６２３】

実施例286

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(1-(2-メトキシピリジン-4-イル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドの製造

【１６２４】

【化４５５】



【１６２５】

実施例283と同様の方法で、工程2の(R)-6-クロロクロマン-3-アミン塩酸塩の代わりに、参考例24に記載の方法で合成した(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルを用い、工程3の1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩の代わりに、参考例74に記載の方法で合成した1-(2-メトキシピリジン-4-イル)シクロプロパンアミンを用いて、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(1-(2-メトキシピリジン-4-イル)シクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

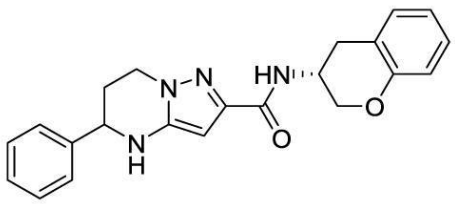
【１６２６】

実施例287

N-((R)-クロマン-3-イル)-5-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリミジン-2-カルボキサミドの製造

【１６２７】

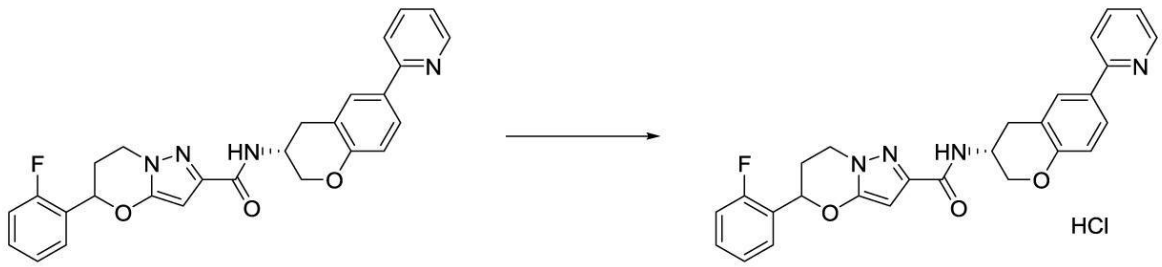
【化４５６】



【１６２８】
実施例70の工程6から工程8と同様の方法で、工程6の1-(1-ブロモ-3-クロロプロピル)-2-フルオロベンゼンの代わりに(1-ブロモ-3-クロロプロピル)ベンゼンを用い、工程6のエチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにメチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用い、工程8の(R)-3-アミノクロマン-6-カルボニトリルの代わりに(R)-クロマン-3-アミン塩酸塩を用いて、N-((R)-クロマン-3-イル)-5-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ［1,5-a］ピリミジン-2-カルボキサミドを得た。
【１６２９】
実施例288
N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A)塩酸塩の製造
【１６３０】
【化４５７】



【１６３１】
実施例2に記載した方法で合成したN-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A)(170 mg, 0.425 mmol)の酢酸エチル溶液(1 mL)に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(1 mL, 4 mmol)を加えた後、10分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、N-((R)-6-クロロクロマン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(isomer A)塩酸塩(収量 185 mg, 収率 100%)を得た。
【１６３２】
実施例289
5-(2-フルオロフェニル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造
【１６３３】
【化４５８】

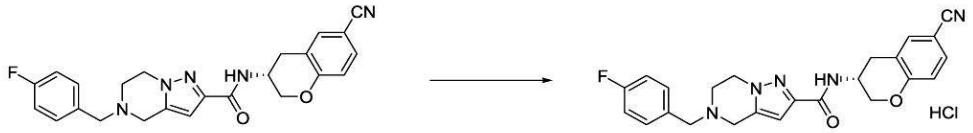


【１６３４】
実施例81に記載した方法で合成した5-(2-フルオロフェニル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド(123 mg, 0.261 mmol)の酢酸エチル溶液(1 mL)に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(131 μL, 0.523 mmol)を加え、撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、5-(2-フルオロフェニル)-N-((R)-6-(ピリジン-2-イル)クロマン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ［5,1-b］［1,3］オキサジン-2-カルボキサミド塩酸塩(収量 115 mg, 収率 87%)を得た。
【１６３５】
実施例290

(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【１６３６】

【化４５９】



【１６３７】

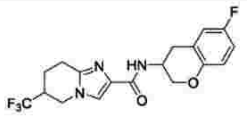
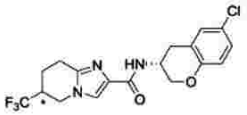
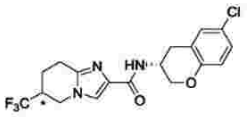
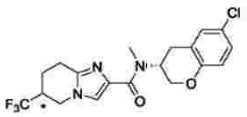
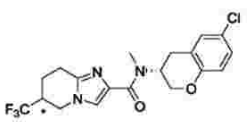
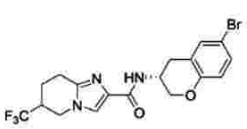
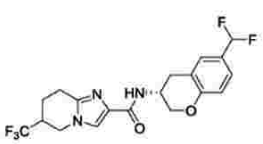
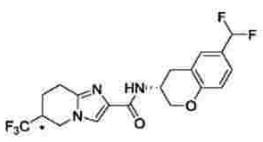
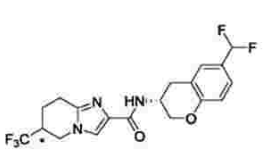
実施例268に記載した方法で合成した(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド(122 mg, 0.283 mmol)の酢酸エチル溶液(2 mL)に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(141 μL, 0.563 mmol)を加え、撹拌した。n-ヘキサン(2 mL)を加え、析出した固体をろ取した後、減圧下で乾燥し、(R)-N-(6-シアノクロマン-3-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(収量 96.4 mg, 収率 73%)を得た。

【１６３８】

下表に、実施例1～実施例287で合成した化合物の化学構造式と機器分析データを示す。なお、下表において、構造式中に示したアスタリスク(＊)は、該当する不斉炭素の立体が単一であることを意味する。特に注釈がなければ、表中の「実施例」とは、各実施例で製造の目的とした化合物のことを指し、例えば、実施例1のデータは、実施例1で製造の目的とした化合物のデータを意味する。

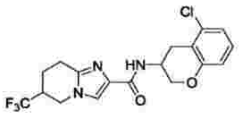
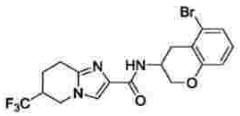
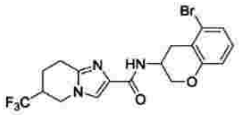
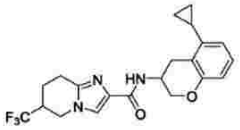
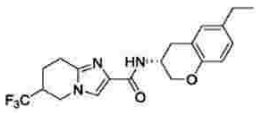
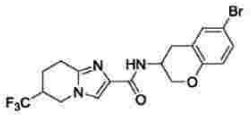
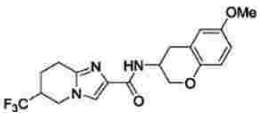
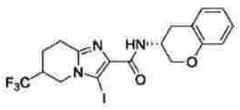
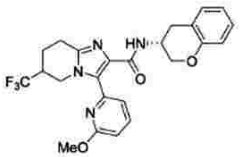
【１６３９】

【表１】

実施例	構造式	NMR	MS
1		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.93-1.99 (1H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 2.75-2.88 (3H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.96-4.03 (1H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 4.26-4.30 (1H, m), 4.58-4.62 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.80-6.83 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, s).	
2 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.94(1H, m), 2.34 (1H, m), 2.74-2.87 (3H, m), 3.02-3.19 (2H, m), 3.99 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.03 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.9, 2.7 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 400 [M+H]+
2 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.73-2.87 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 400 [M+H]+
3		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.72-2.88 (2H, m), 2.96-3.35 (6H, m), 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.26-4.31 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 414 [M+H]+
4		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 3.00-3.27 (6H, m), 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.26-4.32 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.06-7.07 (2H, m),7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 414 [M+H]+
5		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.76-2.88 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 444, 446 [M+H]+
6		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.94 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 2.91 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.56 (1H, t, J=56.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, m), 7.46 (1H, s).	
7 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.94 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.91 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.17-4.30 (3H, m), 4.63 (1H, m), 6.56 (1H, t, J=56.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, m), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 416 [M+H]+
7 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.20 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.56 (1H, t, J=56.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, m), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 416 [M+H]+

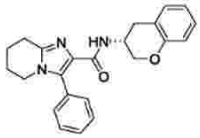
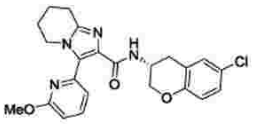
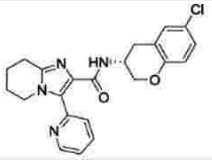
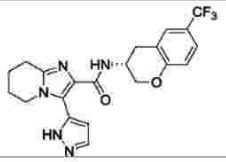
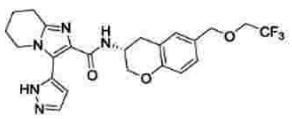
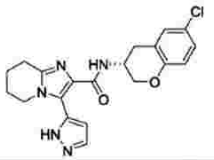
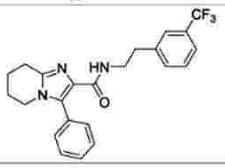
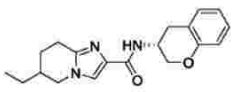
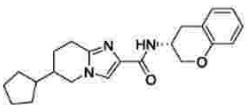
【１６４０】

【表２】

実施例	構造式	NMR	MS
8		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.98 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.74-2.91 (3H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 4.00 (1H, t, J=11.5 Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 4.28 (1H, dd, J=4.2, 12.4 Hz), 4.68 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 7.07 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.47 (1H, s).	ESI-MS m/z: 400 [M+H]+
9 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.76-2.88 (3H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.67 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=8.2, 1.0 Hz), 7.01 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.16-7.18 (2H, m), 7.48 (1H, s).	ESI-MS m/z: 444, 446 [M+H]+
9 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.95 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.77-2.88 (3H, m), 3.04-3.14 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.67 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=8.2, 1.0 Hz), 7.01 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.16-7.19 (2H, m), 7.47 (1H, s).	ESI-MS m/z: 444, 446 [M+H]+
10		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :0.60-0.64 (2H, m), 0.85-0.94 (2H, m), 1.70-1.79 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.71-2.88 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=17.0, 4.7 Hz), 3.02-3.12 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J=17.0, 6.1 Hz), 4.00 (1H, t, J=10.8 Hz), 4.08-4.12 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=10.6, 2.4 Hz), 4.28 (1H, dd, J=12.6, 5.4 Hz), 4.67-4.70 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.74 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.05 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.47 (1H, s).	ESI-MS m/z: 406 [M+H]+
11		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.95 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.55 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.74-1.86 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (1H, s).	ESI-MS m/z: 394 [M+H]+
12		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.95 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.75-2.89 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 444, 446 [M+H]+
13		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.74-2.87 (3H, m), 3.05 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.99 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.27 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.9, 3.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45 (1H, s).	ESI-MS m/z: 396 [M+H]+
14		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.92 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.72-2.90 (3H, m), 3.08 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 3.74 (1H, m), 4.14-4.24 (3H, m), 4.61 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.13 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
15		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.89 (3H, d, J=1.0 Hz), 4.09-4.23 (3H, m), 4.48 (1H, m), 4.55 (1H, m), 6.75 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.64-7.71 (2H, m).	ESI-MS m/z: 473 [M+H]+

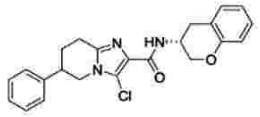
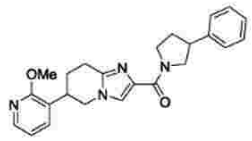
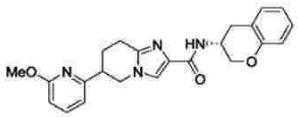
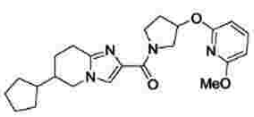
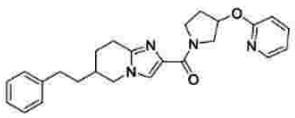
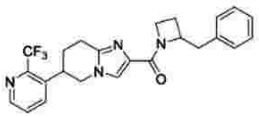
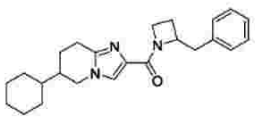
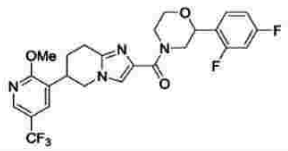
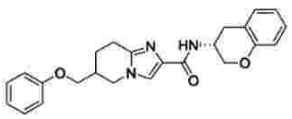
【１６４１】

【表３】

実施例	構造式	NMR	MS
16		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.92-1.93 (4H, m), 2.81-2.90 (3H, m), 3.12 (1H, dd, J=16.6, 5.6 Hz), 3.68-3.70 (2H, m), 4.07-4.21 (2H, m), 4.54 (1H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.39-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 374 [M+H]+
17		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.93-1.95 (4H, m), 2.81-2.92 (3H, m), 3.10 (1H, dd, J=16.7, 5.6 Hz), 3.91 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.11 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=10.8, 2.0 Hz), 4.53 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
18		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94 (4H, s), 2.81-2.88 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J=16.7, 5.8 Hz), 4.01 (2H, m), 4.09-4.20 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.0 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
19		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.87 (2H, q, J=6.1 Hz), 2.97 (1H, dt, J=16.7, 4.9 Hz), 3.23 (1H, dt, J=16.7, 4.9 Hz), 4.15 (2H, q, J=5.8 Hz), 4.28 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=4.3 Hz), 6.95 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.38 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.70 (1H, m), 14.4 (1H, brs).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
20		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.93 (1H, dd, J=16.8, 4.5 Hz), 3.21 (1H, dd, J=16.5, 5.3 Hz), 3.82 (2H, q, J=8.7 Hz), 4.15 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.20-4.27 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.06 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.8 Hz), 14.5 (1H, brs).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
21		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91-1.97 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.9, 5.3 Hz), 4.16 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.21-4.23 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.67 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 397 [M+H]+
22		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94-1.95 (4H, m), 2.86-2.94 (4H, m), 3.58 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.71 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.38-7.46 (9H, m)..	ESI-MS m/z: 414 [M+H]+
23		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05-2.15 (8H, m), 2.28 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.80 (1H, t, J=11.7 Hz), 3.92 (1H, t, J=12.7 Hz), 4.11 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J=12.6, 4.4 Hz), 4.57 (1H, m), 6.98-7.20 (4H, s), 7.33 (1H, m), 7.48 (1H, s).	ESI-MS m/z: 326 [M+H]+
24		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.15-1.88 (12H, m), 2.11 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.61 (1H,m), 4.06-4.13 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.41 (1H, s).	ESI-MS m/z: 366 [M+H]+

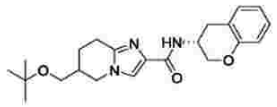
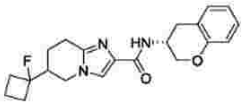
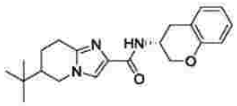
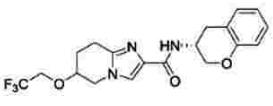
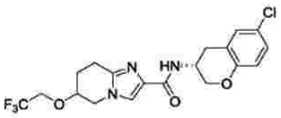
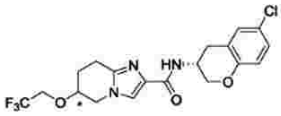
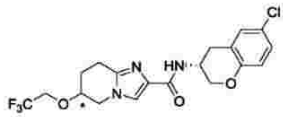
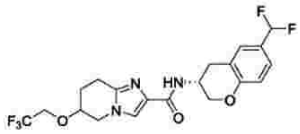
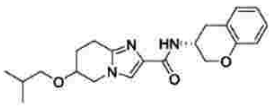
【１６４２】

【表４】

実施例	構造式	NMR	MS
25		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.08-2.14 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.75 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.11-4.25 (3H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 6.80-6.91 (2H, m), 7.03-7.40 (8H, m).	ESI-MS m/z: 408 [M+H]+
26		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.34 (1H, m), 2.85-3.11 (3H, m), 3.41 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.89 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.33 (1H, m), 6.89 (1H, m), 7.23-7.35 (5H, m), 7.41 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=11.8 Hz), 8.10 (1H, s).	ESI-MS m/z: 403 [M+H]+
27		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (2H, m), 2.81-3.01 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.4, 5.4 Hz), 3.29 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.14 (1H, m), 4.24-4.33 (3H, m), 4.63 (1H, m), 6.63 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.79 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.54 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 405 [M+H]+
28		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18-1.28 (2H, m), 1.56-1.91 (9H, m), 2.12-2.31 (3H, m), 2.69-2.81 (1H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.90-3.99 (4H, m), 4.07-4.25 (2H, m), 4.33-4.39 (1H, m), 5.56-5.58 (1H, m), 6.24-6.30 (2H, m), 7.41-7.48 (2H, m).	ESI-MS m/z: 411 [M+H]+
29		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.55-1.76 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.14-2.28 (3H, m), 2.66-2.83 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.77-3.97 (2H, m), 4.05-4.38 (3H, m), 5.64 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.85 (1H, t, J=5.8 Hz), 7.18-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=10.2 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.14 (1H, m).	ESI-MS m/z: 417 [M+H]+
30		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.01 (1H, m), 2.20-2.43 (3H, m), 2.88-3.17 (3H, m), 3.48-3.50 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.30-4.39 (3H, m), 4.79 (0.6H, m), 5.23 (0.4H, m), 7.20-7.32 (5H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.88 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
31		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.01-1.31 (6H, m), 1.68-1.84 (6H, m), 1.94-2.11 (2H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 2.93-3.07 (2H, m), 3.45-3.69 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.94-4.09 (2H, m), 4.31-4.41 (1H, m), 4.71-4.82 (1H, m), 5.20-5.23 (1H, m), 7.20-7.31 (5H, m), 7.39-7.45 (1H, m).	ESI-MS m/z: 378 [M+H]+
32		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.83 (2H, m), 2.23 (3H, m), 3.11 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.76-3.89 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.35 (1H, dd, J=12.1, 5.0 Hz), 4.63 (1H, m), 4.93 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.35 (1H, m), 6.83-6.95 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.49-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.40 (1H, s).	ESI-MS m/z: 523 [M+H]+
33		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.76-1.87 (1H, m), 2.12-2.17 (1H, m), 2.49-2.58 (1H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.11-4.15 (1H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 6.85-6.90 (4H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.45 (1H, s)	ESI-MS m/z: 404 [M+H]+

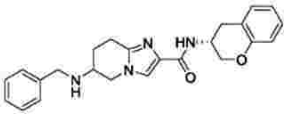
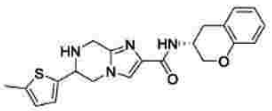
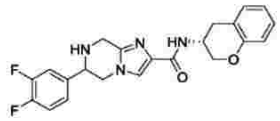
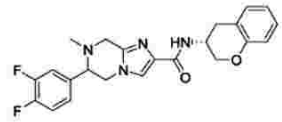
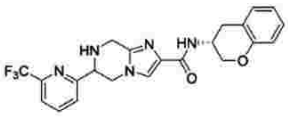
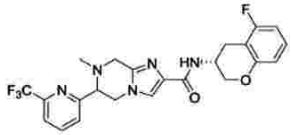
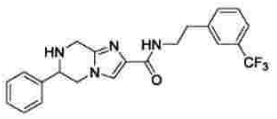
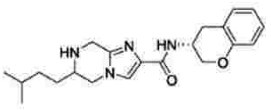
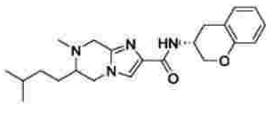
【１６４３】

【表５】

実施例	構造式	NMR	MS
34		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18 (9H, m), 1.65 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.43 (1H,m), 3.68 (1H, m), 4.10-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.42 (1H, s).	ESI-MS m/z: 384 [M+H]+
35		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (1H, m), 1.60-1.78 (3H, m), 2.02 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.24-2.45 (3H, m), 2.67-2.90 (3H, m), 3.18 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (1H, s).	ESI-MS m/z: 370 [M+H]+
36		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (9H, s), 1.47-1.56 (1H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=16.6, 5.4 Hz), 2.93-3.00 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.5, 5.5 Hz), 3.66 (1H, dt, J=12.0, 1.5 Hz), 4.05-4.14 (2H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.41 (1H, s).	ESI-MS m/z: 354 [M+H]+
37		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.99-2.06 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.78-3.01 (3H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.06-4.16 (4H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.58-4.65 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.42 (1H, s).	ESI-MS m/z: 396 [M+H]+
38		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.03 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 4.10-4.23 (5H, m), 4.60 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.42 (1H, s).	ESI-MS m/z: 430 [M+H]+
39 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.03 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 4.11-4.23 (5H, m), 4.60 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (1H, s).	ESI-MS m/z: 430 [M+H]+
39 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :2.03 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 4.10-4.23 (5H, m), 4.60 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.42 (1H, s).	ESI-MS m/z: 430 [M+H]+
40		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.03 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.79-3.00 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 4.11-4.20 (4H, m), 4.27 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.56 (1H, t, J=56.8 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
41		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.85-0.89 (6H, m), 1.81 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.73-2.99 (3H, m), 3.15-3.31 (3H, m), 3.88 (1H, m), 4.03 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.13 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.12 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.41 (1H, s).	ESI-MS m/z: 370 [M+H]+

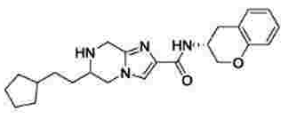
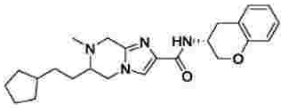
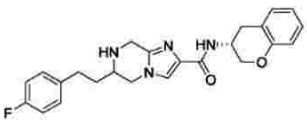
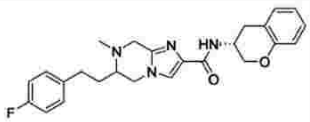
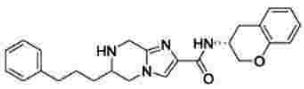
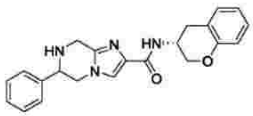
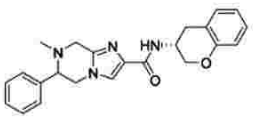
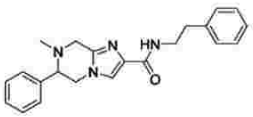
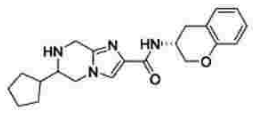
【１６４４】

【表６】

実施例	構造式	NMR	MS
42		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.85-1.94 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.73-3.01 (3H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.09-4.15 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.58-4.65 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.36 (5H, m), 7.38 (1H, s).	ESI-MS m/z: 403 [M+H]+
43		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :2.47 (3H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 3,99-4.06 (1H, m), 4.11-4.17 (3H, m), 4.19-4.25 (3H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.58-4.66 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.05-7.06 (1H, m), 7.12 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.17-7.21 (1H, m), 7.47 (1H, s).	
44		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.88 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 3.91 (1H, t, J=12.2 Hz), 4.05-4.19 (4H, m), 4.23-4.28 (2H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.11-7.23 (4H, m), 7.31 (1H, ddd, J=10.7, 7.6, 2.2 Hz), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 411 [M+H]+
45		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17 (3H, s), 2.88 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 3.49 (1H, t, J=12.2 Hz), 4.05-4.18 (4H, m), 4.21-4.26 (2H, m), 4.61-4.64 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.05-7.22 (6H, m), 7.44 (1H, s)	ESI-MS m/z: 425 [M+H]+
46		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27 (1H, brs), 2.85-2.91 (1H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 4.11-4.29 (5H, m), 4.41-4.46 (2H, m), 4.60-4.65 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.20-7.23 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.66-7.72 (2H, m), 7.94 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
47		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J=17.5, 5.7 Hz), 3.08-3.14 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=16.4, 3.7 Hz), 4.02 (1H, dd, J=16.1, 2.6 Hz), 4.11-4.24 (3H, m), 4.31-4.36 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 6.62-6.70 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.94 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
48		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.97 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.67 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.98 (1H,m), 4.13-4.30 (4H, m), 7.11 (1H, m), 7.34-7.49 (10H, m).	ESI-MS m/z: 415 [M+H]+
49		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (6H, d, J=7.3 Hz), 1.22-1.41 (3H, m), 1.51-1.56 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=16.3, 5.5 Hz), 3.00-3.04 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.3, 5.5 Hz), 3.60 (1H, t, J=12.4 Hz), 3.95-4.03 (2H, m), 4.11-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.60-4.64 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.43 (1H, s)	ESI-MS m/z: 369 [M+H]+
50		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.91 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.20-1.32 (2H, m), 1.35-1.44 (1H, m), 1.50-1.57 (1H, m), 1.62-1.71 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.84-2.90 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.3, 5.5 Hz), 3.70 (1H, dd, J=12.4, 4.2 Hz), 3.79 (1H, ddd, J=12.4, 8.2, 1.5 Hz), 3.85 (1H, dd, J=16.2, 3.8 Hz), 3.98 (1H, dd, J=12.4, 4.2 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=10.7, 5.4, 1.5 Hz), 4.24 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.59-4.65 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.43 (1H, s)	ESI-MS m/z: 383 [M+H]+

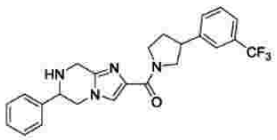
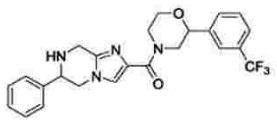
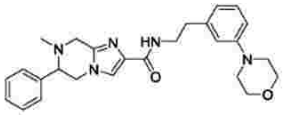
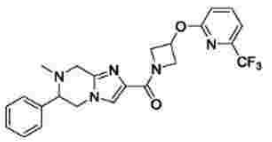
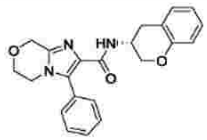
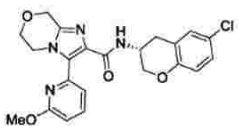
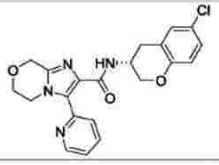
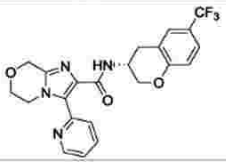
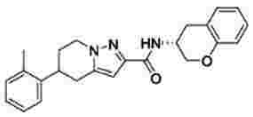
【１６４５】

【表７】

実施例	構造式	NMR	MS
51		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08-1.13 (3H, m), 1.39-1.44 (2H, m), 1.46-1.57 (5H, m), 1.72-1.77 (3H, m), 2.86 (1H, dd, J=16.3, 5.5 Hz), 3.00-3.05 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.3, 5.5 Hz), 3.59 (1H, t, J=12.4 Hz), 3.95-4.03 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.59-4.64 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 395 [M+H]+
52		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.06-1.11 (3H, m), 1.35-1.42 (3H, m), 1.52-1.56 (4H, m), 1.72-1.76 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.84-2.90 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.3, 5,5 Hz), 3.69 (1H, dd, J=12.4, 4.2 Hz), 3.79 (1H, ddd, J=12.4, 8.2, 1.5 Hz), 3.85 (1H, dd, J=16.2, 3.8 Hz), 3.98 (1H, dd, J=12.4, 4.2 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=10.7, 5.4, 1.5 Hz), 4.24 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.60-4.64 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
53		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.80-1.85 (2H, m), 2.70-2.81 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 3.01-3.09 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 3.63 (1H, t, J=10.2 Hz), 3.95 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 4.00 (1H, dd, J=12.4, 3.1 Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.23 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.58-4.65 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 6.99 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10-7.18 (4H, m), 7.42 (1H, s).	ESI-MS m/z: 421 [M+H]+
54		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.63-1.72 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.66-2.74 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 2.95-2.97 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.3, 5.0 Hz), 3.74-3.88 (3H, m), 3.98 (1H, dd, J=12.4, 3.1 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=10.7, 5.4, 1.5 Hz), 4.23 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.59-4.65 (1H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 6.98 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.11-7.19 (4H, m), 7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 435 [M+H]+
55		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.56 (1H, q, J=7.6 Hz), 1.69-1.85 (2H, m), 2.05 (2H, s), 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.87 (1H, dd, J=16.6, 5.3 Hz), 3.02-3.09 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J=16.5, 5.4 Hz), 3.57 (1H, t, J=11.3 Hz), 3.92-4.00 (2H, m), 4.09-4.15 (2H, m), 4.23 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.58-4.64 (1H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.03-7.29 (8H, m), 7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 417 [M+H]+
56		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00 (1H, brs), 2.88 (1H, dd, J=16.7, 4.9 Hz), 3.17-3.22 (1H, m), 3.97 (1H, t, J=11.3 Hz), 4.11-4.27 (6H, m), 4.63 (1H, s), 6.89 (2H, t, J=9.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.21 (1H, m), 7.36-7.46 (6H, m).	ESI-MS m/z: 375 [M+H]+
57		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.16 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 3.20 (1H, d, J=16.3 Hz), 3.49 (1H, dd, J=15.7, 4.9 Hz), 3.57 (1H, m), 4.07-4.10 (3H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 4.25 (1H, d, J=10.6 Hz), 4.63 (1H, m), 6.89 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.22 (1H, m), 7.32-7.39 (5H, m), 7.45 (1H, s).	ESI-MS m/z: 389 [M+H]+
58		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.18 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.52 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.59 (1H, t, J=7.1 Hz), 3.68 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.07-4.13 (3H, m), 7.11 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.20-7.46 (11H, m).	ESI-MS m/z: 361 [M+H]+
59		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23-1.38 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.79-1.93 (3H, m), 2.17 (1H, s), 2.78-2.89 (2H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.66 (1H, t, J=11.0 Hz), 3.94-4.05 (2H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.61 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.43 (1H, s).	ESI-MS m/z: 367 [M+H]+

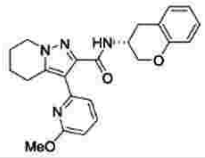
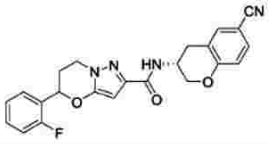
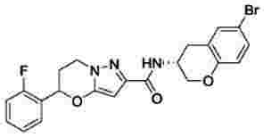
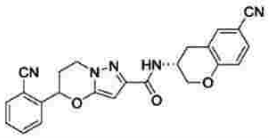
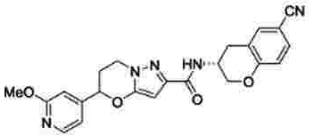
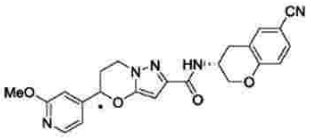
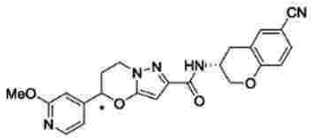
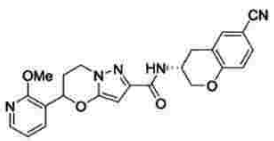
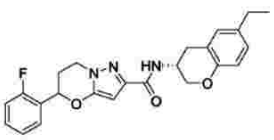
【１６４６】

【表８】

実施例	構造式	NMR	MS
60		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.00-2.14 (2H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 3.64-3.77 (1H, m), 3.87-4.02 (2H, m), 4.13-4.41 (4H, m), 4.65 (1H, m), 7.36-7.54 (10H, m).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
61		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.07 (1H, brs), 2.79-3.50 (2H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 3.99 (1H, t, J=11.1 Hz), 4.14-4.35 (5H, m), 4.61-4.84 (2H, m), 5.39-5.57 (1H, m), 7.37-7.50 (7H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, s).	ESI-MS m/z: 457 [M+H]+
62		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.18 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.15-3.17 (4H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 3.57-3.68 (3H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 4.08-4.12 (3H, m), 6.75-6.80 (3H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.33-7.43 (6H, m).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
63		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.18 (3H, s), 3.51-3.61 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.7 Hz), 4.11-4.23 (2H, m), 4.58-4.60 (2H, m), 5.01-5.09 (1H, m), 5.47-5.53 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.41 (6H, m), 7.46 (1H, s), 7.76 (1H, t, J=7.5 Hz).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
64		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.84 (1H, dd, J=16.6, 4.5 Hz), 3.14 (1H, dd, J=16.6, 5.4 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.99 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.09-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, m), 4.83 (2H, s), 6.85-6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.40-7.46 (5H, m).	ESI-MS m/z: 376 [M+H]+
65		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (1H, dd, J = 17.0, 4,4 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 16.6, 5.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.13-4.24 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.84 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66-7.73 (2H, m).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
66		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.84 (1H, dd, J = 16.7, 4.8 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 17.0, 5.4 Hz), 4.02 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.13-4.20 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.84 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 4.2 Hz).	ESI-MS m/z: 411 [M+H]+
67		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.92 (1H, dd, J = 16.7, 4.9 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.8, 5.3 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.17-4.28 (4H, m), 4.58 (1H, m), 4.84 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (1H, dt, J = 1.8, 7.8 Hz), 8.07 (1H, dt, J = 1.0, 8.0 Hz), 8.62 (1H, m).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
68		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.21-2.30 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J=16.6, 4.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J=16.6, 5.5 Hz), 3.32 (1H, m), 4.09-4.30 (4H, m), 4.65 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.06-7.19 (7H, m).	ESI-MS m/z: 388 [M+H]+

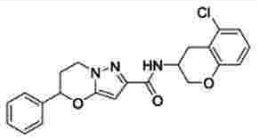
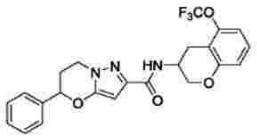
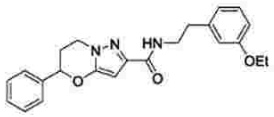
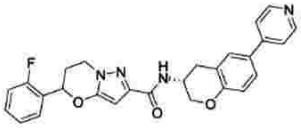
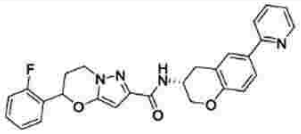
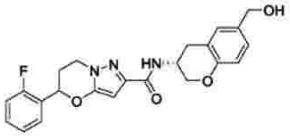
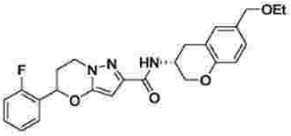
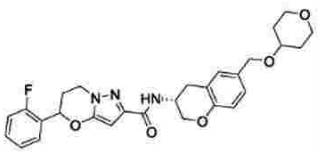
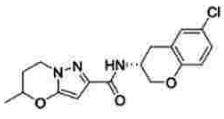
【１６４７】

【表９】

実施例	構造式	NMR	MS
69		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.82-1.88 (2H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=16.6, 4.6 Hz), 2.98-3.01 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J=16.7, 5.5 Hz), 3.90 (3H, s), 4.12-4.19 (4H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J=8.2, 0.68 Hz), 6.83-6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=7.4, 0.70 Hz), 7.54-7.59 (1H, m).	ESI-MS m/z: 405 [M+H]+
70		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.34-2.50 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.18 (1H, m), 4.14-4.32 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.93-6.95 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.34-7.49 (4H, m).	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
71		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.39-2.48 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.16 (1H, m), 4.15-4.28 (4H, m), 4.63 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, m).	ESI-MS m/z: 472, 474 [M+H]+
72		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.32-2.43 (1H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J=17.1, 4.7 Hz), 3.19 (1H, dt, J=16.6, 4.9 Hz), 4.21-4.35 (4H, m), 4.63-4.67 (1H, m), 5.59-5.62 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.90-6.98 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.67-7.74 (3H, m).	ESI-MS m/z: 426 [M+H]+
73		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30-2.49 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.9, 4.8 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.6, 5.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.09-4.32 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.24 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.13 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=5.3 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
74 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.36 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.09-4.32 (4H, m), 4.64 (1H, m), 5.24 (1H, dd, J=9.3, 2.5 Hz), 6.13 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=16.8, 1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=5.3 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
74 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.36 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.11-4.30 (4H, m), 4.64 (1H, m), 5.24 (1H, dd, J=9.3, 2.5 Hz), 6.13 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=16.8, 1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=5.3 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
75		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.24 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=16.9, 4.8 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.6, 5.0 Hz), 3.99 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.18-4.32 (3H, m), 4.65 (1H, m), 5.47 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.11 (1H, s), 6.93-6.97 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J=5.0, 1.4 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
76		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.3-2.49 (2H, m), 2.56 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.86 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.12-4.27 (4H, m), 4.64 (1H, m), 5.55 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.47 (1H, m).	ESI-MS m/z: 422 [M+H]+

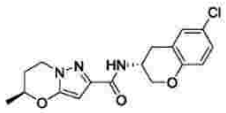
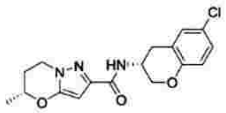
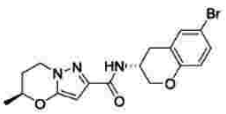
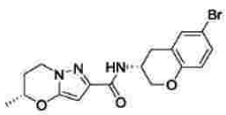
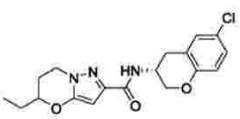
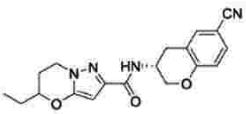
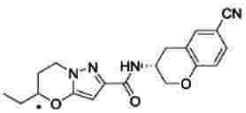
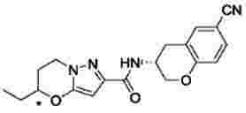
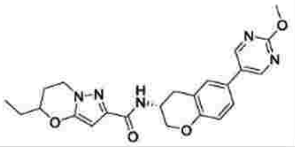
【１６４８】

【表１０】

実施例	構造式	NMR	MS
77		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.47 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=17.5, 4.4 Hz), 3.13 (1H, dd, J=17.6, 5.9 Hz), 4.15-4.24 (4H, m), 4.68 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.2, 1.1 Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.08 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.36-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 410 [M+H]+
78		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.47 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J=17.4, 5.7 Hz), 4.14-4.19 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.15 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.35-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 460 [M+H]+
79		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (3H, t, J=6.6 Hz), 2.41-2.49 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.66 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.03 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.16-4.28 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J=9.0, 3.6 Hz), 6.09 (1H, s), 6.75-6.88 (4H, m), 7.21 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.36-7.45 (5H, m).	ESI-MS m/z: 392 [M+H]+
80		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33-2.50 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J=16.6, 4.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 4.13-4.30 (4H, m), 4.69 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.43-7.49 (4H, m), 8.61 (2H, d, J=5.2 Hz).	ESI-MS m/z: 471 [M+H]+
81		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.36-2.47 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=16.5, 3.5 Hz), 3.27 (1H, dd, J=16.4, 5.3 Hz), 4.13-4.28 (4H, m), 4.68 (1H, m), 5.55 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.11 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.64-7.77 (4H, m), 8.64 (1H, d, J=3.8 Hz).	ESI-MS m/z: 471 [M+H]+
82		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66 (1H, m), 2.33-2.49 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=16.7, 4.2 Hz), 3.19 (1H, dd, J=16.9, 5.3 Hz), 4.12-4.27 (4H, m), 4.59-4.65 (3H, m), 5.55 (1H, td, J=9.5, 3.0 Hz), 6.11 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.05-7.14 (4H, m), 7.20 (1H, tt, J=7.6, 1.6 Hz), 7.35 (1H, m), 7.46 (1H, tt, J=11.4, 1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 424 [M+H]+
83		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.34-2.48 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J=5.3, 17.1 Hz), 3.55 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.14-4.27 (4H, m), 4.39 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.56 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.10 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.03-7.12 (4H, m), 7.20 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (1H, q, J=6.9 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.4 Hz).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
84		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.59-1.70 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=16.2, 3.8 Hz), 3.19 (1H, dd, J=16.8, 5.6 Hz), 3.44 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.10-4.27 (4H, m), 4.45 (2H, s), 4.64 (1H, m), 5.56 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.11 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.04-7.13 (4H, m), 7.21 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.36 (1H, q, J=6.9 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.6 Hz).	ESI-MS m/z: 508 [M+H]+
85		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.06 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.8, 4.3 Hz), 3.14 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 4.02-4.19 (4H, m), 4.34 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 348 [M+H]+

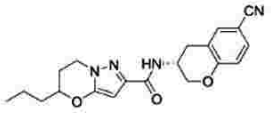
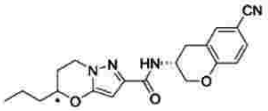
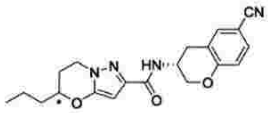
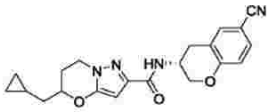
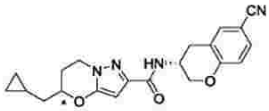
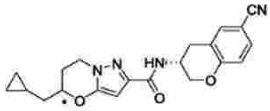
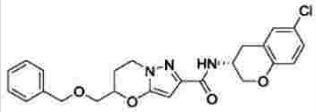
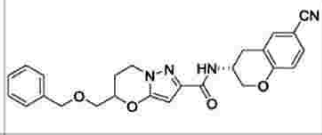
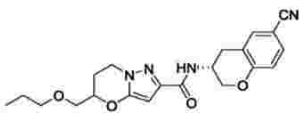
【１６４９】

【表１１】

実施例	構造式	NMR	MS
86		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.05 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.9, 4.3 Hz), 3.14 (1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 4.07 (1H, m), 4.13-4.19 (3H, m), 4.34 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 348 [M+H]+
87		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.06 (1H, m, J=3.9 Hz), 2.18 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.9, 4.3 Hz), 3.14 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 4.07 (1H, m), 4.13-4.19 (3H, m), 4.34 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 348 [M+H]+
88		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.05 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.6, 4.1 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.9, 5.4 Hz), 4.13 (1H, m), 4.13-4.19 (3H, m), 4.34 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz)..	ESI-MS m/z: 392, 394 [M+H]+
89		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.06 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.9, 4.0 Hz), 3.15 (1H, dd, J=17.0, 5.4 Hz), 4.06 (1H, m), 4.13-4.19 (3H, m), 4.34 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 392, 394 [M+H]+
90		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.72 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.14 (1H, dd, J=16.9, 5.2 Hz), 4.01-4.19 (5H, m), 4.60 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz).	ESI-MS m/z: 362 [M+H]+
91		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.73 (1H, m,), 1.81 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.1 Hz), 4.02-4.18 (3H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 353 [M+H]+
92 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.64-1.88 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 5.1), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 3.99-4.19 (3H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.93 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 353 [M+H]+
92 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.64-1.88 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 3.99-4.19 (3H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.93 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 353 [M+H]+
93		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.72 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J=16.8, 4.3 Hz), 3.24 (1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 4.01-4.28 (8H, m), 4.67 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.65 (2H, s).	ESI-MS m/z: 436 [M+H]+

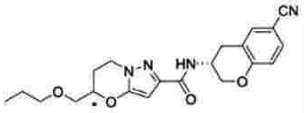
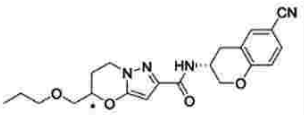
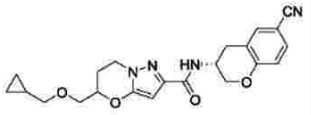
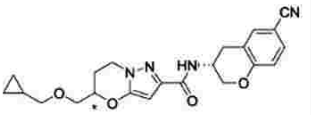
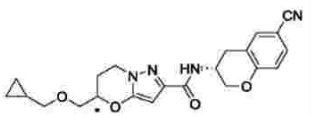
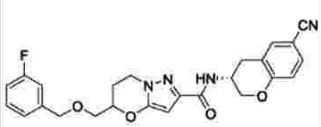
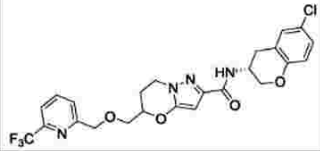
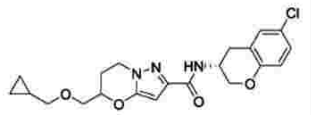
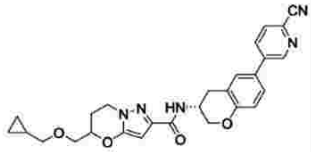
【１６５０】

【表１２】

実施例	構造式	NMR	MS
94		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J= 17.7, 5.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J= 17.7, 6.9 Hz), 4.06 (1H, m), 4.12-4.32 (5H, m), 4.63 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.92 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 367 [M+H]+
95 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J= 17.7, 5.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J= 17.7, 6.9 Hz), 4.06 (1H, m), 4.12-4.32 (5H, m), 4.63 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.92 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz)	ESI-MS m/z: 367 [M+H]+
95 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J= 17.7, 5.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J= 17.7, 6.9 Hz), 4.06 (1H, m), 4.12-4.32 (5H, m), 4.63 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.92 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz)	ESI-MS m/z: 367 [M+H]+
96		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.12-0.15 (2H, m), 0.53-0.55 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, m), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.42 (1H, m).	ESI-MS m/z: 379 [M+H]+
97 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.12-0.15 (2H, m), 0.53-0.55 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.4, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.9, 5.2 Hz), 4.08 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 379 [M+H]+
97 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.12-0.15 (2H, m), 0.53-0.55 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 4.8 Hz), 4.07 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 379 [M+H]+
98		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.27 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=17.0, 4.1 Hz), 3.14 (1H, dd, J=17.0, 5.2 Hz), 3.66 (1H, dd, J=10.3, 5.1 Hz), 3.75 (1H, dd, J=10.3, 5.1 Hz), 4.07 (1H, m), 4.15-4.19 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.56-4.64 (3H, m), 6.02 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.34 (5H, m).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
99		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.27 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 4.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.67 (1H, dd, J=10.3, 5.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J=10.3, 5.1 Hz), 4.06 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.23-4.31 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.60-4.65 (3H, m), 6.03 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.30-7.43 (7H, m).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
100		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.6, 4.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.47 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.62 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J=10.5, 5.1 Hz), 4.04-4.37 (6H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 397 [M+H]+

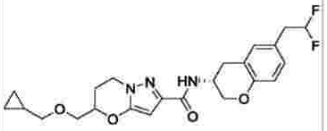
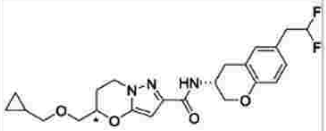
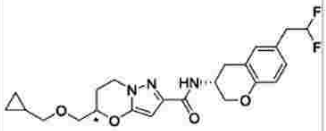
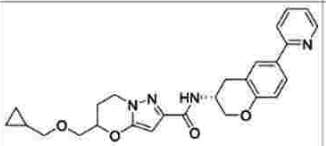
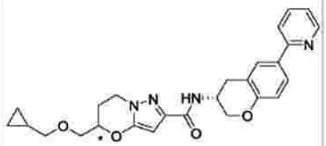
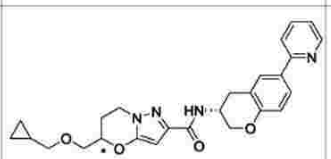
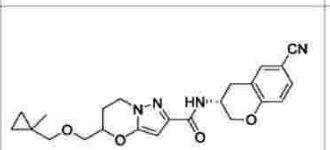
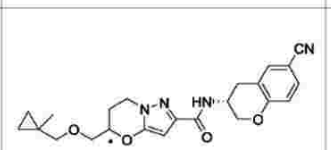
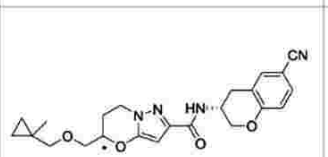
【１６５１】

【表１３】

実施例	構造式	NMR	MS
101 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.58-1.64 (2H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.4, 4.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.4, 4.6 Hz), 3.47 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.62 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.17-4.36 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 397 [M+H]+
101 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.57-1.66 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.9, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.0 Hz), 3.47 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.62 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.17-4.36 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 397 [M+H]+
102		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20-0.23 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.16-2.29 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.6, 4.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.1 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.66 (1H, ddd, J=10.5, 5.1, 1.7 Hz), 3.76 (1H, dd, J=10.4, 5.2 Hz), 4.05-4.38 (5H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.6, 1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
103 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20-0.23 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.65 (1H, dd, J=10.4, 5.2 Hz), 3.76 (1H, dd, J=10.4, 5.2 Hz), 4.08 (1H, m), 4.16-4.40 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
103 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20-0.24 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=4.7, 16.7 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.66 (1H, dd, J=10.4, 5.2 Hz), 3.76 (1H, dd, J=10.4, 5.2 Hz), 4.08 (1H, m), 4.17-4.39 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
104		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20-2.28 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 4.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.5, 5.0 Hz), 3.69 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J=10.4, 5.1 Hz), 4.09 (1H, m), 4.15-4.31 (3H, m), 4.38 (1H, m), 4.60-4.65 (3H, m), 6.03 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.32 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 463 [M+H]+
105		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24-2.29 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.6, 3.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.82-3.90 (2H, m), 4.11 (1H, m), 4.19-4.24 (3H, m), 4.45 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.04 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.8, 2.3 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 7.88 (1H, m).	ESI-MS m/z: 523 [M+H]+
106		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20-0.23 (2H, m), 0.53-0.58 (2H, m), 1.07 (1H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 3.14 (1H, dd, J =16.9, 5.3 Hz), 3.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.18-4.22 (3H, m), 4.36 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 418 [M+H]+
107		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, d, J=4.6 Hz), 0.56 (2H, d, J=7.9 Hz), 1.07 (1H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=16.2, 5.3 Hz), 3.36-3.39 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.03-4.30 (4H, m), 4.39 (1H, m), 4.67 (1H, m), 6.03 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 8.90 (1H, d, J=1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 486 [M+H]+

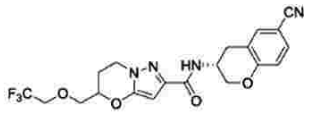
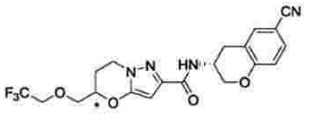
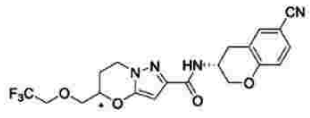
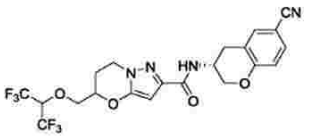
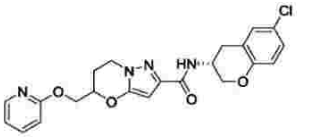
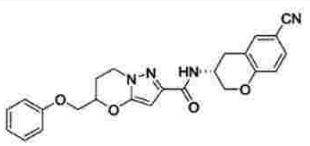
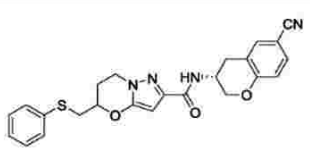
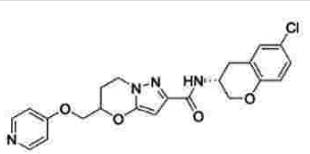
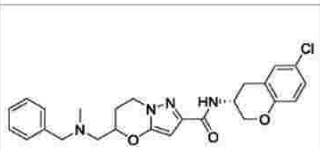
【１６５２】

【表１４】

実施例	構造式	NMR	MS
108		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.20-0.22 (2H, m), 0.55-0.57 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.13-2.29 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 4.1, 16.8 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.4 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 16.7, 5.4 Hz), 3.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.65 (1H, dd, J =10.3, 5.3 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 10.4, 5.2 Hz), 4.08 (1H, m), 4.14-4.22 (3H, m), 4.36 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.72-6.02 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00-7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
109 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.21 (2H, d, J = 4.5 Hz), 0.56 (2H, d, J = 7.9 Hz), 1.06 (1H, m), 2.13-2.29 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.04 (2H, dt, J = 17.3, 4.2 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 16.9, 5.2 Hz), 3.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.65 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4.05-4.21 (4H, m), 4.36 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.73-6.02 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
109 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.22 (2H, d, J = 4.7 Hz), 0.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 1.07 (1H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.8, 3.7 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.5, 4.3 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.37 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.15-4.21 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.73-6.02 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
110		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.21 (2H, d, J = 4.6 Hz), 0.55 (2H, d, J = 7.9 Hz), 1.06 (1H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J = 16.6, 4.1 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 16.6, 5.3 Hz), 3.36 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 5.4, 9.9 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 10.4, 5.2 Hz), 4.02-4.43 (5H, m), 4.66 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (1H, m), 7.64-7.77 (4H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.2 Hz).	ESI-MS m/z: 461 [M+H]+
111 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.19-0.22 (2H, m), 0.53-0.57 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J = 16.6, 4.0 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 16.5, 5.3 Hz), 3.36 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.4, 5.2 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 10.4, 5.2 Hz), 4.07 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.22-4.28 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.69 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.94-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.64-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, m).	ESI-MS m/z: 461 [M+H]+
111 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.20-0.23 (2H, m), 0.53-0.58 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.13-2.28 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 16.5, 4.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 16.5, 5.4 Hz), 3.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.65 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J = 10.4, 5.2 Hz), 4.06 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.25-4.26 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.64-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, m).	ESI-MS m/z: 461 [M+H]+
112		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.29-0.43 (4H, m), 1.12 (3H, s), 2.13-2.33 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J= 16.2, 4.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J= 16.8, 5.5 Hz), 3.28-3.35 (2H, m,), 3.63 (1H, dd, J= 10.3, 4.8 Hz), 3.75 (1H, dd, J= 10.6, 6.1 Hz), 4.08 (1H, m), 4.16-4.41 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.88-6.95 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
113 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.29-0.43 (4H, m), 1.12 (3H, s), 2.13-2.33 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J= 16.2, 4.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J= 16.8, 5.5 Hz), 3.28-3.35 (2H, m,), 3.63 (1H, dd, J= 10.3, 4.8 Hz), 3.75 (1H, dd, J= 10.6, 6.1 Hz), 4.08 (1H, m), 4.16-4.41 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.88-6.95 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
113 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.29-0.43 (4H, m), 1.12 (3H, s), 2.13-2.33 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J= 16.2, 4.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J= 16.8, 5.5 Hz), 3.28-3.35 (2H, m,), 3.63 (1H, dd, J= 10.3, 4.8 Hz), 3.75 (1H, dd, J= 10.6, 6.1 Hz), 4.08 (1H, m), 4.16-4.41 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.88-6.95 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz)	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+

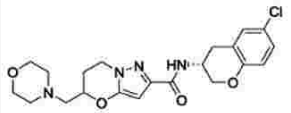
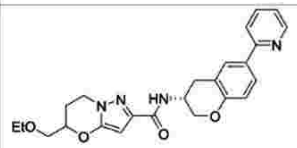
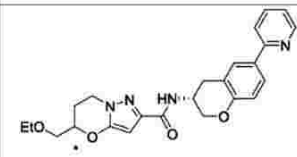
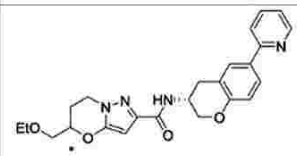
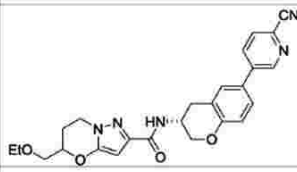
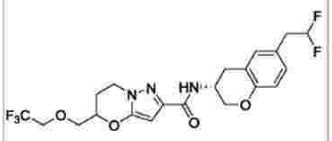
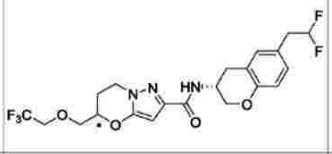
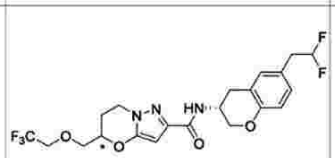
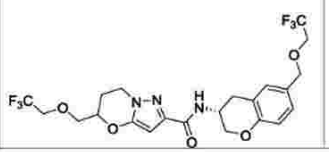
【１６５３】

【表１５】

実施例	構造式	NMR	MS
114		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.27 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.6, 4.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.2 Hz), 3.85-3.98 (4H, m), 4.09 (1H, m), 4.20-4.31 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.5, 1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
115 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24-2.27 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 3.84-3.97 (4H, m), 4.10 (1H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.38 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
115 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.22-2.27 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.8, 3.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.0 Hz), 3.85-3.98 (4H, m), 4.09 (1H, m), 4.19-4.31 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.64 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
116		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24-2.31 (2H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.06-4.15 (3H, m), 4.21-4.31 (4H, m), 4.41 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 505 [M+H]+
117		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.33 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 4.07-4.25 (4H, m), 4.59-4.61 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.91 (1H, t, J=6.1 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.60 (1H, t, J=6.9 Hz), 8.13 (1H, d, J=3.9 Hz).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
118		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27-2.43 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.4, 4.5 Hz), 3.18 (1H, m), 4.11-4.17 (2H, m), 4.24-4.32 (4H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 6.06 (1H, s), 6.91-6.94 (4H, m), 7.00 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.31 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 431 [M+H]+
119		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 4.6 Hz), 3.08 (1H, dd, J=14.1, 8.0 Hz), 3.16 (1H, m), 3.40 (1H, dd, J=14.1, 5.0 Hz), 4.04 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.22-4.30 (3H, m), 4.62 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.89-6.93 (2H, m), 7.23-7.43 (7H, m).	ESI-MS m/z: 447 [M+H]+
120		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.28-2.37 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.7, 3.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 4.09-4.33 (6H, m), 4.56-4.62 (2H, m), 6.05 (1H, s), 6.80-6.85 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 8.48 (2H, d, J=4.8 Hz).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
121		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.02 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J=13.2, 6.6 Hz), 2.74 (1H, dd, J=13.3, 5.7 Hz), 2.84 (1H, dd, J=16.8, 4.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J=16.9, 5.2 Hz), 3.54-3.65 (2H, m), 3.97-4.13 (2H, m), 4.18 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.29 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.03 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.30-7.34 (5H, m).	ESI-MS m/z: 467 [M+H]+

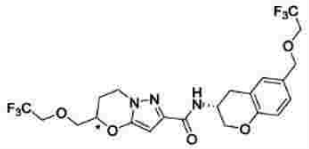
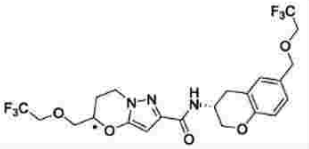
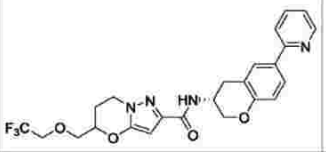
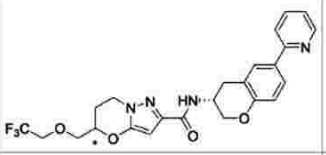
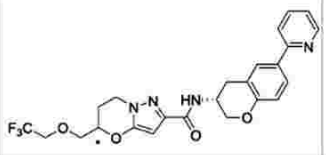
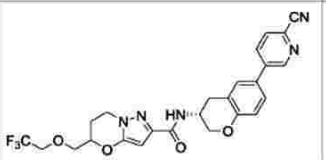
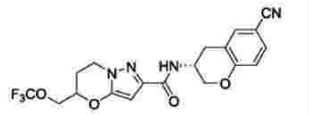
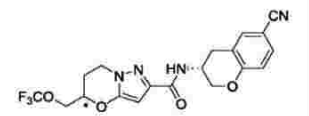
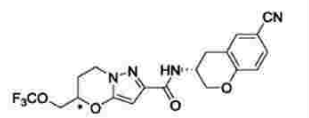
【１６５４】

【表１６】

実施例	構造式	NMR	MS
122		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.50-2.60 (5H, m), 2.76 (1H, dd, J=13.5, 6.2 Hz), 2.84 (1H, dd, J=16.9, 4.2 Hz), 3.15 (1H, m), 3.72 (4H, t, J=4.6 Hz), 4.04-4.19 (4H, m), 4.34 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 433 [M+H]+
123		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 (3H, dt, J=7.0, 1.0 Hz), 2.12-2.28 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=16.7, 4.2 Hz), 3.26 (1H, dd, J=16.6, 5.2 Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.4, 5.3 Hz), 4.06(1H, m), 4.17 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.33 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.18 (1H, m), 7.64-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, d, J=4.3 Hz).	ESI-MS m/z: 435 [M+H]+
124 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.12-2.25 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J = 16.4, 3.8 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 16.7, 4.9 Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J = 10.5, 5.3 Hz), 4.07 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.34 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.5 Hz).	ESI-MS m/z: 435 [M+H]+
124 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13-2.26 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 16.6, 3.9 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 16.6, 5.4 Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J = 10.4, 5.2 Hz), 4.06 (1H, m), 4.15-4.36 (4H, m), 4.66 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.0 Hz).	ESI-MS m/z: 435 [M+H]+
125		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 (3H, dt, J = 7.0, 1.0 Hz), 2.13-2.28 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J = 16.7, 4.1 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.72 (1H, dd, J = 10.1, 4.9 Hz), 4.08 (1H, m), 4.15-4.38 (4H, m), 4.66 (1H, m), 6.03 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 460 [M+H]+
126		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.24 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.7, 3.9 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.3, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.8, 5.4 Hz), 3.84-3.98 (4H, m), 4.05-4.23 (4H, m), 4.37 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.73-6.03 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 7.1 Hz).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
127 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.26 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.6, 3.8 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.8, 5.5 Hz), 3.84-3.97 (4H, m), 4.06-4.22 (4H, m), 4.37 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.73-6.03 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
127 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.26 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.7, 4.3 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.8, 5.5 Hz), 3.84-3.98 (4H, m), 4.05-4.24 (4H, m), 4.36 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.73-6.03 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.03 (2H,m).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
128		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.22-2.26 (2H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.79-3.98 (6H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.17-4.23 (3H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 524 [M+H]+

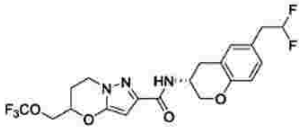
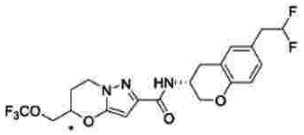
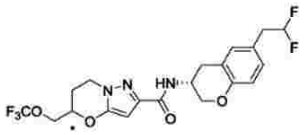
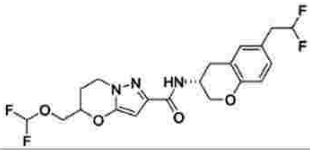
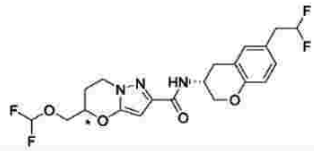
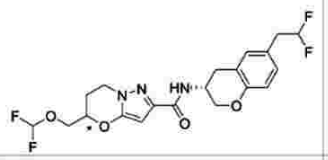
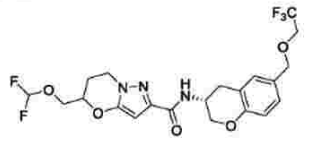
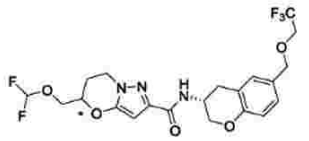
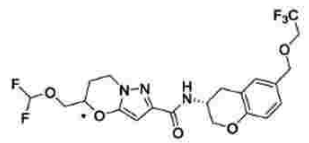
【１６５５】

【表１７】

実施例	構造式	NMR	MS
129 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27 (2H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.15-3.21 (1H,m), 3.78-3.97 (6H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.20 (3H,m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=7.4 Hz).	ESI-MS m/z: 524 [M+H]+
129 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24 (2H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.15-3.21 (1H,m), 3.78-3.97 (6H, m), 4.09-4.12 (1H,m), 4.21 (3H, m), 4.35-4.37 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 524 [M+H]+
130		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.25 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J = 5.2, 16.6 Hz), 3.84-3.97 (4H, m), 4.08 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.26 (2H, d, J = 2.5 Hz), 4.36 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.3 Hz).	ESI-MS m/z: 489 [M+H]+
131 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.25 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J = 16.5, 5.3 Hz), 3.83-3.97 (4H, m), 4.08 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.36 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.64-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.5 Hz).	ESI-MS m/z: 489 [M+H]+
131 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.25 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J = 16.6, 5.0 Hz), 3.84-3.97 (4H, m), 4.07 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.26 (2H, d, J = 3.0 Hz), 4.36 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.64-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.7 Hz).	ESI-MS m/z: 489 [M+H]+
132		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.27 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J=16.7, 4.6 Hz), 3.25 (1H, dd, J=16.7, 5.2 Hz), 3.84-3.98 (4H, m), 4.10 (1H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.68 (1H, m), 6.04 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.1, 0.7 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 8.89 (1H, dd, J=2.3, 0.7 Hz).	ESI-MS m/z: 514 [M+H]+
133		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25-2.29 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=4.8, 16.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.2, 5.1 Hz), 4.11-4.28 (6H, m), 4.45 (1H, m), 4.64 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
134 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.31 (2H, m), 2.88-2.93 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 4.01-4.30 (6H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
134 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.30 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.5, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 4.08-4.31 (6H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+

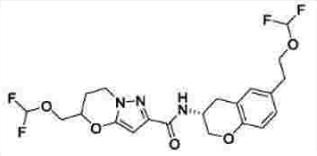
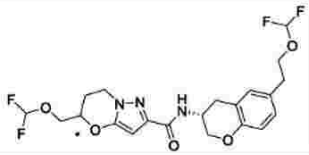
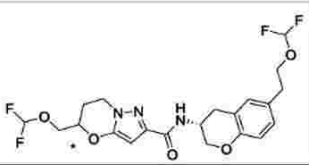
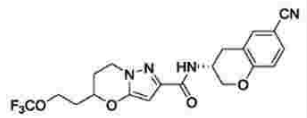
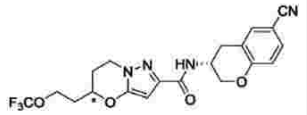
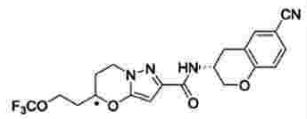
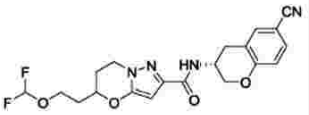
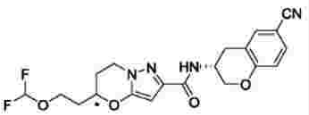
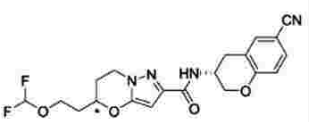
【１６５６】

【表１８】

実施例	構造式	NMR	MS
135		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.28 (2H, m), 2.84-3.29 (4H, m), 4.10-4.25 (6H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.73-6.05 (2H, m), 6.84 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
136 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.28-2.30 (2H, m), 2.81-3.20 (4H, m), 4.09-4.26 (6H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.61-4.63 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.84 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
136 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.22-2.29 (2H, m), 2.84-3.20 (4H, m), 4.07-4.27 (6H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.61-4.63 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
137		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.25 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.9, 3.7 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.8, 5.3 Hz), 4.05-4.24 (6H, m), 4.41 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.73-6.04 (2H, m), 6.30 (1H, t, J = 73.5 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
138 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.29 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.8, 4.1 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.7, 5.5 Hz), 4.05-4.25 (6H, m), 4.41 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 56.7, 4.5 Hz), 6.04 (1H, s), 6.30 (1H, t, J = 73.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
138 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.28 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.8, 5.5 Hz), 4.05-4.26 (6H, m), 4.40 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 56.7, 4.5 Hz), 6.04 (1H, s), 6.30 (1H, t, J = 73.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
139		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.26 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.8, 3.9 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.82 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.05-4.14 (3H, m), 4.20-4.23 (3H, m), 4.41 (1H, m), 4.57-4.63 (3H, m), 6.04 (1H, s), 6.30 (1H, t, J = 73.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
140 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.28 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.8, 4.0 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.7, 5.2 Hz), 3.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 4.05-4.14 (3H, m), 4.19-4.24 (3H, m), 4.41 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.30 (1H, t, J = 73.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
140 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.27 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 16.9, 5.5 Hz), 3.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 4.05-4.14 (3H, m), 4.20-4.24 (3H, m), 4.40 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.30 (1H, t, J = 73.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.1 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+

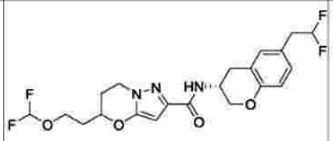
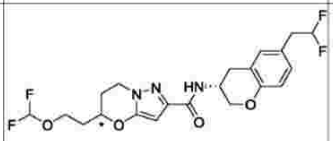
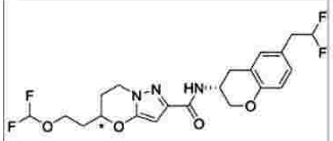
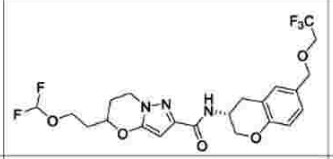
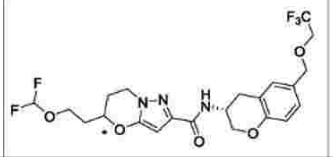
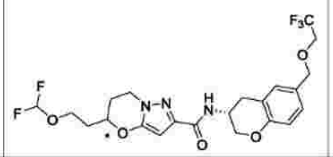
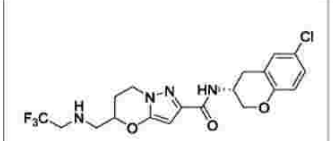
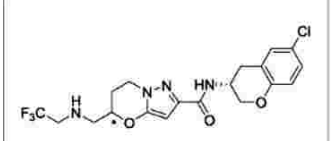
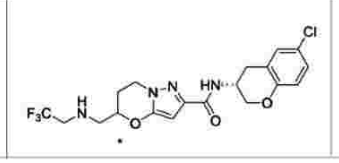
【１６５７】

【表１９】

実施例	構造式	NMR	MS
141		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.24 (2H, m), 2.82-2.88 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 4.00-4.24 (8H, m), 4.41 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.00-6.48 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.97-7.33 (2H, m).	ESI-MS m/z: 474 [M+H]+
142 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.26 (2H, m), 2.82-2.88 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 16.7, 5.1 Hz), 4.00-4.23 (8H, m), 4.41 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.00-6.48 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (1H, s), 6.98-7.03 (2H, m).	ESI-MS m/z: 474 [M+H]+
142 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.27 (2H, m), 2.82-2.88 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 16.6, 5.3 Hz), 4.00-4.25 (8H, m), 4.40 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.00-6.48 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.98-7.03 (2H, m).	ESI-MS m/z: 474 [M+H]+
143		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.03-2.25 (4H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.07-4.31 (6H, m), 4.38 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.01 (1H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.42 (1H, m).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
144 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.07-2.24 (4H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.6, 5.2 Hz), 4.07-4.31 (6H, m), 4.38 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
144 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.09-2.24 (4H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.9, 5.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 4.06-4.31 (6H, m), 4.37 (1H, m), 4.63 (1H, s), 6.02 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
145		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.04-2.18 (3H, m), 2.23 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.02-4.19 (4H, m), 4.23-4.31 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.01 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.42 (1H, m).	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
146 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.99-2.16 (3H, m), 2.23 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=16.7, 4.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.8 Hz), 4.02-4.20 (4H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.4 Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
146 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.01-2.17 (3H, m), 2.23 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.1 Hz), 4.02-4.13 (3H, m), 4.18 (1H, m), 4.23-4.31 (2H, m), 4.37 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.4 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+

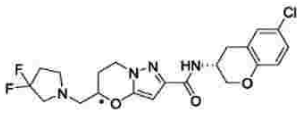
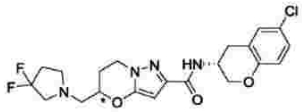
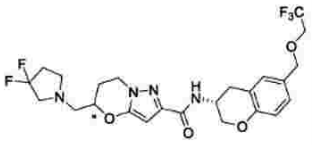
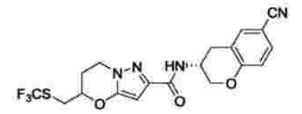
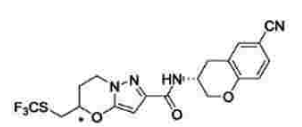
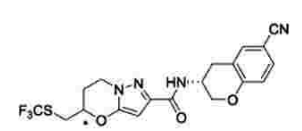
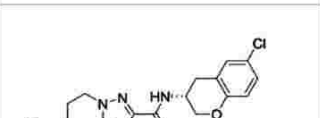
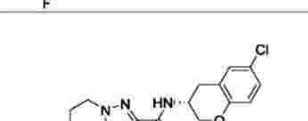
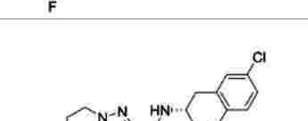
【１６５８】

【表２０】

実施例	構造式	NMR	MS
147		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.00-2.16 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 3.16 (1H, m), 4.02-4.21 (6H, m), 4.37 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.72-6.40 (3H, m), 6.84 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
148 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.00-2.15 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.02 (2H, dt, J=26.2, 4.4 Hz), 3.16 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 4.02-4.22 (6H, m), 4.37 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.72-6.40 (3H, m), 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
148 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.00-2.16 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.02 (2H, dt, J=26.2, 4.2 Hz), 3.17 (1H, m), 4.03-4.21 (6H, m), 4.36 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.73-6.40 (3H, m), 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
149		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.02-2.24 (4H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.79-3.85 (2H, m), 4.02-4.22 (6H, m), 4.37 (1H, m), 4.57-4.63 (3H, m), 6.00 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.87 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.12 (1H, m).	ESI-MS m/z: 506 [M+H]+
150 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.00-2.30 (4H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.6, 5.1 Hz), 3.82 (2H, q, J=8.7 Hz), 4.02-4.23 (6H, m), 4.38 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.4 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 506 [M+H]+
150 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.00-2.25 (4H, m), 2.87 (1H, dd, J=17.1, 4.3 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 3.82 (2H, q, J=8.8 Hz), 4.02-4.23 (6H, m), 4.37 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.4 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 506 [M+H]+
151		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.27 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.5, 4.0 Hz), 3.05-3.26 (5H, m), 4.04-4.22 (5H, m), 4.28 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.98-7.09 (3H, m).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
152 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.23 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=17.0, 4.3 Hz), 3.03-3.08 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J=16.9, 5.4 Hz), 3.26 (2H, q, J=9.3 Hz), 4.09 (1H, m), 4.16-4.22 (3H, m), 4.28 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
152 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.27 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.03-3.08 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.26 (2H, q, J=9.3 Hz), 4.08 (1H, m), 4.18-4.22 (3H, m), 4.29 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+

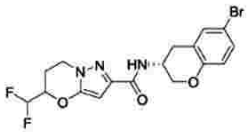
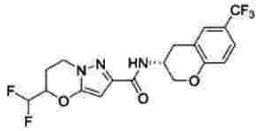
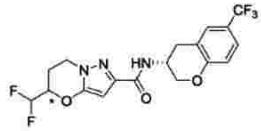
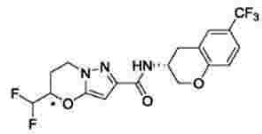
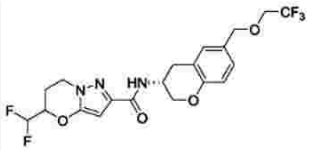
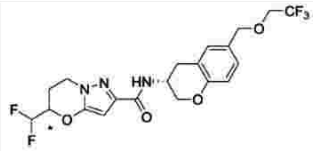
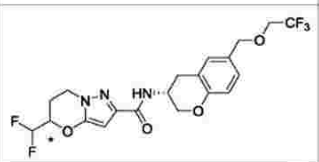
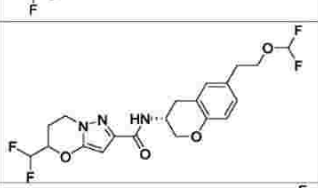
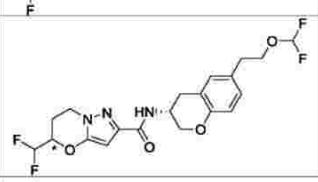
【１６５９】

【表２１】

実施例	構造式	NMR	MS
153 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.10-2.34 (4H, m), 2.76-2.90 (5H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J = 16.7, 5.1 Hz), 4.08 (1H, m), 4.15-4.21 (3H, m), 4.31 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
153 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.10-2.34 (4H, m), 2.77-2.90 (5H, m), 2.94-3.08 (2H, m), 3.15 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.19 (3H, d, J = 2.4 Hz), 4.29 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
154 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.10-2.33 (4H, m), 2.76-2.90 (5H, m), 2.93-3.08 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J = 16.5, 5.0 Hz), 3.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 4.08 (1H, m), 4.15-4.20 (3H, m), 4.30 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 531 [M+H]+
155		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=17.7, 4.4 Hz), 3.12-3.22 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J=15.7, 6.3 Hz), 4.09 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.63 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.93 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J =8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
156 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=17.7, 4.4 Hz), 3.12-3.22 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J=15.7, 6.3 Hz), 4.09 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.63 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.93 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J =8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
156 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=17.7, 4.4 Hz), 3.12-3.22 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J=15.7, 6.3 Hz), 4.09 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.63 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.93 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J =8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
157		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26-2.38 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.7, 3.5 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.9, 5.5 Hz), 4.08-4.19 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.82-6.10 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.98-7.10 (3H, m).	ESI-MS m/z: 384 [M+H]+
158 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.29-2.36 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.8, 4.0 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 4.08-4.30 (4H, m), 4.38 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.90 (1H, dt, J=82.1, 3.4 Hz), 6.08 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 384 [M+H]+
158 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26-2.38 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.6, 3.7 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.6, 5.1 Hz), 4.08-4.38 (4H, m), 4.38 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.83-6.11 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.04 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 384 [M+H]+

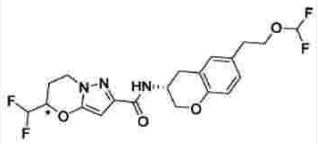
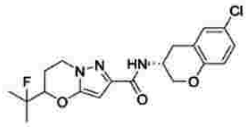
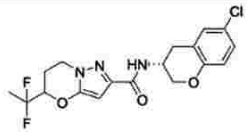
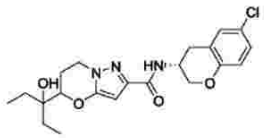
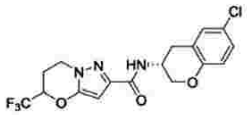
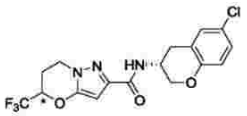
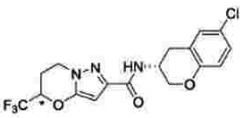
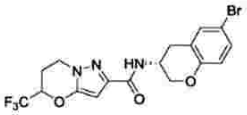
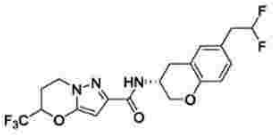
【１６６０】

【表２２】

実施例	構造式	NMR	MS
159		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.28-2.38 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.7, 3.7 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.9, 5.4 Hz), 4.08-4.29 (4H, m), 4.37 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.90 (1H, dt, J=82.3, 3.2 Hz), 6.08 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 428, 430 [M+H]+
160		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.28-2.38 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.22-4.42 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.83-6.10 (2H, m), 6.94-6.98 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, m).	ESI-MS m/z: 418 [M+H]+
161 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25-2.40 (2H, m), 2.92 (1H, dd, J=16.9, 4.2 Hz), 3.21 (1H, dd, J=16.9, 5.4 Hz), 4.12 (1H, m), 4.25-4.30 (3H, m), 4.39 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.82-6.10 (2H, m), 6.94-6.98 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 418 [M+H]+
161 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.28-2.35 (2H, m), 2.92 (1H, dd, J=16.3, 4.1 Hz), 3.21 (1H, dd, J=16.4, 5.2 Hz), 4.12 (1H, m), 4.25-4.30 (3H, m), 4.38 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.83-6.11 (2H, m), 6.94-6.98 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 418 [M+H]+
162		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24-2.37 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.11 (1H, m), 4.20-4.21 (2H, m), 4.26 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.57 -4.63 (3H, m), 5.82-6.10 (2H, m), 6.88 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.12 (1H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
163 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25-2.37 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.9, 5.6 Hz), 3.82 (2H, q, J=8.7 Hz), 4.12 (1H, m), 4.21 (2H, d, J=2.1 Hz), 4.26 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 5.82-6.10 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
163 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26-2.39 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=16.5, 4.0 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.82 (2H, q, J=8.8 Hz), 4.11 (1H, m), 4.20 (2H, d, J=2.92 Hz), 4.27 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.82-6.11 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
164		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25-2.38 (2H, m), 2.82-2.88 (3H, m), 3.17 (1H, m), 4.00-4.03 (2H, m), 4.07-4.18 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.82-6.38 (3H, m), 6.82 (1H, m), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.03 (1H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
165 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25-2.37 (2H, m), 2.82-2.88 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.6, 5.4 Hz), 4.01 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.09-4.18 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.82-6.38 (3H, m), 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+

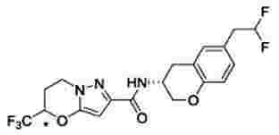
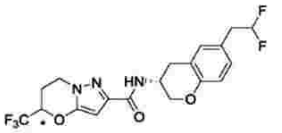
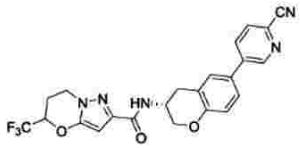
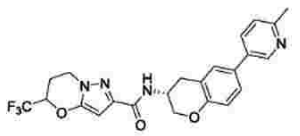
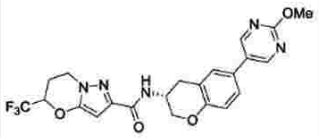
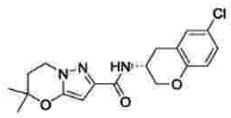
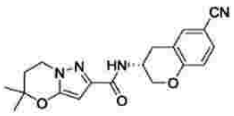
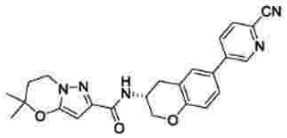
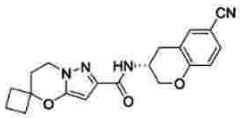
【１６６１】

【表２３】

実施例	構造式	NMR	MS
165 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26-2.39 (2H, m), 2.82-2.88 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 4.01 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.07-4.18 (3H, m), 4.28 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.82-6.38 (3H, m), 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
166		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44-1.54 (6H, m), 2.17 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.7, 3.8 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 4.03-4.13 (2H, m), 4.19 (2H, d, J=3.0 Hz), 4.24 (1H, dd, J=12.6, 5.9 Hz), 4.60 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 394 [M+H]+
167		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.78 (3H, t, J=19.1 Hz), 2.24-2.41 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=16.9, 5.3 Hz), 4.09 (1H, m), 4.19 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.23-4.29 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz).	ESI-MS m/z: 398 [M+H]+
168		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91-0.95 (6H, m), 1.44-1.77 (5H, m), 2.17-2.28 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J=16.4, 5.2 Hz), 4.01-4.12 (2H, m), 4.15-4.25 (3H, m), 4.60 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 420 [M+H]+
169		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.32-2.50 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.0, 4.6 Hz), 3.15 (1H, dd, J=17.4, 5.8 Hz), 4.09-4.24 (3H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 4.58-4.62 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.98-7.10 (3H, m).	ESI-MS m/z: 402 [M+H]+
170 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.29-2.51 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J=16.0, 4.6 Hz), 3.15 (1H, dd, J=17.4, 5.8 Hz), 4.10-4.24 (3H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 4.57-4.61 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.96-7.12 (3H, m).	ESI-MS m/z: 402 [M+H]+
170 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.29-2.49 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=16.0, 4.6 Hz), 3.15 (1H, dd, J=17.4, 5.8 Hz), 4.10-4.26 (3H, m), 4.27-4.34 (1H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.95-7.16 (3H, m).	ESI-MS m/z: 402 [M+H]+
171		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40-2.45 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J=17.0, 3.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J=16.7, 5.0 Hz), 4.10-4.23 (3H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 4.56-4.61 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19-7.24 (2H, m).	ESI-MS m/z: 446, 448 [M+H]+
172		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33-2.46 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.9, 3.4 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.8, 5.7 Hz), 4.10-4.19 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 5.88 (1H, tt, J = 56.7, 4.5 Hz), 6.13 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+

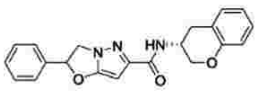
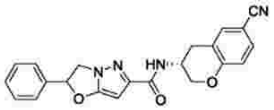
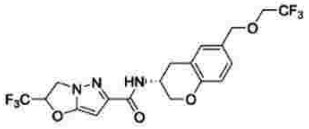
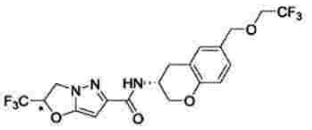
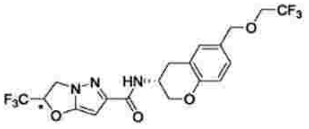
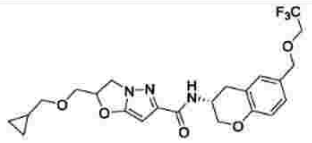
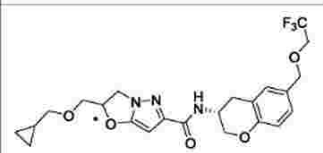
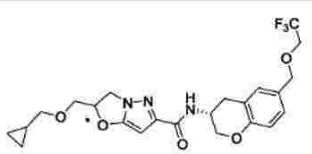
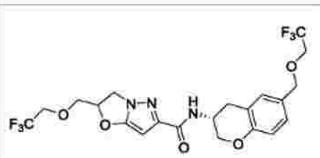
【１６６２】

【表２４】

実施例	構造式	NMR	MS
173 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34-2.45 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.04 (2H, dt, J = 17.3, 4.5 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.9, 5.3 Hz), 4.12-4.20 (3H, m), 4.26 (1H, m), 4.58-4.62 (2H, m), 5.88 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
173 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35-2.74 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 16.9, 3.8 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.7, 5.4 Hz), 4.10-4.19 (3H, m), 4.29 (1H, m), 4.53-4.65 (2H, m), 5.88 (1H, tt, J = 56.7, 4.5 Hz), 6.13 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
174		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35-2.46 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J=16.3, 4.0 Hz), 3.26 (1H, dd, J=17.1, 5.7 Hz), 4.10-4.19 (1H, m), 4.24-4.31 (3H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 4.66-4.68 (1H, m), 6.15 (1H, s), 7.01-7.04 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8.0, 2,1 Hz), 8.89 (1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 470 [M+H]+
175		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33-2.47 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=15.6, 3.0 Hz), 3.25 (1H, dd, J=16.6, 5.2 Hz), 4.12-4.19 (1H, m), 4.25-4.31 (3H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 4.65-4.68 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.33-7.35 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 8.67 (1H, d, J=1.3 Hz).	ESI-MS m/z: 459 [M+H]+
176		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33-2.46 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J=16.3, 3.3 Hz), 3.25 (1H, dd, J=16.2, 5.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.12-4.19 (1H, m), 4.25-4.30 (3H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 4.66-4.68 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 8.66 (2H, d, J=1.3 Hz).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
177		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (6H, s), 2.08 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.84 (1H, dd, J=17.3, 4.2 Hz), 3.14 (1H, dd, J=16.5, 5.3 Hz), 4.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.19 (2H, d, J=3.1 Hz), 4.60-4.61 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97-7.09 (3H, m).	ESI-MS m/z: 362 [M+H]+
178		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (6H, s), 2.08 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.0, 4.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J=17.0, 5.6 Hz), 4.10 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.26-4.32 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 353 [M+H]+
179		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (6H, d, J=3.7 Hz), 2.08 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.98 (1H, dd, J=16.1, 4.0 Hz), 3.25 (1H, dd, J=16.5, 5.3 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.23-4.31 (2H, m), 4.66-4.67 (1H, m), 5.98 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 8.89 (1H, d, J=1.6 Hz).	ESI-MS m/z: 430 [M+H]+
180		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66-1.75 (1H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.09-2.27 (4H, m), 2.36 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.1, 5.0 Hz), 3.16 (1H, dd, J=17.0, 5.0 Hz), 4.10 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.21-4.32 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.88-6.95 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 365 [M+H]+

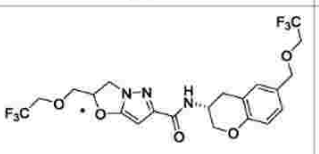
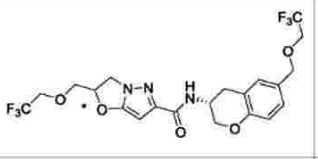
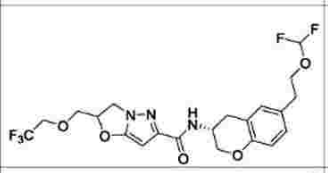
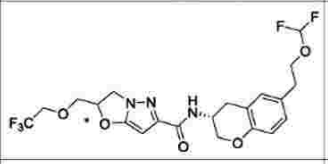
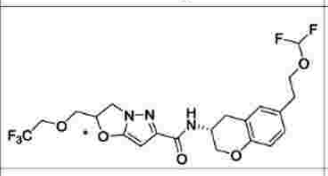
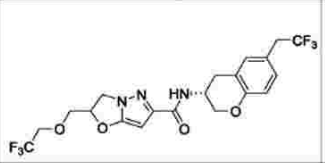
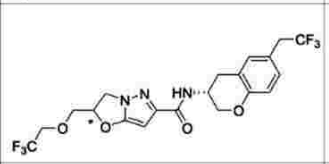
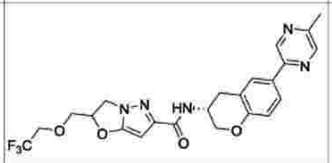
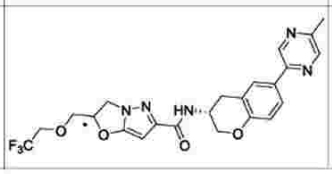
【１６６３】

【表２５】

実施例	構造式	NMR	MS
181		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.88 (1H, dd, J=16.2, 4.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J=16.9, 4.3 Hz), 4.15-4.21 (3H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.18 (1H, dt, J=12.4, 3.2 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.37-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 362 [M+H]+
182		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.91 (1H, dd, J=16.6, 4.5 Hz), 3.18 (1H, dd, J=17.1, 4.1 Hz), 4.18 (1H, m), 4.24-4.33 (2H, m), 4.59-4.68 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.20 (1H, dt, J=12.5, 1.8 Hz), 6.91-6.98 (2H, m), 7.36-7.45 (7H, m).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
183		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, dd, J= 16.8, 5.2 Hz), 3.19 (1H, dd, J= 16.8, 5.6 Hz), 3.82 (2H, dd, J= 17.8, 9.7 Hz), 4.16-4.25 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J= 10.5, 5.5 Hz), 4.50 (1H, t, J=9.5 Hz) 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 466 [M+H]+
184 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, dd, J= 16.8, 5.2 Hz), 3.19 (1H, dd, J= 16.8, 5.6 Hz), 3.82 (2H, dd, J= 17.8, 9.7 Hz), 4.16-4.25 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J= 10.5, 5.5 Hz), 4.50 (1H, t, J=9.5 Hz) 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 466 [M+H]+
184 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, dd, J= 16.8, 5.2 Hz), 3.19 (1H, dd, J= 16.8, 5.6 Hz), 3.82 (2H, dd, J= 17.8, 9.7 Hz), 4.16-4.25 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J= 10.5, 5.5 Hz), 4.50 (1H, t, J=9.5 Hz) 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 466 [M+H]+
185		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.15-0.19 (2H, m), 0.50-0.57 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.9, 3.8 Hz), 3.73-3.85 (4H, m), 4.14-4.20 (3H, m), 4.31 (1H, dt, J = 13.6, 4.4 Hz), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00-7.14 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 482 [M+H]+
186 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.14-0.23 (2H, m), 0.49-0.57 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.8, 4.3 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.6, 5.3 Hz), 3.36 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.73-3.85 (4H, m), 4.14-4.21 (3H, m), 4.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.56 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 482 [M+H]+
186 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.19 (2H, s), 0.54 (2H, d, J = 7.8 Hz), 1.03 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 16.6, 5.0 Hz), 3.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.74-3.85 (4H, m), 4.16-4.20 (3H, m), 4.29 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, s).	ESI-MS m/z: 482 [M+H]+
187		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.84-2.89 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=5.16 Hz), 3.82 (2H, q, J=8.8 Hz), 3.89-3.99 (4H, m), 4.15-4.21 (3H, m), 4.31 (1H, dt, J=14.1, 4.3 Hz), 4.57 (1H, s), 4.63 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+

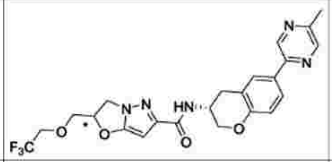
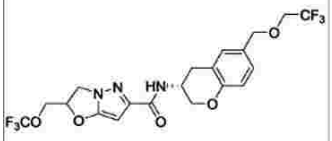
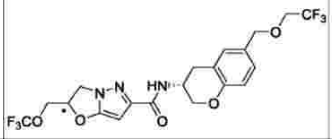
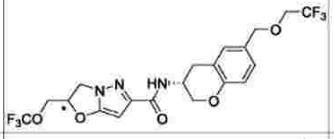
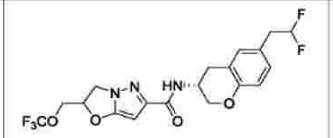
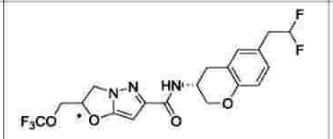
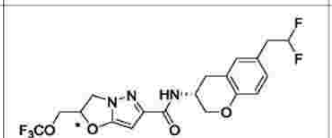
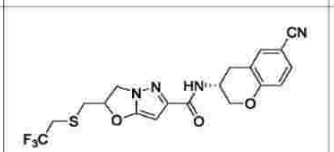
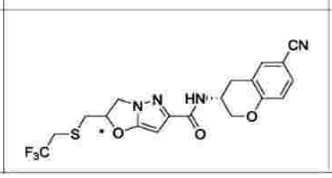
【１６６４】

【表２６】

実施例	構造式	NMR	MS
188 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.83-2.90 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=5.16 Hz), 3.82 (2H, q, J=8.8 Hz), 3.89-3.97 (4H, m), 4.15-4.23 (3H, m), 4.30 (1H, dt, J=14.1, 4.3 Hz), 4.57 (1H, s), 4.65 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
188 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85-2.91 (1H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=5.2 Hz), 3.81 (2H, q, J=8.8 Hz), 3.89-3.98 (4H, m), 4.16-4.23 (3H, m), 4.30 (1H, dt, J=4.3, 14.1 Hz), 4.58 (1H, s), 4.65 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
189		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.82-2.88 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.89-4.03 (6H, m), 4.16-4.21 (3H, m), 4.32 (1H, dt, J = 9.3, 4.4 Hz), 4.61 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.19 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.03 (2H, m).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
190 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.82-2.88 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 16.6, 5.4 Hz), 3.89-4.03 (6H, m), 4.16-4.20 (3H, m), 4.33 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.61 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.19 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.03 (2H, m).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
190 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.81-2.88 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 16.7, 5.5 Hz), 3.90-4.03 (6H, m), 4.18-4.21 (3H, m), 4.31 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.61 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.19 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
191		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, m), 3.15-3.31 (3H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 4.20 (3H, d, J=2.3 Hz), 4.33 (1H, m), 4.63 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98-7.08 (3H, m).	ESI-MS m/z: 480 [M+H]+
192 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, dd, J=17.2, 3.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.9, 5.1 Hz), 3.26 (2H, q, J=10.8 Hz), 3.89-3.97 (4H, m), 4.20 (3H, s), 4.33 (1H, t, J=9.5 Hz), 4.63 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.97 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 480 [M+H]+
193		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.59 (3H, s), 2.96 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.88-3.96 (4H, m), 4.17 (1H, m), 4.26-4.30 (3H, m), 4.67 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.83 (1H, s).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
194 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.58 (3H, s), 2.96 (1H, d, J=17.0 Hz), 3.26 (1H, dd, J=16.0, 3.8 Hz), 3.88-3.96 (4H, m), 4.16 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.27-4.34 (3H, m), 4.67 (1H, s), 5.41 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.73-7.76 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.83 (1H, s).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+

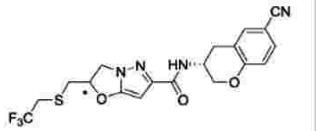
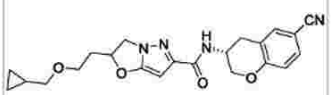
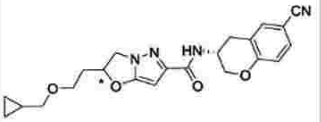
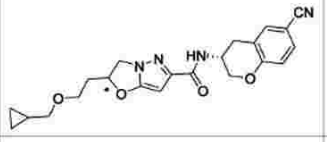
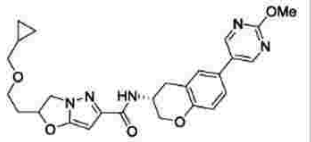
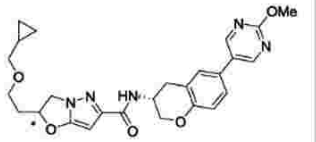
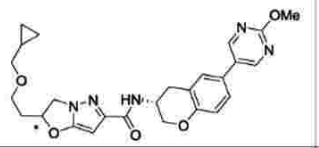
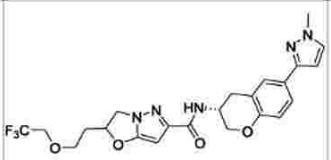
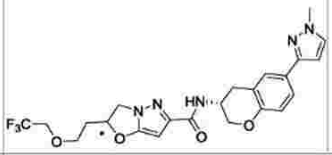
【１６６５】

【表２７】

実施例	構造式	NMR	MS
194 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.58 (3H, s), 2.96 (1H, d, J=17.0 Hz), 3.26 (1H, dd, J=16.0, 3.8 Hz), 3.88-3.96 (4H, m), 4.16 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.27-4.34 (3H, m), 4.67 (1H, s), 5.41 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.73-7.76 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.83 (1H, s).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
195		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.87 (1H, dd, J = 16.9, 3.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.7, 5.2 Hz), 3.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 4.14-4.32 (5H, m), 4.38 (1H, dt, J = 4.2, 14.2 Hz), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.48 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
196 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.87 (1H, dd, J = 17.0, 3.8 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.7, 5.4 Hz), 3.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 4.15-4.32 (5H, m), 4.39 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.49 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
196 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.87 (1H, dd, J = 16.6, 4.1 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 16.8, 5.4 Hz), 3.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 4.14-4.31 (5H, m), 4.40 (1H, dd, J = 10.0, 9.0 Hz), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.49 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
197		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85 (1H, dd, J = 16.8, 3.6 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.3 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.7, 5.2 Hz), 4.11-4.32 (5H, m), 4.40 (1H, dt, J = 9.5, 4.1 Hz), 4.62 (1H, m), 5.48 (1H, m), 5.81 (1H, tt, J = 84.9, 4.5 Hz), 5.95 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
198 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85 (1H, m), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.7, 5.4 Hz), 4.15-4.31 (5H, m), 4.40 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.49 (1H, m), 5.81 (1H, tt, J = 85.0, 4.5 Hz), 5.95 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
198 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85 (1H, dd, J = 17.1, 4.0 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 17.4, 4.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 16.9, 5.4 Hz), 4.16-4.32 (5H, m), 4.39 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.62 (1H, m), 5.48 (1H, m), 5.81 (1H, tt, J = 85.1, 4.6 Hz), 5.95 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
199		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90 (1H, dd, J = 16.6, 4.6 Hz), 3.08-3.24 (5H, m), 4.12 (1H, m), 4.28 (2H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.51 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
200 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90 (1H, m), 3.08-3.24 (5H, m), 4.12 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.39 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.64 (1H, m), 5.51 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+

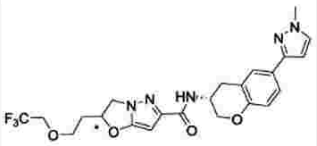
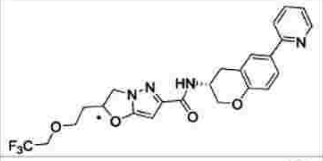
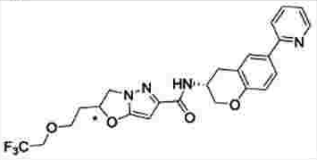
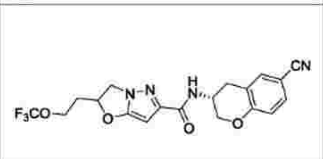
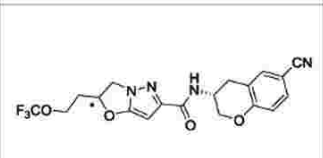
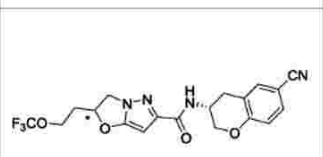
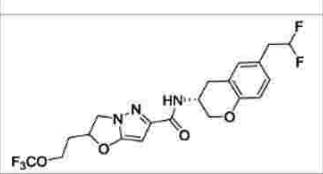
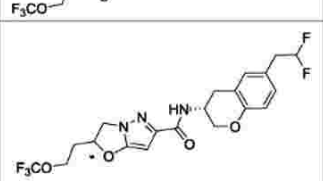
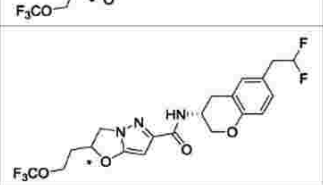
【１６６６】

【表２８】

実施例	構造式	NMR	MS
200 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90 (1H, dd, J = 17.1, 3.8 Hz), 3.08-3.24 (5H, m), 4.13 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.39 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.64 (1H, m), 5.51 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
201		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (2H, m), 0.53 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.18 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.6, 4.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.6, 5.0 Hz), 3.24-3.27 (2H, m), 3.63 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.01 (1H, t, J=8.8 Hz), 4.23-4.36 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
202 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (2H, m), 0.52 (2H, m), 1.01 (1H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=17.2, 4.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.4, 4.9 Hz), 3.26 (2H, dd, J=6.8, 2.9 Hz), 3.62 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.01 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.24-4.36 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
202 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (2H, m), 0.52 (2H, m), 1.01 (1H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=17.2, 4.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.4, 4.9 Hz), 3.26 (2H, dd, J=6.8, 2.9 Hz), 3.62 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.01 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.24-4.36 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
203		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (2H, m), 0.52 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.16 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=16.6, 4.3 Hz), 3.22-3.27 (3H, m), 3.62 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.25 (2H, m), 4.33 (1H, m), 4.66 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.19 (1H, s), 7.28 (1H, m), 8.65 (2H, s).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
204 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, m), 0.54 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.17 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=16.8, 4.0 Hz), 3.23 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.27 (2H, d, J=6.5 Hz), 3.63 (2H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 4.02 (1H, dd, J=9.9, 1.9 Hz), 4.06 (3H, s), 4.26 (2H, d, J=2.4 Hz), 4.33 (1H, dd, J=9.8, 1.4 Hz), 4.67 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.28 (1H, m), 8.66 (2H, s).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
204 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, m), 0.54 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.17 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=16.8, 4.0 Hz), 3.23 (1H, d, J=5.1 Hz), 3.27 (2H, d, J=6.5 Hz), 3.63 (2H, dd, J=4.9, 1.6 Hz), 4.02 (1H, dd, J=9.9, 1.9 Hz), 4.06 (3H, s), 4.26 (2H, d, J=2.4 Hz), 4.33 (1H, dd, J=9.8, 1.4 Hz), 4.67 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.28 (1H, m), 8.66 (2H, s).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
205		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.80-3.86 (4H, m), 3.93-3.95 (4H, m), 4.22 (2H, s), 4.34 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.51-7.54 (2H, m).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
206 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.5, 3.9 Hz), 3.21 (1H, dd, J=16.5, 5.2 Hz), 3.79-3.86 (4H, m), 3.92-3.96 (4H, m), 4.22 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.4 Hz), 4.64 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+

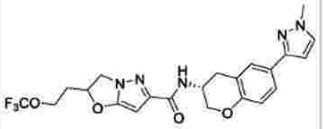
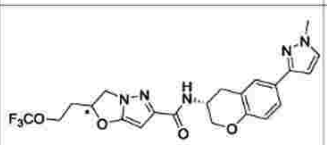
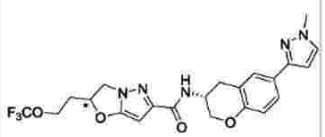
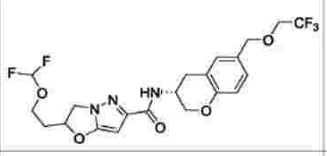
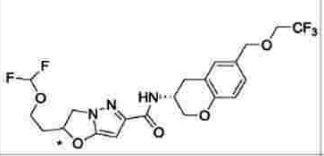
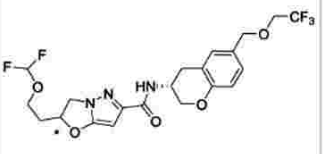
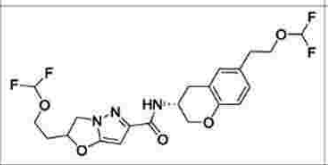
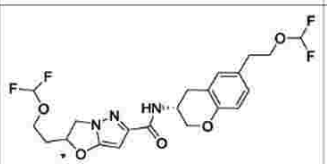
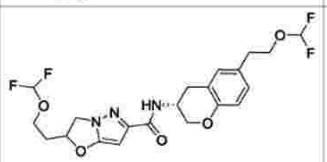
【１６６７】

【表２９】

実施例	構造式	NMR	MS
206 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.5, 3.9 Hz), 3.21 (1H, dd, J=16.5, 5.2 Hz), 3.79-3.86 (4H, m), 3.92-3.96 (4H, m), 4.22 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.4 Hz), 4.64 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
207 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18 (2H, m), 2.95 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J=17.0, 4.2 Hz), 3.80-3.86 (4H, m), 3.96 (1H, t, J=8.2 Hz), 4.26 (2H, s), 4.33 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.66 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.70-7.75 (3H, m), 8.65 (1H, s).	ESI-MS m/z: 489 [M+H]+
207 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18 (2H, m), 2.95 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J=17.0, 4.2 Hz), 3.80-3.86 (4H, m), 3.96 (1H, t, J=8.2 Hz), 4.26 (2H, s), 4.33 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.66 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.70-7.75 (3H, m), 8.65 (1H, s).	ESI-MS m/z: 489 [M+H]+
208		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=4.5, 16.7 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.0 Hz), 3.95 (1H, m), 4.15-4.28 (4H, m), 4.40 (1H, m), 4.63 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
209 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.5, 4.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.6, 5.0 Hz), 3.95 (1H, dd, J=9.9, 7.6 Hz), 4.15-4.25 (3H, s), 4.28 (1H, m), 4.40 (1H, t, J=8.4 Hz), 4.64 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
209 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.5, 4.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.6, 5.0 Hz), 3.95 (1H, dd, J=9.9, 7.6 Hz), 4.15-4.25 (3H, s), 4.28 (1H, m), 4.40 (1H, t, J=8.4 Hz), 4.64 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
210		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.7, 3.9 Hz), 3.04 (3H, dt, J=17.4, 4.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 3.94 (1H, m), 4.12-4.26 (3H, m), 4.39 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.88 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.81 (1H, q, J=8.5 Hz), 6.93 (1H, s), 6.97-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
211 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=17.1, 3.4 Hz), 3.04 (2H, td, J=17.4, 4.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.4, 5.0 Hz), 3.94 (1H, t, J=7.7 Hz), 4.15-4.26 (4H, m), 4.40 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.62 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.88 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
211 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=17.1, 3.4 Hz), 3.04 (2H, td, J=17.4, 4.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.4, 5.0 Hz), 3.94 (1H, t, J=7.7 Hz), 4.15-4.26 (4H, m), 4.40 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.62 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.88 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+

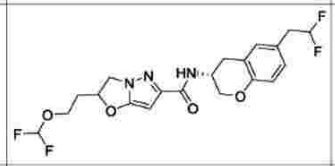
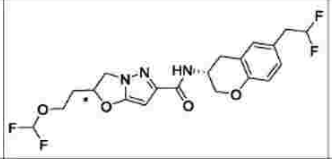
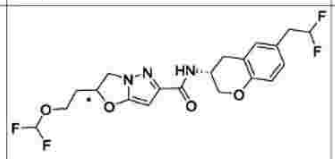
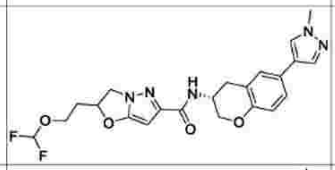
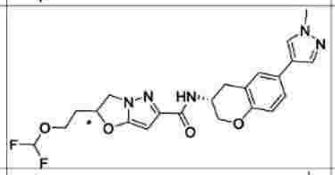
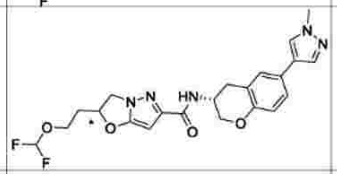
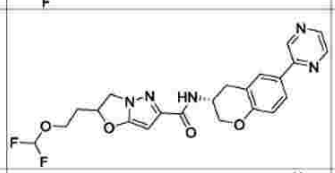
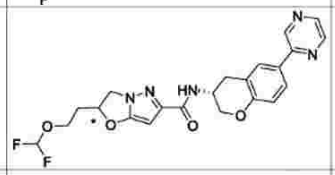
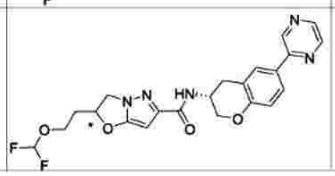
【１６６８】

【表３０】

実施例	構造式	NMR	MS
212		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.93 (4H, m), 4.15-4.23 (4H, m), 4.38 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.89 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.52-7.54 (2H, m).	ESI-MS m/z: 478 [M+H]+
213 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=16.4, 3.6 Hz), 3.22 (1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.90-3.94 (4H, m), 4.14-4.25 (4H, m), 4.39 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 4.64 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 478 [M+H]+
213 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=3.6, 16.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.90-3.94 (4H, m), 4.14-4.25 (4H, m), 4.39 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 4.64 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 478 [M+H]+
214		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12-2.32 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J= 16.8, 4.2 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 6.0 Hz), 3.80 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.94 (1H, dd, J= 10.8, 7.9 Hz), 4.03-4.13 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=9.5. 8.6 Hz), 4.56 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J= 73.9 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz)	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
215 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12-2.32 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J= 16.8, 4.2 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 6.0 Hz), 3.80 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.94 (1H, dd, J= 10.8, 7.9 Hz), 4.03-4.13 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=9.5. 8.6 Hz), 4.56 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J= 73.9 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
215 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12-2.32 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J= 16.8, 4.2 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 6.0 Hz), 3.80 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.94 (1H, dd, J= 10.8, 7.9 Hz), 4.03-4.13 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=9.5. 8.6 Hz), 4.56 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J= 73.9 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
216		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13-2.31 (2H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J=16.8. 5.6 Hz), 3.92-4.14 (5H, m), 4.18 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=9.2 Hz), 4.61 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.19 (1H, t, J=72.3 Hz), 6.22 (1H, t, J=72.3 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m).	ESI-MS m/z: 474 [M+H]+
217 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13-2.31 (2H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J=16.8. 5.6 Hz), 3.92-4.14 (5H, m), 4.18 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=9.2 Hz), 4.61 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.19 (1H, t, J=72.3 Hz), 6.22 (1H, t, J=72.3 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m),	ESI-MS m/z: 474 [M+H]+
217 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13-2.31 (2H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J=16.8. 5.6 Hz), 3.92-4.14 (5H, m), 4.18 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=9.2 Hz), 4.61 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.19 (1H, t, J=72.3 Hz), 6.22 (1H, t, J=72.3 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m)	ESI-MS m/z: 474 [M+H]+

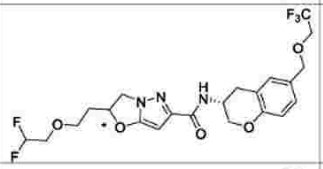
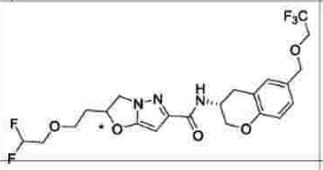
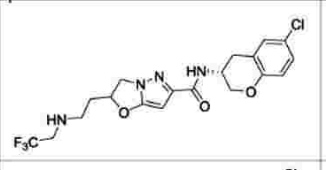
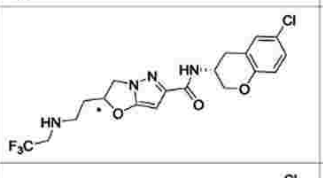
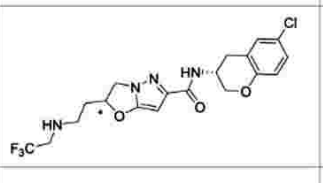
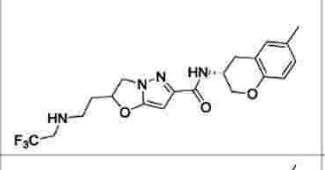
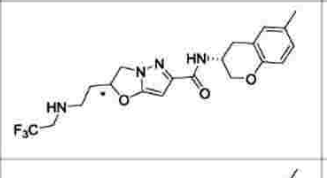
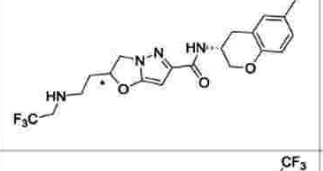
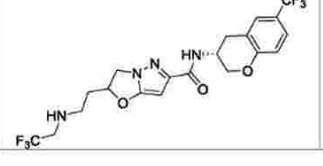
【１６６９】

【表３１】

実施例	構造式	NMR	MS
218		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.11-2.31 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=17.0, 4.0 Hz), 3.04 (2H, td, J=17.2, 5.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 3.95 (1H, dd, J=10.9. 8.5 Hz), 4.03-4.14 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=10.2, 8.3 Hz), 4.62 (1H, m), 5.39-5.47 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J= 56.8, 4.3 Hz), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
219 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.11-2.31 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=17.0, 4.0 Hz), 3.04 (2H, td, J=17.2, 5.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 3.95 (1H, dd, J=10.9. 8.5 Hz), 4.03-4.14 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=10.2, 8.3 Hz), 4.62 (1H, m), 5.39-5.47 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J= 56.8, 4.3 Hz), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
219 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.11-2.31 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=17.0, 4.0 Hz), 3.04 (2H, td, J=17.2, 5.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 3.95 (1H, dd, J=10.9. 8.5 Hz), 4.03-4.14 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=10.2, 8.3 Hz), 4.62 (1H, m), 5.39-5.47 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J= 56.8, 4.3 Hz), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
220		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12-2.31 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=17.2, 3.3 Hz), 3.20 (1H, dd, J=17.1. 4.7 Hz), 3.90-3.98 (4H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 4.21 (2H, m), 4.36 (1H, t, J=9.4 Hz), 4.64 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s).	ESI-MS m/z: 460 [M+H]+
221 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12-2.31 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=17.2, 3.3 Hz), 3.20 (1H, dd, J=17.1. 4.7 Hz), 3.90-3.98 (4H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 4.21 (2H, m), 4.36 (1H, t, J=9.4 Hz), 4.64 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s)	ESI-MS m/z: 460 [M+H]+
221 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12-2.31 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=17.2, 3.3 Hz), 3.20 (1H, dd, J=17.1. 4.7 Hz), 3.90-3.98 (4H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 4.21 (2H, m), 4.36 (1H, t, J=9.4 Hz), 4.64 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=74.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s).	ESI-MS m/z: 460 [M+H]+
222		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13-2.30 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=17.2, 3.4 Hz), 3.27 (1H, dd, J=16.0. 3.4 Hz), 3.93 (1H, dd, J=9.6. 8.2 Hz), 4.01-4.14 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=9.3 Hz), 4.68 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=73.8 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.96 (1H, s)	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
223 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13-2.30 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=17.2, 3.4 Hz), 3.27 (1H, dd, J=16.0. 3.4 Hz), 3.93 (1H, dd, J=9.6. 8.2 Hz), 4.01-4.14 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=9.3 Hz), 4.68 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=73.8 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.96 (1H, s),	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
223 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13-2.30 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=17.2, 3.4 Hz), 3.27 (1H, dd, J=16.0. 3.4 Hz), 3.93 (1H, dd, J=9.6. 8.2 Hz), 4.01-4.14 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=9.3 Hz), 4.68 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=73.8 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.96 (1H, s),	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+

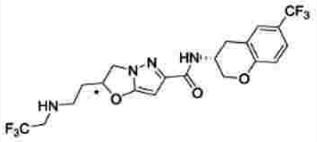
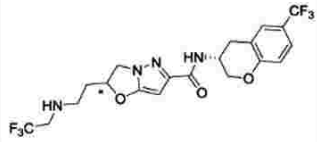
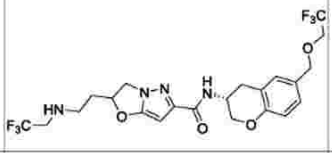
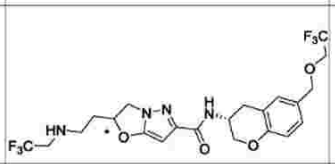
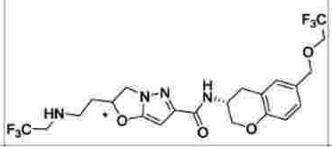
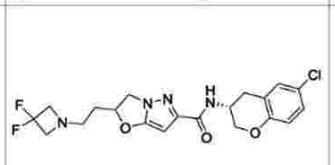
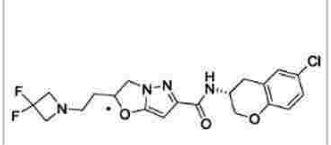
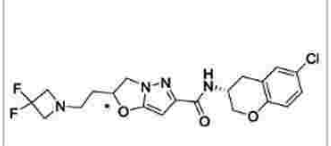
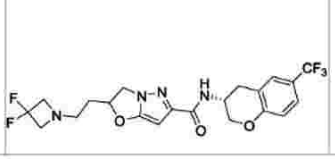
【１６７０】

【表３２】

実施例	構造式	NMR	MS
224 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17 (2H, m), 2.87 (1H, d, J=15.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.4, 4.3 Hz), 3.63-3.85 (6H, m), 3.96 (1H, t, J=8.9 Hz), 4.20 (2H, s), 4.34 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.56 (2H, s), 4.62 (1H, s), 5.44 (1H, t, J=7.1 Hz), 5.84 (1H, t, J=55.1 Hz), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 506 [M+H]+
224 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17 (2H, m), 2.87 (1H, d, J=15.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.4, 4.3 Hz), 3.63-3.85 (6H, m), 3.96 (1H, t, J=8.9 Hz), 4.20 (2H, s), 4.34 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.56 (2H, s), 4.62 (1H, s), 5.44 (1H, t, J=7.1 Hz), 5.84 (1H, t, J=55.1 Hz), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 506 [M+H]+
225		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :1.96 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=3.7, 16.9 Hz), 2.96 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.93 (1H, m), 4.19 (2H, d, J=2.7 Hz), 4.35 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.03 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.9 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
226 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91-1.99 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.11-3.23 (3H, m), 3.93 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.18 (2H, m), 4.36 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.60 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.03 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
226 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :1.91-1.99 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.81-2.86 (1H, m), 2.95-2.98 (2H, m), 3.12-3.21 (3H, m), 3.93 (1H, t, J=8.8 Hz), 4.18 (2H, s), 4.35 (1H, t, J=9.2 Hz), 4.61 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
227		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.82 (1H, m), 2.97 (2H, m), 3.12-3.23 (3H, m), 3.93 (1H, m), 4.16 (2H, d, J=2.7 Hz), 4.35 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.86 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 425 [M+H]+
228 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :1.90-1.96 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.80-2.94 (1H, m), 2.89-3.02 (2H, m),3.11-3.23 (3H, m), 3.91 (1H, t, J=8.9 Hz), 4.16 (2H, m), 4.35 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.60 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.85 (1H, s) 6.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 425 [M+H]+
228 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.93-2.00 (1H, m), 2.07-2.25 (1H,m), 2.25 (3H, s), 2.78-2.94 (1H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.93(1H, t, J=8.9 Hz), 4.16 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.60 (1H, m), 5.42 (1H, m,), 5.89 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.86 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 425 [M+H]+
229		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.95 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.88-3.01 (3H, m), 3.16-3.23 (3H, m), 3.93 (1H, m), 4.25 (2H, d, J=2.6 Hz), 4.35 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 479 [M+H]+

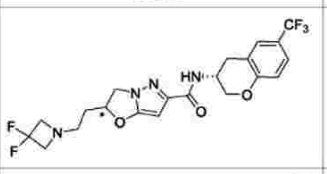
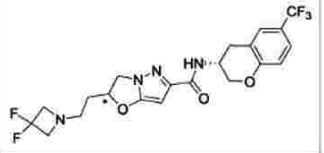
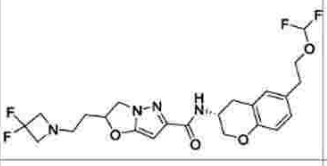
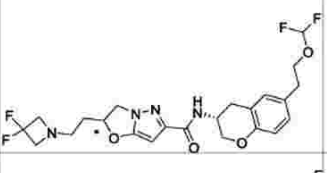
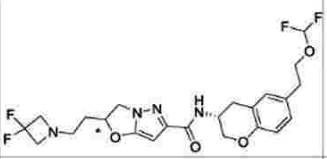
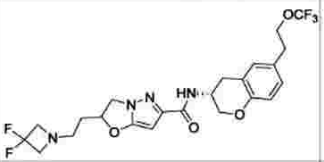
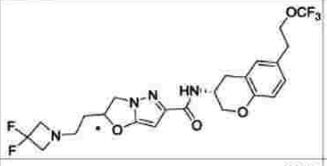
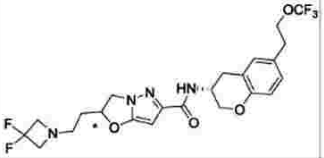
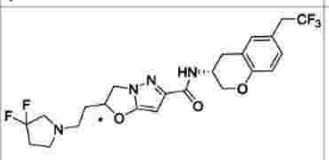
【１６７１】

【表３３】

実施例	構造式	NMR	MS
230 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.91-1.99 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.88-3.00 (3H, m), 3.16-3.23 (3H, m), 3.90-3.92 (1H, m), 4.25 (2H, d, J=2.9 Hz), 4.33-4.37 (1H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.93-7.00 (2H,m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 479 [M+H]+
230 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.91-1.99 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.92-3.02 (3H, m), 3.16-3.23 (3H, m), 3.90-3.92 (1H, m), 4.25 (2H, d, J=2.9 Hz), 4.33-4.37 (1H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.93-7.00 (2H,m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 479 [M+H]+
231		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.96 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.84-3.01 (3H, m), 3.15-3.24 (3H, m), 3.81 (2H, q, J=8.7 Hz), 3.93 (1H, m), 4.20 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.35 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.62 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.04 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 523 [M+H]+
232 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.84-3.03 (3H, m), 3.15-3.24 (3H, m), 3.81 (2H, q, J=8.7 Hz), 3.93 (1H, t, J=8.2 Hz), 4.20 (2H, s), 4.34 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 523 [M+H]+
232 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.84-3.03 (3H, m), 3.15-3.24 (3H, m), 3.81 (2H, q, J=8.7 Hz), 3.93 (1H, t, J=8.2 Hz), 4.20 (2H, s), 4.34 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 523 [M+H]+
233		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.80-1.90 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.67-2.88 (3H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.56-3.62 (4H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.35-5.42 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J=18.6, 2.6 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
234 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86 (1H, m), 1.99-2.04 (1H, m), 2.69-2.86 (3H, m), 3.15 (1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 3.57-3.63 (4H, m), 3.91 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.19 (2H, s), 4.36 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.61 (1H, m), 5.37-5.40 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.97-7.09 (3H, m).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
234 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.87 (1H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.75-2.86 (3H, m), 3.15 (1H, dd, J=17.1, 5.3 Hz), 3.57-3.64 (4H, m), 3.92 (1H, t, J=8.8 Hz), 4.18 (2H, s), 4.35 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.61 (1H, m), 5.35-5.42 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96-7.09 (3H, m).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
235		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.85-1.87 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.73-2.93 (3H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 4.25-4.26 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.64-4.66 (1H, m), 5.36-5.41 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.33-7.39 (2H, m).	ESI-MS m/z: 473 [M+H]+

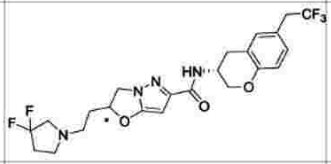
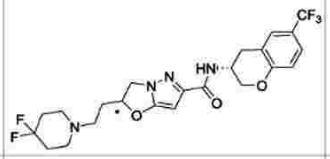
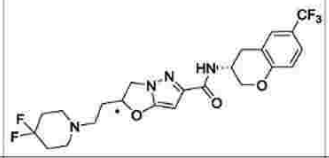
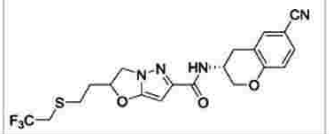
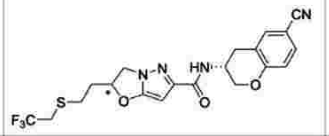
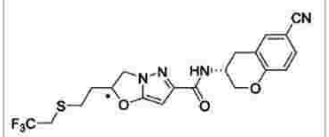
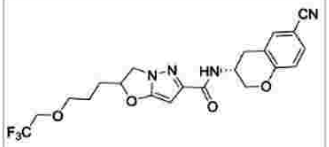
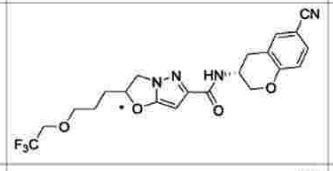
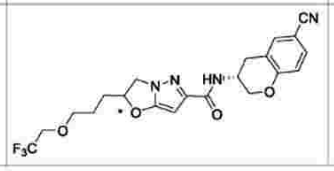
【１６７２】

【表３４】

実施例	構造式	NMR	MS
236 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.87 (1H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 2.75-2.93 (3H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.60 (4H, m), 3.91 (1H, t, J=8.9 Hz), 4.26 (2H, s), 4.36 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.65 (1H, m), 5.38-5.46 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 473 [M+H]+
236 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.74-2.93 (3H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.60 (4H, m), 3.92 (1H, t, J=8.8 Hz), 4.25 (2H, s), 4.35 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.65 (1H, m), 5.35-5.44 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.93-6.95 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=9.2 Hz).	ESI-MS m/z: 473 [M+H]+
237		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.85-1.87 (1H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.75-2.87 (5H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.55-3.61 (3H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.11-4.18 (3H, m), 4.31-4.38 (1H, m), 4.60-4.61 (1H, m), 5.36-5.40 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.19 (1H, t, J=74.7 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.2, 2.1 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 499 [M+H]+
238 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1H-NMR (CDCl3) 1.81-1.86 (1H, m), 1.93-2.13 (1H, m), 2.69-2.94 (5H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=11.9 Hz), 3.76 (1H, t, J=11.9 Hz), 3.91 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.18 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.61 (1H, s), 5.41 (1H, m,), 5.89 (1H, s), 6.19 (1H, t, J=74.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 499 [M+H]+
238 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.81-1.86 (1H, m), 2.13-1.93 (1H, m), 2.81-2.93 (5H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.59 (2H, t, J=11.9 Hz), 3.77 (1H, t, J=11.9 Hz), 3.92 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.18 (2H, s), 4.34 (1H, m), 4.61 (1H, s), 5.40 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.19 (1H, t, J=74.7 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.02 (2H, m)	ESI-MS m/z: 499 [M+H]+
239		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86-1.87 (1H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.73-2.92 (5H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.18 (2H, s), 4.32-4.38 (1H, m), 4.61-4.62 (1H, m), 5.37-5.39 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 517 [M+H]+
240 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86-1.87 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 2.79-2.03 (5H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 3.59 (4H, t, J=11.5 Hz), 3.91 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.10 (2H, t, J=9.1 Hz), 4.18 (2H, s), 4.35 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.61 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 517 [M+H]+
240 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86-1.87 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 2.70-2.96 (5H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.59 (4H, t, J=11.9 Hz), 3.91 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.10 (1H, t, J=7.26 Hz), 4.18 (2H, s), 4.34 (1H, t, J=9.1 Hz), 4.61 (1H, m), 5.37 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 6.90-7.10 (2H, m).	ESI-MS m/z: 517 [M+H]+
241 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.98 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 2.83-2.94 (3H, m), 3.15-3.30 (3H, m), 3.93 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.20 (2H, s), 4.36 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.62 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.97-7.06 (3H, m).	ESI-MS m/z: 501 [M+H]+

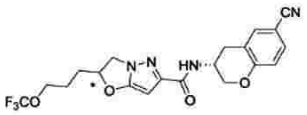
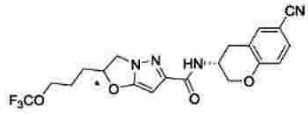
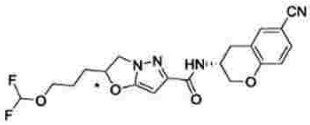
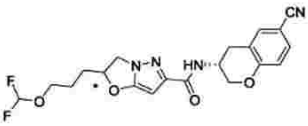
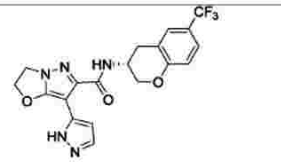
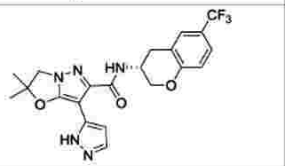
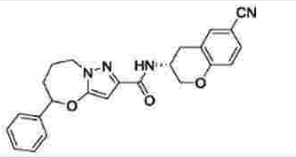
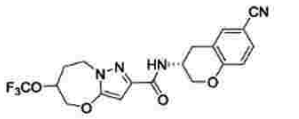
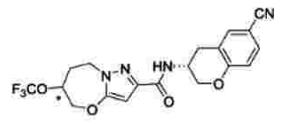
【１６７３】

【表３５】

実施例	構造式	NMR	MS
241 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.99 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.69-2.77 (3H, m), 2.83-2.98 (3H, m), 3.15-3.30 (3H, m), 3.94 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.20 (2H, s), 4.35 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.62 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.97-7.06 (3H, m).	ESI-MS m/z: 501 [M+H]+
242 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :1.92-2.14 (6H, m), 2.55-2.64 (6H, m), 2.91 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.94 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.25 (2H, d, J = 2.8 Hz), 4.35 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.65 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 501 [M+H]+
242 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.93-2.17 (6H, m), 2.56-2.61 (6H, m), 2.91 (1H, dd, J = 16.9, 4.1 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 17.0, 5.2 Hz), 3.95 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.25 (2H, d, J = 2.6 Hz), 4.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.65 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz).	ESI-MS m/z: 501 [M+H]+
243		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.07 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.82-2.94 (3H, m), 3.08-3.20 (3H, m), 3.91 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.38 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, m).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
244 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.07 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.07-3.20 (3H, m), 3.91 (1H, dd, J=9.9, 7.6 Hz), 4.28 (2H, m), 4.38 (1H, t, J=8.5 Hz), 4.64 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
244 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.07 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.07-3.20 (3H, m), 3.91 (1H, dd, J=9.9, 7.6 Hz), 4.28 (2H, m), 4.38 (1H, t, J=8.5 Hz), 4.64 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
245		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69-1.92 (2H, m),1.92-2.09 (2H, m), 2.89 (1H, dd, J=17.3. 5.7 Hz) 3.18 (1H, dd, J=14.3 ,5.2 Hz), 3.68 (2H, m), 3.77-3.93 (3H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.64 (1H, m), 5.34 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz),	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+
246 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69-1.92 (2H, m),1.92-2.09 (2H, m), 2.89 (1H, dd, J=17.3. 5.7 Hz) 3.18 (1H, dd, J=14.3 ,5.2 Hz), 3.68 (2H, m), 3.77-3.93 (3H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.64 (1H, m), 5.34 (1H,m), 5.89 (1H, s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz),	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+
246 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69-1.92 (2H, m),1.92-2.09 (2H, m), 2.89 (1H, dd, J=17.3. 5.7 Hz) 3.18 (1H, dd, J=14.3 ,5.2 Hz), 3.68 (2H, m), 3.77-3.93 (3H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.64 (1H, m), 5.34 (1H,m), 5.89 (1H, s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz)	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+

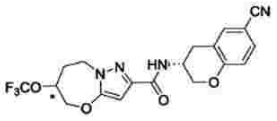
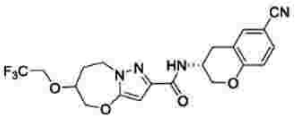
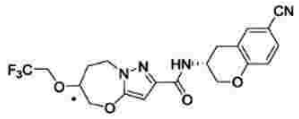
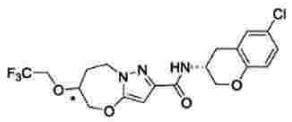
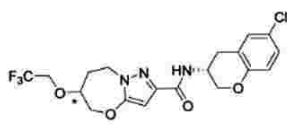
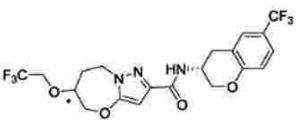
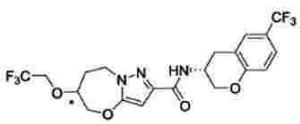
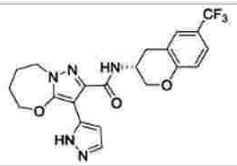
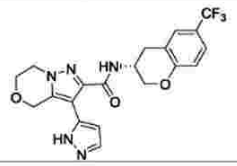
【１６７４】

【表３６】

実施例	構造式	NMR	MS
247 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.81-2.06 (4H, m), 2.89 (1H, dd, J=17.0 ,5.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J=17.3. 5.4 Hz), 3.90 (1H, dd, J=9.9 ,7.5 Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J=10.3, 7.4 Hz), 4.59-4.68 (1H, m), 5.28-5.37 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.89 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.7, 1.8 Hz),	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
247 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.81-2.06 (4H, m), 2.89 (1H, dd, J=17.0 ,5.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J=17.3. 5.4 Hz), 3.90 (1H, dd, J=9.9 ,7.5 Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J=10.3, 7.4 Hz), 4.59-4.68 (1H, m), 5.28-5.37 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.89 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.7, 1.8 Hz)	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
248 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.73-2.10 (4H, m), 2.89 (1H, dd, J=16.7 ,4.3 Hz), 3.17 (1H, dd, J=17.4. 5.8 Hz), 3.86-3.99 (3H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.68 (1H, m), 5.32 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.21 (1H, t, J=75.0 Hz), 6.88-6.95 (1H, m), 6.89 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.7, 1.8 Hz),	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
248 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.73-2.10 (4H, m), 2.89 (1H, dd, J=16.7 ,4.3 Hz), 3.17 (1H, dd, J=17.4. 5.8 Hz), 3.86-3.99 (3H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.7 Hz), 4.68 (1H, m), 5.32 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.21 (1H, t, J=75.0 Hz), 6.88-6.95 (1H, m), 6.89 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.7, 1.8 Hz)	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
249		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.94-2.98 (1H,m), 3.23-3.26 (1H, m), 4.09-4.38 (4H, m), 4.72 (1H, m), 5.21 (2H, t, J=8.2 Hz), 6.41 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.22-7.42 (2H, m), 7.57-7.77 (2H, m).	ESI-MS m/z: 420 [M+H]+
250		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69-1.71 (6H, m), 2.80 (1H,s), 2.99-3.03 (1H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 4.07 (2H, m), 4.23-4.41 (2H, m), 4.70 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.31-7.40 (3H, m), 7.58 (1H, s).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
251		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.86 (1H, m), 2.11-2.29 (3H, m), 2.92 (1H, d, J=16.9 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.6, 5.2 Hz), 4.15 (1H, t, J=13.2 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 4.39 (1H, d, J=14.6 Hz), 4.62-4.69 (2H, m), 6.27 (1H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.34-7.44 (7H, m).	ESI-MS m/z: 415 [M+H]+
252		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13-2.26 (2H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.23-4.28 (3H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.64-4.66 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.89-7.00 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
253 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.10-2.26 (2H, m), 2.88-2.93 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 5.1 Hz), 4.05 (1H, d, J=12.4 Hz), 4.13-4.18 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.64 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+

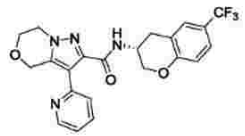
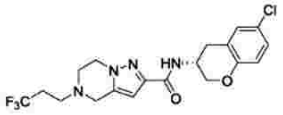
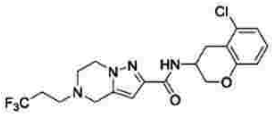
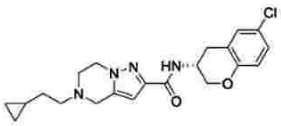
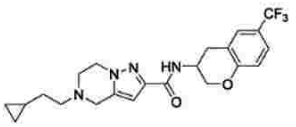
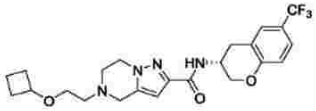
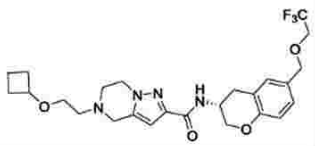
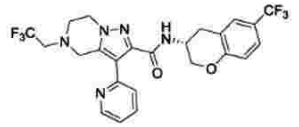
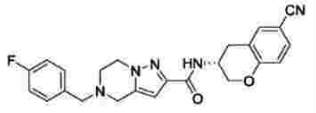
【１６７５】

【表３７】

実施例	構造式	NMR	MS
253 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.09-2.26 (2H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 5.2 Hz), 4.03 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.13-4.19 (1H, m), 4.24-4.32 (3H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 4.64 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
254		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05-2.07 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.92-4.18 (6H, m), 4.24-4.31 (2H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
255 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.06-2.07 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=4.8, 16.9 Hz), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.92-4.17 (6H, m), 4.24-4.31 (2H, m), 4.40-4.46 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
256 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05-2.07 (2H, m), 2.85 (1H, d, J=17.1 Hz), 3.14 (1H, dd, J=17.3, 5.0 Hz), 3.89-4.01 (4H, m), 4.09-4.19 (4H, m), 4.41-4.46 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99-7.10 (3H, m).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
256 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.06-2.07 (2H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 4.7 Hz), 3.88-4.19 (8H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.97-6.99 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
257 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.06-2.07 (2H, m), 2.84-2.94 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.91-4.19 (6H, m), 4.25-4.27 (2H, m), 4.41-4.46 (1H, m), 4.64 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.9 Hz).	ESI-MS m/z: 480 [M+H]+
257 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05-2.07 (2H, m), 2.90-2.95 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=16.1, 5.2 Hz), 3.91-4.18 (6H, m), 4.26 (2H, m), 4.40-4.46 (1H, m), 4.65 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 480 [M+H]+
258		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.86-1.94 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=16.8, 5.5 Hz), 4.18-4.30 (7H, m), 4.70 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.60 (1H, s).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
259		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.01-3.18 (1H, m), 3.18-3.29 (1H, m), 4.09-4.46 (6H, m), 4.71 (1H, m), 4.97 (2H, m), 6.06 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.61 (3H, m), 7.62 (1H, s).	ESI-MS m/z: 434 [M+H]+

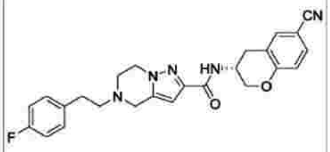
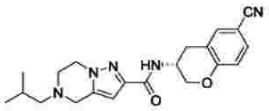
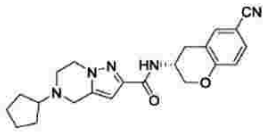
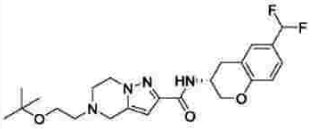
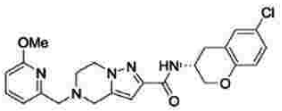
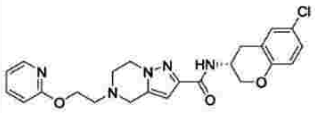
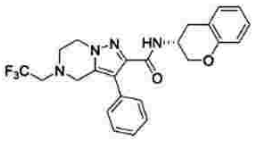
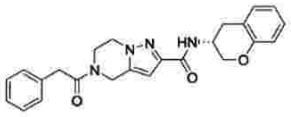
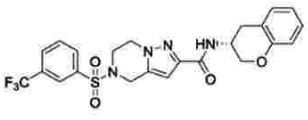
【１６７６】

【表３８】

実施例	構造式	NMR	MS
260		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.92-2.96 (1H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 4.07-4.35 (6H, m), 4.71 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.96 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.31-7.43 (2H,m), 7.67-7.74 (2H, m), 8.21 (1H, m), 8.98 (1H, m).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
261		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35-2.41 (2H, m), 2.80-2.88 (3H, m), 2.96 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.15 (1H, dd, J=17.0, 5.2 Hz), 3.72 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.19 (2H, d, J=2.9 Hz), 4.59-4.67 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99-7.13 (3H, m).	ESI-MS m/z: 429 [M+H]+
262		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.32-2.45 (2H, m), 2.81-2.97 (5H, m), 3.13 (1H, dd, J=17.4, 5.8 Hz), 3.73 (2H, s), 4.11-4.18 (4H, m), 4.65-4.73 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J=8.1, 1.1 Hz), 6.95-7.10 (3H, m).	ESI-MS m/z: 429 [M+H]+
263		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.04-0.10 (2H, m), 0.43-0.49 (2H, m), 0.65-0.75 (1H, m), 1.45 (2H, q, J=8.0 Hz), 2.64 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.81-2.96 (3H, m), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.1 Hz), 3.68 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.59-4.65 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.78-6.84 (1H, m), 6.97-7.14 (3H, m).	ESI-MS m/z: 401 [M+H]+
264		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.08 (2H, q, J=5.7 Hz), 0.46 (2H, q, J=6.6 Hz), 0.66-0.73 (1H, m), 1.42-1.49 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.90-2.94 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.68 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=8.6 Hz), 4.22-4.28 (2H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.33-7.41 (2H, m).	ESI-MS m/z: 435 [M+H]+
265		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47-1.71 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.18-2.23 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=5.3 Hz), 2.90-2.96 (1H, m), 3.00-3.03 (2H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.52 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.76 (2H, s), 3.89-3.96 (1H, m), 4.14 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.21-4.29 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=9.7 Hz).	ESI-MS m/z: 465 [M+H]+
266		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :1.47-1.76 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 2.19-2.21 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.86-2.91 (1H, m), 3.01 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.16-3.21 (1H, m), 3.52 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.76 (2H, s), 3.82 (2H, q, J=8.3 Hz), 3.93 (1H, m), 4.12-4.21 (4H, m), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02-7.13 (3H, m).	ESI-MS m/z: 509 [M+H]+
267		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.03 (1H, m), 2.87-3.05 (2H, m), 3.11-3.24 (4H, m), 4.03-3.08 (2H,m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.66 (1H, m), 6.90-9.85 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.31 (1H, m), 7.44-7.77 (2H, m), 8.18 (1H, m), 9.00 (1H,m).	ESI-MS m/z: 526 [M+H]+
268		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.92 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.67 (4H, m), 4.12 (2H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.92-6.97 (2H, m), 7.03 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.31 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+

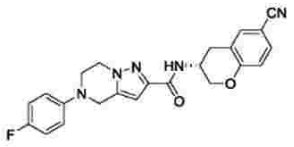
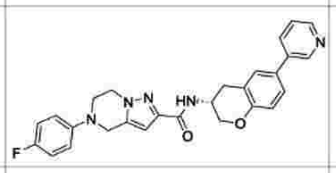
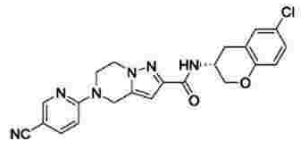
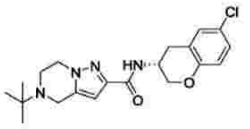
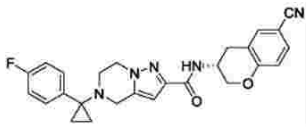
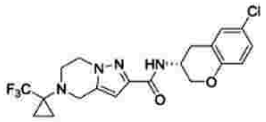
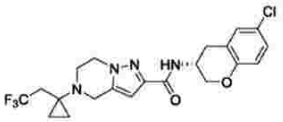
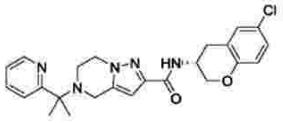
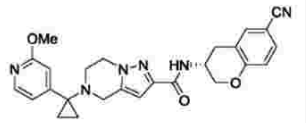
【１６７７】

【表３９】

実施例	構造式	NMR	MS
269		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.81 (4H, m), 2.89-2.99 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J=16.8, 4.9 Hz), 3.75 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.92-7.00 (4H, m), 7.16 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
270		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.82 (1H, m), 2.29 (2H, d, J=7.4 Hz), 2.86-2.96 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.5, 5.2, Hz), 3.63 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.23-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m).	ESI-MS m/z: 380 [M+H]+
271		1H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.45-1.62 (4H, m), 1.74 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.75 (1H, t, J=7.5 Hz), 2.89-2.98 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=16.7, 4.9 Hz), 3.73 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.25-4.33 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.4, 1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 392 [M+H]+
272		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (9H, s), 2.75 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.6, 5.7 Hz), 3.03 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.20 (1H, dd, J=16.5, 5.6 Hz), 3.55 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.77 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.20-4.27 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.56 (1H, t, J=56.8 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, s).	ESI-MS m/z: 449 [M+H]+
273		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (1H, dd, J=16.8, 4.3 Hz), 3.05 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.80 (4H, d, J=3.1 Hz), 3.92 (3H, s), 4.13-4.22 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.02-7.04 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.56 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
274		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.00 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.07 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 3.84 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.19 (2H, dd, J=4.4,1.8 Hz), 4.51 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.61 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.88 (1H, m), 7.01-7.04 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.58 (1H, m), 8.14 (1H, ddd, J=5.0, 2.0, 0.7 Hz).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
275		1H-NMR ($CDCl_3$) δ:2.79-2.84 (1H, m), 3.10-3.23 (5H, m), 3.86 (2H, s), 4.15 (2H, d, J=2.7 Hz), 4.19-4.23 (2H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 6.83-7.04 (4H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.27-7.35 (5H, m).	ESI-MS m/z: 457 [M+H]+
276		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.84-2.89 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J=17.3, 5.2 Hz), 3.80-3.85 (4H, m), 4.08-4.13 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 4.69 (1H, s), 4.83 (1H, s), 6.52-6.60 (1H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 6.99-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.21-7.35 (5H, m).	ESI-MS m/z: 417 [M+H]+
277		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.86 (1H, dd, J=16.9, 4.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J=17.0, 5.8 Hz), 3.65 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.18-4.20 (4H, m), 4.40 (2H, s), 4.60-4.65 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, t, J=8.9 Hz), 7.73 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.08 (1H, s).	ESI-MS m/z: 507 [M+H]+

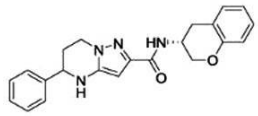
【１６７８】

【表４０】

実施例	構造式	NMR	MS
278		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.93 (1H, dd, J=16.6, 5.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J=16.8, 5.1 Hz), 3.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.22 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.64-4.68 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.92-7.03 (6H, m), 7.39-7.44 (2H, m).	
279		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.95-3.03 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.64 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.23 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.27-4.32 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.67-4.72 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.93-7.11 (6H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.81 (1H, td, J=8.0, 1.9 Hz), 8.55 (1H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.79 (1H, d, J=2.0 Hz).	
280		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, dd, J=16.8, 3.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 4.21 (2H, m), 4.25 (4H, m), 4.63 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.04-7.10 (3H, m), 7.73 (1H, dd, J=9.0, 2.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 435 [M+H]+
281		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.16 (9H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.5, 4.0 Hz), 2.97 (2H, td, J=5.7, 2.1 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.7, 5.5 Hz), 3.81 (2H, s), 4.10 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.17-4.22 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.79-6.81 (1H, m), 6.98-7.09 (3H, m).	ESI-MS m/z: 389 [M+H]+
282		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (2H, m), 1.05 (2H, m), 2.89 (1H, dd, J=16.7, 5.0 Hz), 2.98 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.6, 5.2 Hz), 3.71 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.20-4.31 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.89-6.92 (2H, m), 7.04 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.30 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
283		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.84 (1H, m), 0.94 (1H, m), 1.06 (1H, m), 1.15 (2H, m), 1.26 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.15 (1H, dt, J=16.7, 5.6 Hz), 3.37 (1H, t, J=5.2 Hz), 4.04 (2H, m), 4.13 (1H, s), 4.19 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.97-7.10 (4H, m).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
284		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.77 (2H, m), 0.84 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=16.9, 3.9 Hz), 3.12-3.17 (3H, m), 3.88 (2H, s), 4.03 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.19 (2H, m), 4.61 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99-7.09 (3H, m).	ESI-MS m/z: 455 [M+H]+
285		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (6H, s), 2.82-2.88 (3H, m), 3.15 (1H, dd, J=11.4, 5.5 Hz), 3.86 (2H, s), 4.04 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.19 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.17 (1H, m), 7.65-7.67 (2H, m), 8.57 (1H, dt, J=4.6,1.3 Hz).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
286		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.88-1.09 (5H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.04 (1H, t, J=5.5 Hz), 3.17 (1H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.06 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.11 (1H, m), 4.21-4.34 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.67-6.73 (2H, m), 6.93 (2H, t, J=9.1 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 8.07-8.14 (1H, m).	ESI-MS m/z: 471 [M+H]+

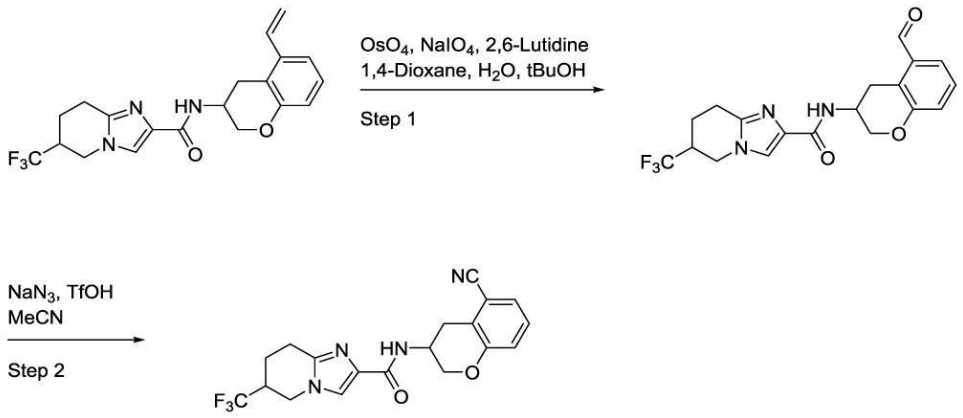
【１６７９】

【表４１】

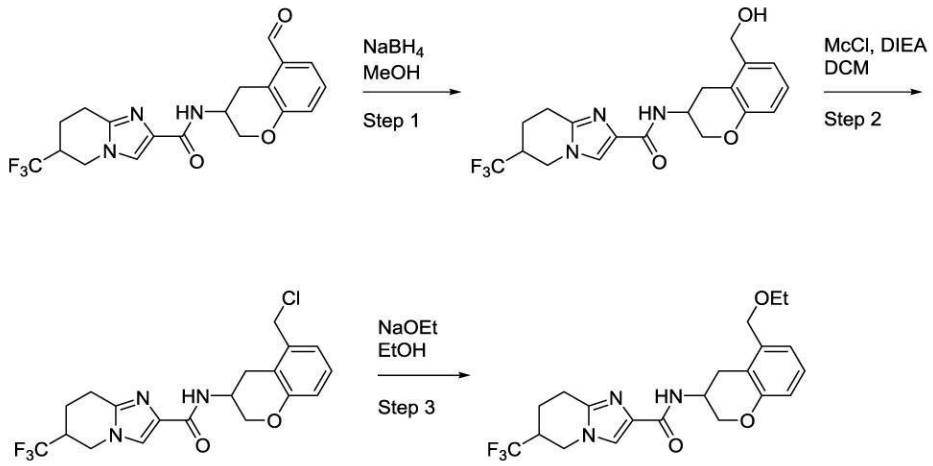
実施例	構造式	NMR	MS
287		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.28 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.16-3.22 (1H, dd, J=16.7, 5.5 Hz), 4.05-4.31 (4H, m), 4.48-4.64 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.87-7.15 (6H, m), 7.32-7.37 (4H, m).	ESI-MS m/z: 375 [M+H]+

【１６８０】
実施例291の化合物は、実施例9の化合物から、参考例3の工程1と同様の方法で合成した。
【１６８１】
実施例292の化合物は、実施例9の化合物から、参考例3の工程1から工程3と同様の方法で合成した。
【１６８２】
実施例293の化合物は、実施例9の化合物から、参考例3の工程1と同様の方法で合成した。

【１６８３】
実施例294の化合物は、実施例293の化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１６８４】
【化４６０】



【１６８５】
実施例295の化合物は、実施例11と同様の方法で合成した。
【１６８６】
実施例296の化合物は、実施例294の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１６８７】
【化４６１】

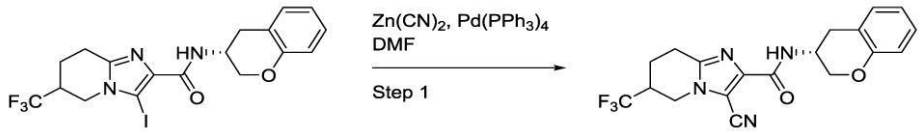


【１６８８】
実施例297の化合物は、実施例296の工程2で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１６８９】
【化４６２】

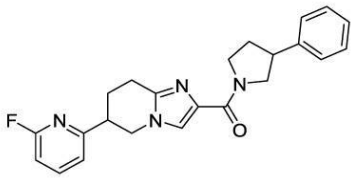


【１６９０】
実施例298の化合物は、実施例1と実施例3に記載の方法と、同様の方法で合成した。

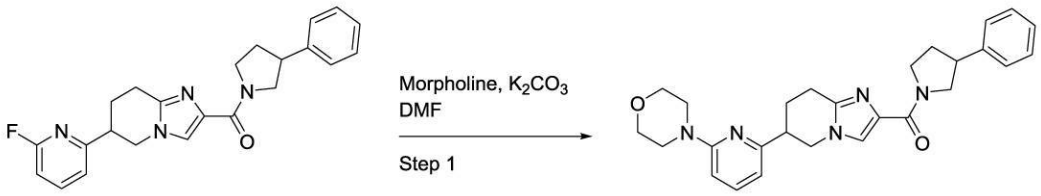
【１６９１】
実施例299の化合物は、実施例15と同様の方法で合成した。
【１６９２】
実施例300の化合物は、実施例14で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１６９３】
【化４６３】



【１６９４】
実施例301の化合物は、実施例14で合成した化合物から、実施例29と同様の方法で合成した。
【１６９５】
実施例302の化合物は、実施例14で合成した化合物から、参考例3の工程2と同様の方法で合成した。
【１６９６】
実施例303の化合物は、実施例16と同様の方法で合成した。
【１６９７】
実施例304の化合物は、実施例16と同様の方法で合成した。
【１６９８】
実施例305の化合物は、実施例18と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１６９９】
実施例306の化合物は、実施例18と参考例65に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７００】
参考例75の化合物（下図で示す。）は、実施例26と同様の方法で合成した。
【１７０１】
【化４６４】

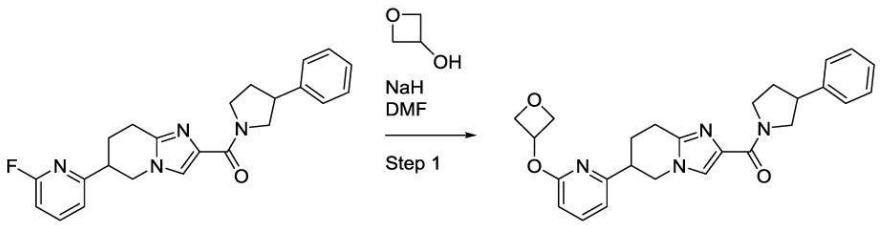


【１７０２】
実施例307の化合物は、参考例75で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１７０３】
【化４６５】



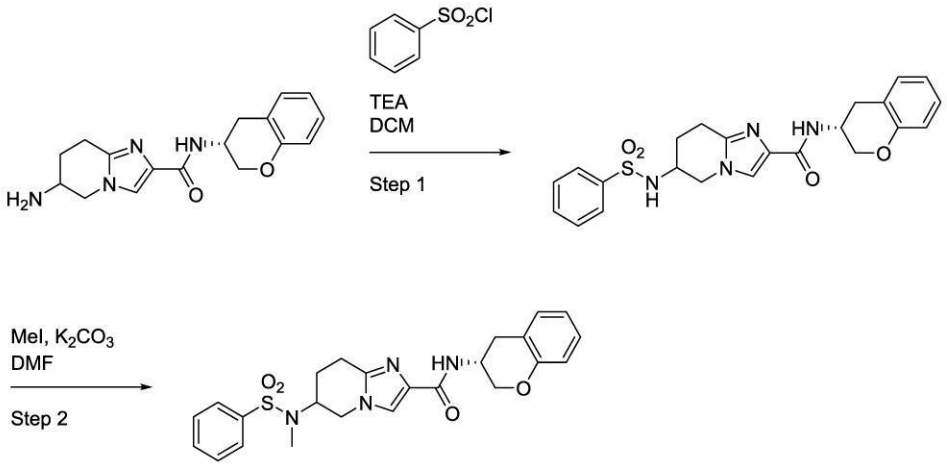
【１７０４】
実施例308の化合物は、実施例307と同様の方法で合成した。

【１７０５】
実施例309の化合物は、実施例307と同様の方法で合成した。
【１７０６】
実施例310の化合物は、実施例307と同様の方法で合成した。
【１７０７】
実施例311の化合物は、実施例307と同様の方法で合成した。
【１７０８】
実施例312の化合物は、実施例307と実施例102に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７０９】
実施例313の化合物は、参考例75で合成した化合物から、下記のスキームにより、合成した。
【１７１０】
【化４６６】



【１７１１】
実施例314の化合物は、実施例27と同様の方法で合成した。
【１７１２】
実施例315の化合物は、実施例26と同様の方法で合成した。
【１７１３】
実施例316の化合物は、実施例26と同様の方法で合成した。
【１７１４】
実施例317の化合物は、実施例29と同様の方法で合成した。
【１７１５】
実施例318の化合物は、実施例30と同様の方法で合成した。
【１７１６】
実施例319の化合物は、実施例41、実施例168及び実施例157に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７１７】
実施例320の化合物は、実施例29と実施例157に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７１８】
実施例321の化合物は、実施例41と同様の方法で合成した。
【１７１９】
実施例322の化合物は、実施例42の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１７２０】

【化４６７】



【１７２１】

実施例323の化合物は、実施例62と同様の方法で合成した。

【１７２２】

実施例324の化合物は、実施例43と同様の方法で合成した。

【１７２３】

実施例325の化合物は、実施例62と実施例41の工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１７２４】

実施例326の化合物は、実施例43と実施例45に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１７２５】

実施例327の化合物は、実施例325と同様の方法で合成した。

【１７２６】

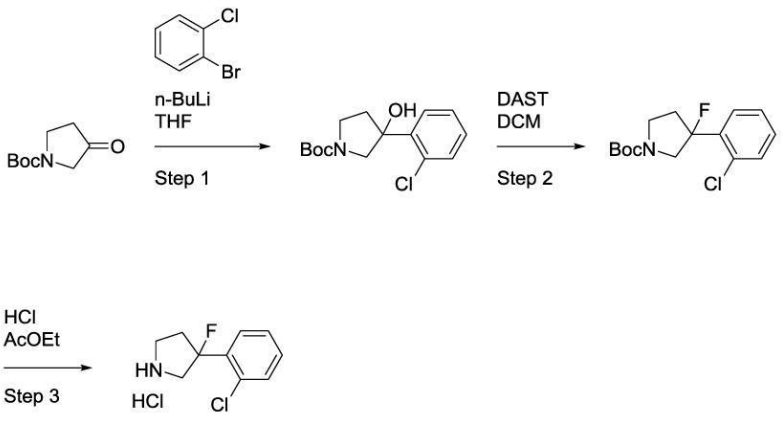
実施例328の化合物は、実施例49と同様の方法で合成した。

【１７２７】

参考例76の化合物(3-(2-クロロフェニル)-3-フルオロピロリジン塩酸塩)は、下図のスキームにより、合成した。

【１７２８】

【化４６８】



【１７２９】

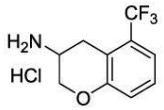
実施例329の化合物は、参考例21の化合物と参考例76の化合物から、実施例56の工程3と同様の方法で合成した。

【１７３０】

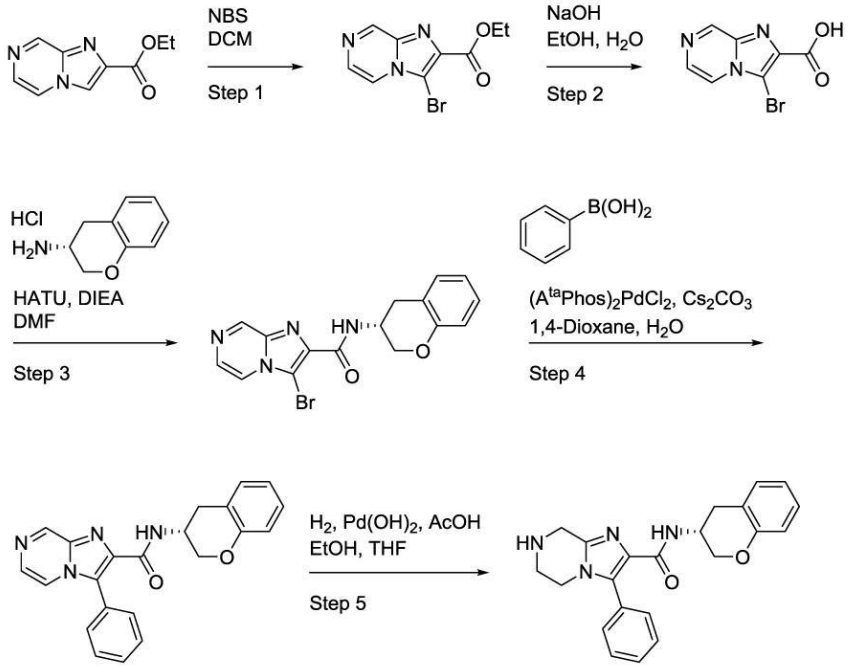
実施例330の化合物は、実施例62と同様の方法で合成した。

【１７３１】

実施例331の化合物は、実施例62と同様の方法で合成した。
【１７３２】
実施例332の化合物は、参考例18、実施例58及び実施例3に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７３３】
実施例333の化合物は、実施例59と実施例45に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７３４】
参考例77の化合物（下図で示す。）は、参考例4と同様の方法で合成した。
【１７３５】
【化４６９】



【１７３６】
実施例334の化合物は、参考例21の化合物と参考例77の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。
【１７３７】
実施例335の化合物は、実施例43と実施例45に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７３８】
実施例336の化合物は、実施例43と同様の方法で合成した。
【１７３９】
実施例337の化合物は、実施例43と同様の方法で合成した。
【１７４０】
参考例78の化合物((R)-N-(クロマン-3-イル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキサミド)は、下図のスキームにより合成した。
【１７４１】
【化４７０】



【１７４２】
実施例338の化合物は、参考例78の化合物から、参考例69と同様の方法で合成した。
【１７４３】

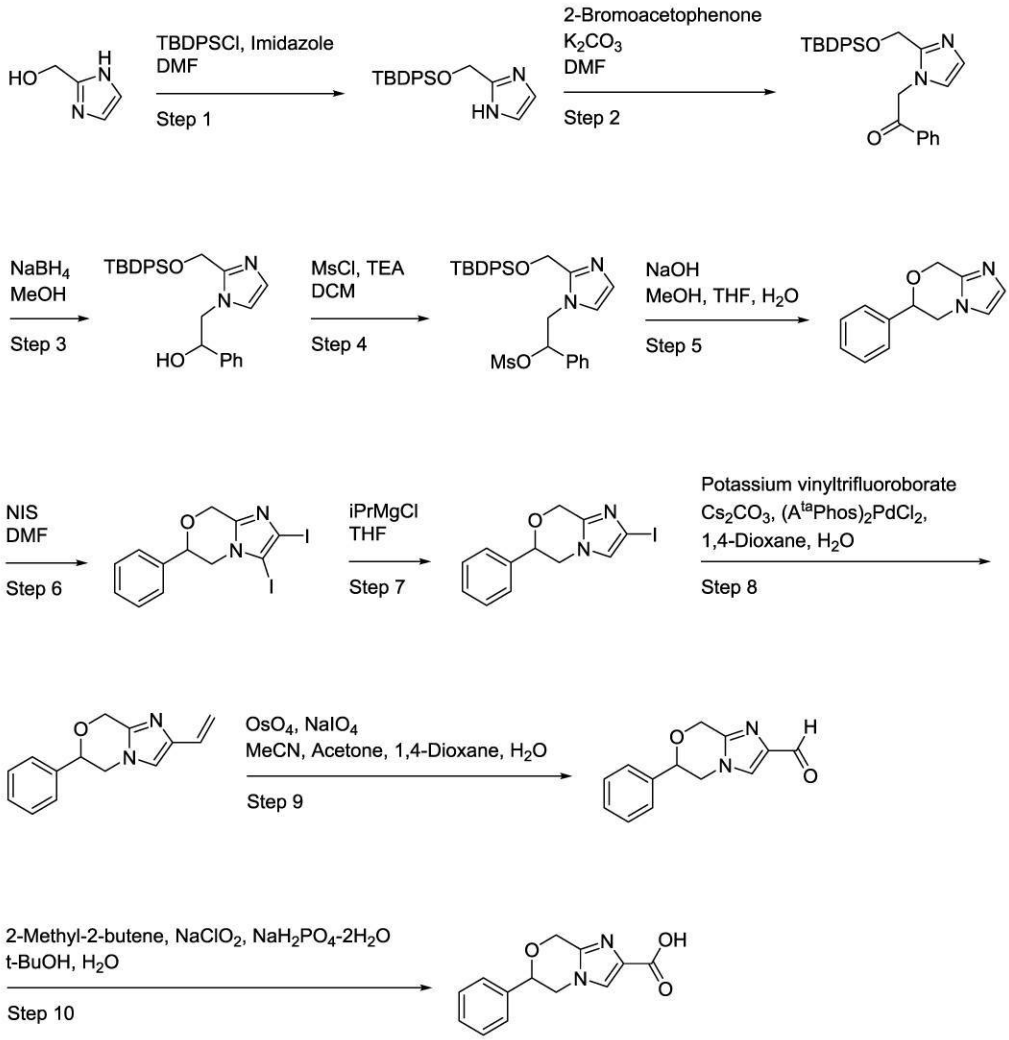
実施例339の化合物は、参考例78の化合物から、参考例1の工程1と同様の方法で合成した。

【１７４４】

参考例79の化合物(6-フェニル-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボン酸)は、下図にスキームにより、合成した。

【１７４５】

【化４７１】



実施例340の化合物は、参考例79の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【１７４６】

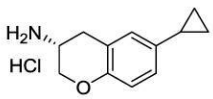
実施例341の化合物は、実施例64と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１７４７】

参考例80の化合物（下図で示す。）は、参考例3の工程1と工程4に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１７４８】

【化４７２】

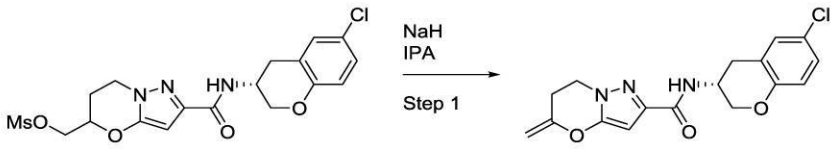


【１７４９】

実施例342の化合物は、実施例66と参考例80に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１７５０】
実施例343の化合物は、実施例66と参考例52に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７５１】
実施例344の化合物は、実施例64と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７５２】
実施例345の化合物は、実施例64と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７５３】
実施例346の化合物は、実施例64と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７５４】
実施例347の化合物は、実施例69と同様の方法で合成した。
【１７５５】
実施例348の化合物は、実施例69と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７５６】
実施例349の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７５７】
実施例350の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７５８】
実施例351の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７５９】
実施例352の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７６０】
実施例353の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７６１】
実施例354の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７６２】
実施例355の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７６３】
実施例356の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７６４】
実施例357の化合物は、実施例71の化合物から、参考例27の工程1と同様の方法で合成した。
【１７６５】
実施例358の化合物は、実施例70と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７６６】
実施例359及び実施例360の化合物は、実施例70の化合物を分割して得た。
【１７６７】
実施例361の化合物は、実施例82の化合物から、実施例296の工程2から工程3と同様の方法で合成した。
【１７６８】
実施例362の化合物は、実施例70と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７６９】
実施例363の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【１７７０】
実施例364の化合物は、実施例70と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７７１】
実施例365の化合物は、実施例361と同様の方法で合成した。
【１７７２】
実施例366の化合物は、実施例70と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７７３】
実施例367の化合物は、実施例70と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１７７４】
実施例368の化合物は、実施例82の化合物から、実施例296の工程2及び実施例122の工程1と同様の方法で合成した。
【１７７５】
実施例369の化合物は、実施例82の化合物から、実施例296の工程2から工程3と同様の方法で合成した。
【１７７６】
実施例370の化合物は、実施例82の化合物から、実施例296の工程2から工程3と同様の方法で合成した。
【１７７７】
実施例371の化合物は、実施例70と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７７８】
実施例372の化合物は、実施例70と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７７９】
実施例373の化合物は、実施例169と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７８０】
実施例374の化合物は、実施例373の化合物を分割して得た。
【１７８１】
実施例375の化合物は、実施例169と参考例73に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７８２】
実施例376の化合物は、実施例169と参考例23に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１７８３】
実施例377の化合物は、実施例171の化合物から、参考例27の工程1と同様の方法で合成した。
【１７８４】
実施例378の化合物は、実施例171の化合物から、参考例27の工程1と同様の方法で合成した。
【１７８５】
実施例379の化合物は、実施例120の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１７８６】
【化４７３】



【１７８７】
実施例380の化合物は、実施例171の化合物から、参考例27の工程1と同様の方法で合成した。
【１７８８】
実施例381の化合物は、実施例117の工程1で合成した化合物から、実施例157と同様の方法で合成した。
【１７８９】
実施例382の化合物は、実施例171の化合物から、参考例27の工程1と同様の方法で合成した。
【１７９０】
実施例383の化合物は、実施例177と参考例28に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１７９１】

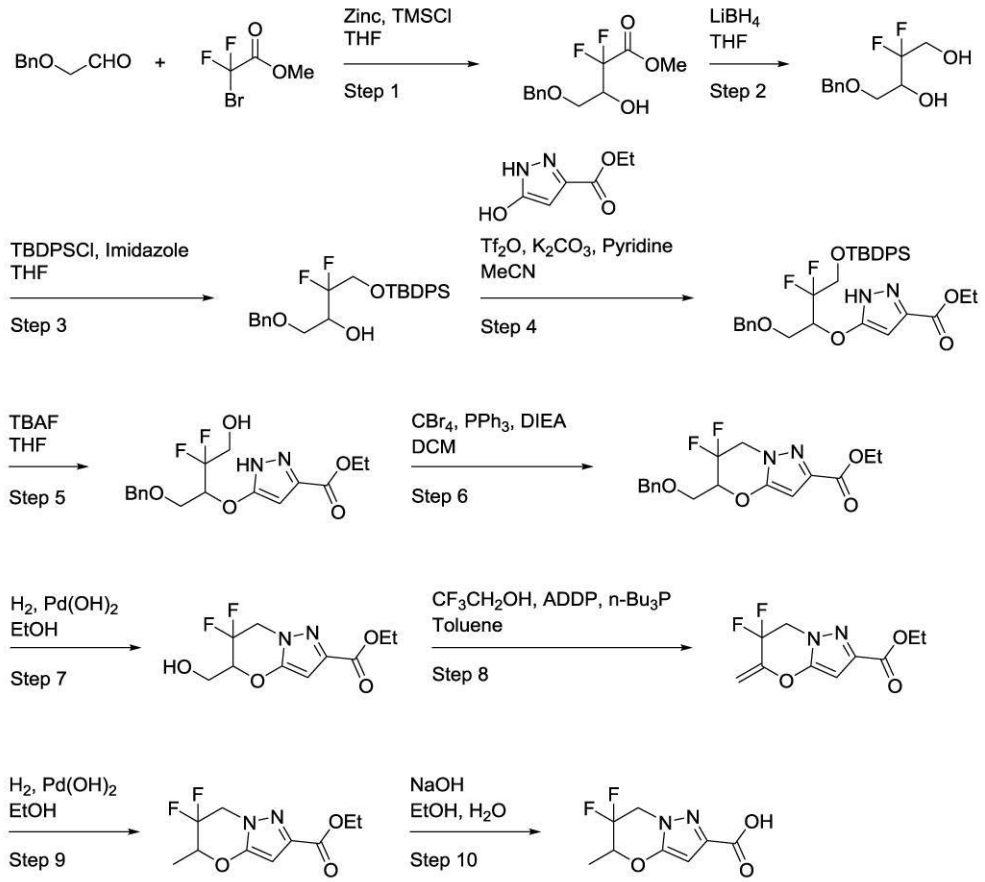
実施例384の化合物は、参考例34、実施例85及び参考例24に記載した方法と、同様の方法で合成した。

【１７９２】

参考例81の化合物(6,6-ジフルオロ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸)は、下図のスキームにより、合成した。

【１７９３】

【化４７４】



【１７９４】

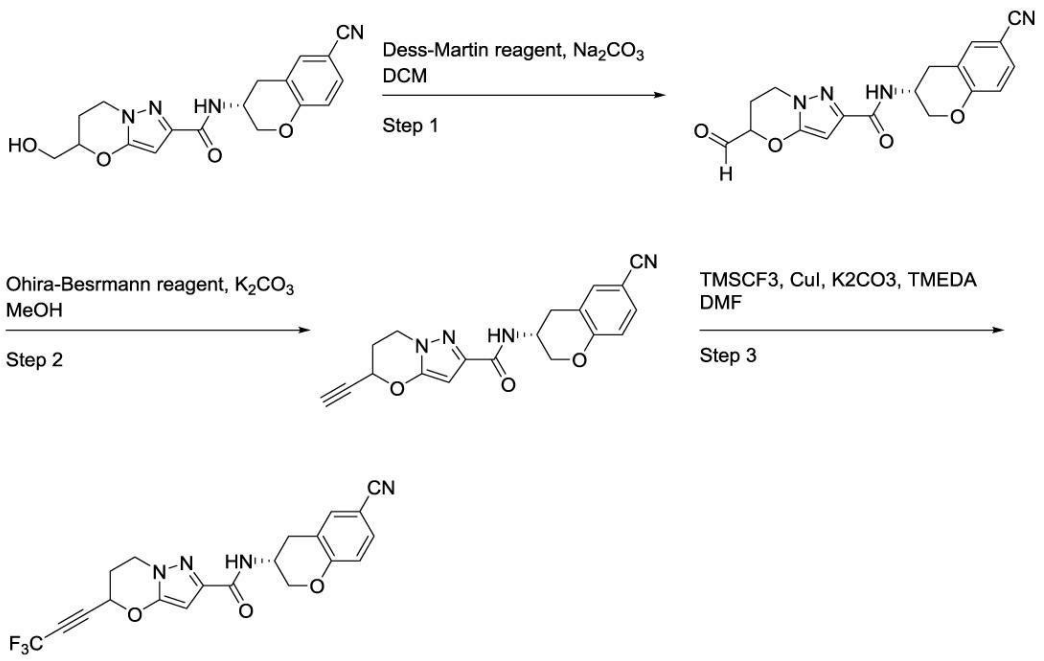
実施例385の化合物は、参考例81の化合物と参考例1の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【１７９５】

実施例386の化合物は、実施例100の工程3で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１７９６】

【化４７５】

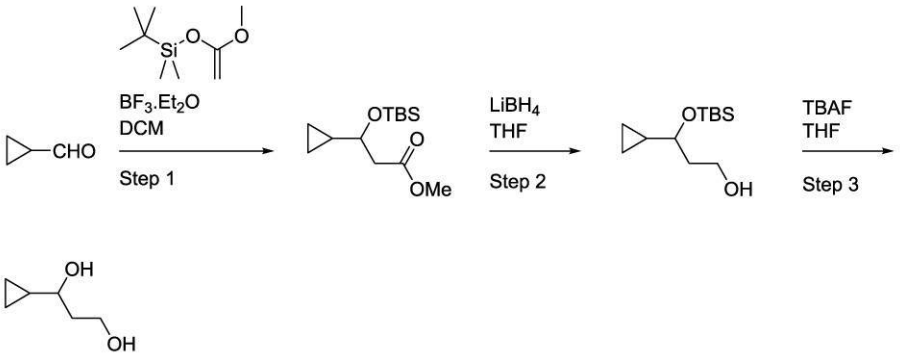


【１７９７】

参考例82の化合物(1-シクロプロピルプロパン-1,3-ジオール)は、下図のスキームにより、合成した。

【１７９８】

【化４７６】



【１７９９】

実施例387の化合物は、参考例82の化合物から、実施例159と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８００】

実施例388の化合物は、参考例82、実施例159及び参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８０１】

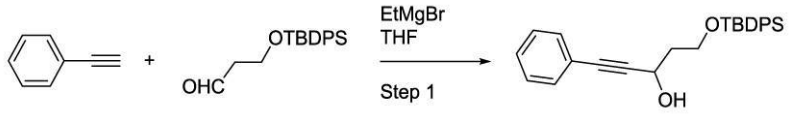
実施例389の化合物は、実施例85と同様の方法で合成した。

【１８０２】

参考例83の化合物(5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-フェニルペント-1-イン-3-オール)は、下図のスキームにより、合成した。

【１８０３】

【化４７７】



【１８０４】

実施例390の化合物は、参考例83の化合物から、実施例85と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８０５】

実施例391の化合物は、実施例171の化合物から、実施例82と実施例83に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８０６】

実施例392の化合物は、実施例171の化合物から、実施例82と実施例117の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８０７】

実施例393の化合物は、実施例85と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８０８】

実施例394の化合物は、参考例83、実施例85及び参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８０９】

実施例395の化合物は、参考例82、実施例159及び参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８１０】

実施例396の化合物は、実施例171の化合物から、参考例3の工程1と同様の方法で合成した。

【１８１１】

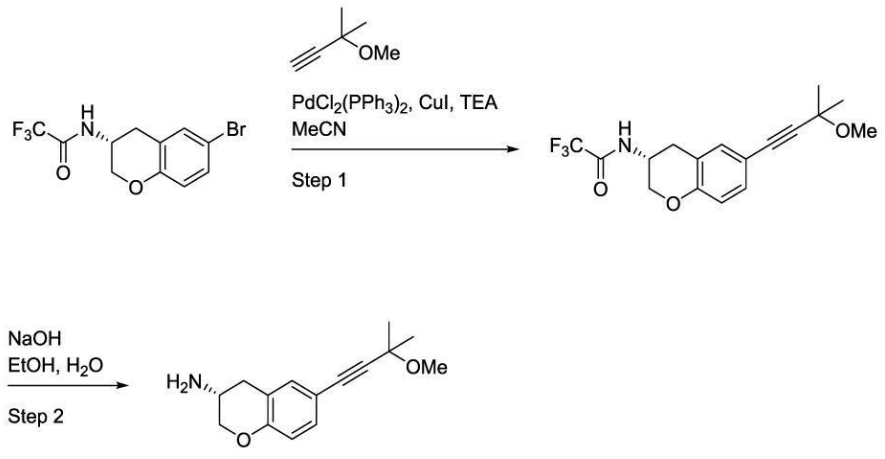
実施例397の化合物は、実施例396の化合物から、参考例45の工程1と参考例44の工程2に記載した方法と、同様の方法で合成した。

【１８１２】

参考例84の化合物((R)-6-(3-メトキシ-3-エチルブト-1-イン-1-イル)クロマン-3-アミン)は、参考例2の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１８１３】

【化４７８】



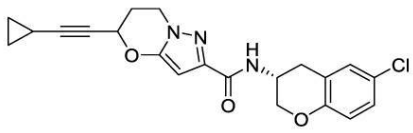
【１８１４】

実施例398の化合物は、実施例169と参考例84に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８１５】

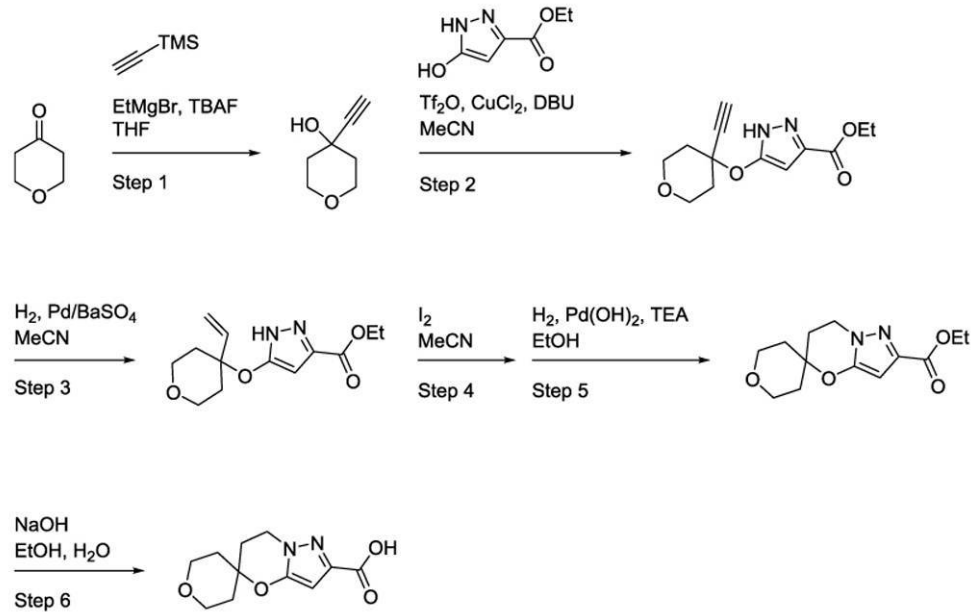
実施例399の化合物は、実施例391と同様の方法で合成した。

【１８１６】
実施例４００の化合物は、実施例３９８の化合物から、実施例１の工程２と同様の方法で合成した。
【１８１７】
実施例４０１の化合物は、実施例１６９、参考例４５及び実施例１２２に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８１８】
実施例４０２の化合物は、参考例８３、実施例８５及び参考例４３に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８１９】
実施例４０３の化合物は、実施例１７７と参考例６５に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８２０】
実施例４０４の化合物は、参考例８３、実施例８５、参考例３及び参考例１に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８２１】
実施例４０５の化合物は、実施例１５９の工程６で合成した化合物と参考例８０の化合物から、実施例７０の工程８と同様の方法で合成した。
【１８２２】
参考例８５の化合物は、参考例８３、実施例８５及び参考例１に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８２３】
【化４７９】



【１８２４】
実施例４０６及び実施例４０７の化合物は、参考例８５の化合物を分割して得た。
【１８２５】
実施例４０８の化合物は、実施例８５と参考例２４に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８２６】
実施例４０９の化合物は、実施例１５７と同様の方法で合成した。
【１８２７】
実施例４１０の化合物は、実施例１００と同様の方法で合成した。
【１８２８】
実施例４１１の化合物は、実施例１１７と参考例２４に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８２９】
実施例４１２の化合物は、実施例１１４と同様の方法で合成した。
【１８３０】
実施例４１３の化合物は、実施例１００と参考例１に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８３１】
実施例４１４の化合物は、実施例１００と参考例２８に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８３２】
実施例４１５の化合物は、実施例１１７の工程１で合成した化合物から、実施例１２２の工程１から工程２と同様の方法で合成した。
【１８３３】
参考例８６の化合物(2,3,5,6,6',7'-ヘキサヒドロスピロ [ピラン-4,5'-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン]-2'-カルボン酸)は、下記のスキームにより、合成した。
【１８３４】

【化４８０】



【１８３５】

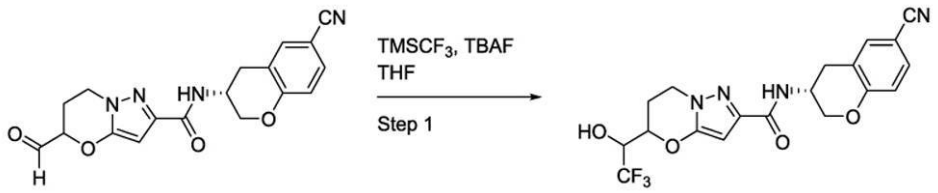
実施例416の化合物は、参考例86の化合物と参考例1の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【１８３６】

実施例417の化合物は、実施例386の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１８３７】

【化４８１】

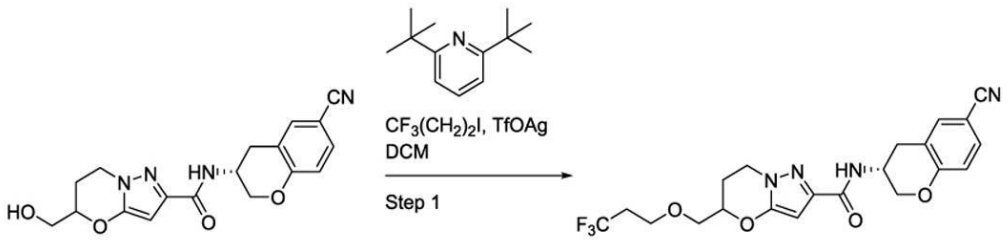


【１８３８】

実施例418の化合物は、実施例100の工程3で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１８３９】

【化４８２】

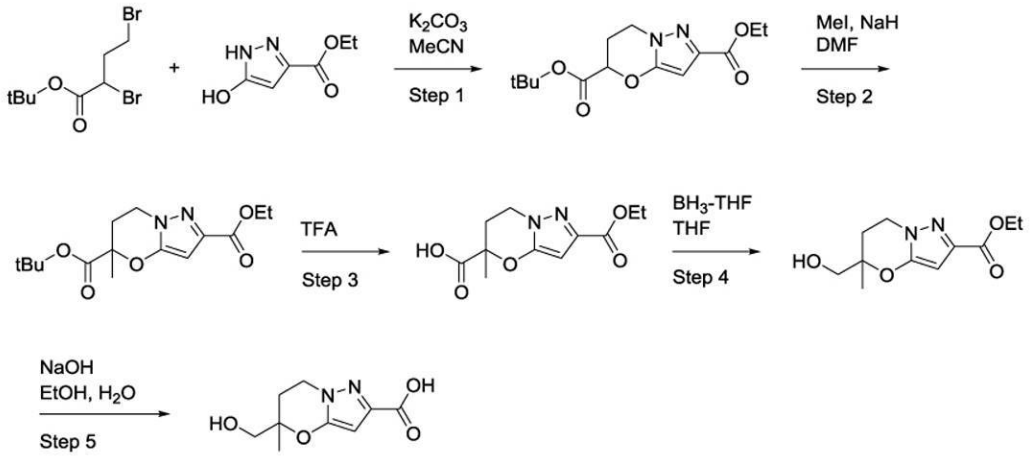


【１８４０】

参考例87の化合物(5-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸)は、下図のスキームにより、合成した。

【１８４１】

【化４８３】



【１８４２】

実施例419の化合物は、参考例87の化合物から、実施例100の工程3から工程4と同様の方法で合成した。

【１８４３】

実施例420の化合物は、参考例37の化合物と参考例1の化合物から、実施例133と同様の方法で合成した。

【１８４４】

実施例421の化合物は、参考例37の化合物と参考例32の化合物から、実施例133と同様の方法で合成した。

【１８４５】

実施例422の化合物は、実施例114と同様の方法で合成した。

【１８４６】

実施例423及び実施例424の化合物は、実施例422の化合物を分割して得た。

【１８４７】

実施例425の化合物は、実施例100、参考例2及び参考例27の工程1に記載した方法と、同様の方法で合成した。

【１８４８】

実施例426の化合物は、実施例425と同様の方法で合成した。

【１８４９】

実施例427の化合物は、実施例425と同様の方法で合成した。

【１８５０】

実施例428の化合物は、実施例425と同様の方法で合成した。

【１８５１】

実施例429の化合物は、実施例425と同様の方法で合成した。

【１８５２】

実施例430の化合物は、実施例425と同様の方法で合成した。

【１８５３】

実施例431の化合物は、実施例425と同様の方法で合成した。

【１８５４】

実施例432の化合物は、参考例36の化合物と参考例43の化合物から、実施例85の工程5から工程6と同様の方法で合成した。

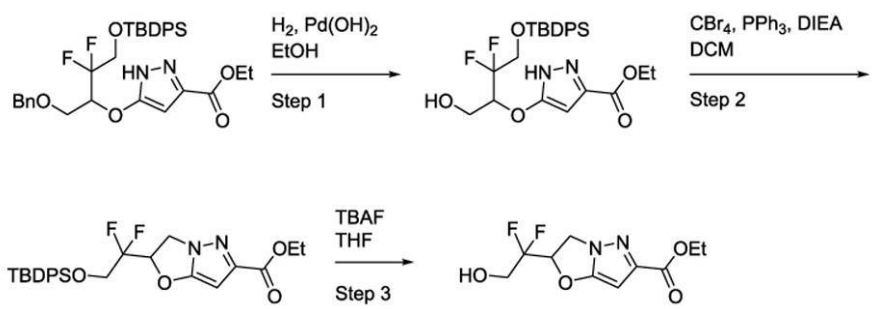
【１８５５】

実施例433の化合物は、参考例41の化合物と参考例43の化合物から、実施例85の工程6と同様の方法で合成した。

【１８５６】

実施例434の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例24に記載した方法と、同様の方

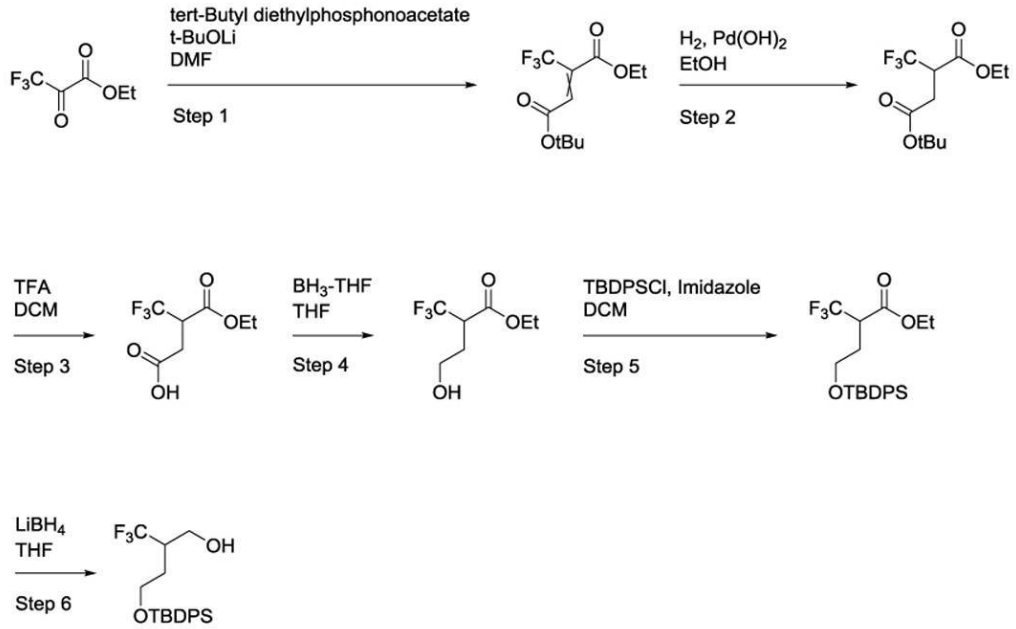
法で合成した。
【１８５７】
実施例435の化合物は、実施例434と参考例60に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８５８】
実施例436の化合物は、参考例36の化合物から、参考例84及び実施例85の工程5から工程6に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８５９】
実施例437の化合物は、実施例384と参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６０】
実施例438の化合物は、実施例384と参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６１】
実施例439の化合物は、実施例384、実施例157及び参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６２】
実施例440の化合物は、実施例122と参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６３】
実施例441の化合物は、参考例36の化合物と参考例52の化合物から、実施例85の工程5から工程6に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６４】
実施例442の化合物は、参考例36の化合物と参考例1の化合物から、実施例85の工程5から工程6に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６５】
実施例443の化合物は、実施例98と同様の方法で合成した。
【１８６６】
実施例444の化合物は、実施例85と実施例69に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６７】
実施例445の化合物は、実施例183と参考例2に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６８】
実施例446の化合物は、参考例68で合成した化合物から、実施例249と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８６９】
実施例447の化合物は、実施例183と参考例65に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８７０】
実施例448の化合物は、実施例187の工程1で合成した化合物から、実施例225と同様の方法で合成した。
【１８７１】
参考例88の化合物(エチル 2-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボキシレート)は、参考例81の工程4で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１８７２】
【化４８４】



【１８７３】
実施例449の化合物は、参考例88の化合物から、参考例33と実施例85の工程6に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８７４】
実施例450の化合物は、実施例187の工程1で合成した化合物から、実施例117の工程2、実施例100の工程2から工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８７５】
実施例451の化合物は、参考例55の工程5で合成した化合物から、参考例35及び実施例85の工程5から工程6に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８７６】
実施例452の化合物は、実施例187の工程1で合成した化合物から、実施例225と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８７７】
実施例453の化合物は、参考例187の工程1で合成した化合物から、参考例35及び実施例85の工程5から工程6に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８７８】
実施例454の化合物は、参考例50の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。
【１８７９】
実施例455の化合物は、実施例451と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８０】
実施例456の化合物は、参考例55の化合物と参考例60の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。
【１８８１】
実施例457の化合物は、実施例243と参考例56に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８２】
実施例458の化合物は、実施例187の工程1で合成した化合物から、実施例225の工程1、参考例64、参考例43及び実施例100の工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８３】
実施例459の化合物は、実施例187と参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８４】
実施例460の化合物は、実施例203と参考例59に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８５】
実施例461の化合物は、実施例203と参考例56に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８６】
実施例462の化合物は、参考例38、参考例65及び実施例100の工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８７】
実施例463の化合物は、実施例185と参考例80に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８８】
実施例464の化合物は、参考例49、参考例50、参考例24及び実施例100の工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１８８９】
実施例465の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例24に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１８９０】
実施例466の化合物は、参考例55の化合物と参考例48の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。
【１８９１】
実施例467の化合物は、実施例465と参考例60に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１８９２】
実施例468の化合物は、参考例50の化合物と参考例29の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。
【１８９３】
実施例469の化合物は、参考例50の化合物と参考例1の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。
【１８９４】
実施例470の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例24に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１８９５】
実施例471の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例48に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１８９６】
実施例472の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例44に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１８９７】
実施例473の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例59に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１８９８】
実施例474の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例60に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１８９９】
実施例475の化合物は、参考例49、実施例85及び参考例53に記載した方法と、同様の方法で合成した。
【１９００】
実施例476及び実施例477の化合物は、実施例241と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９０１】
実施例478の化合物は、実施例224の工程1と参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９０２】
実施例479の化合物は、実施例224の工程1と参考例52に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９０３】
実施例480の化合物は、実施例251と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９０４】
実施例481の化合物は、実施例258と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９０５】
実施例482の化合物は、実施例254と参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９０６】
参考例89の化合物(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(トリフルオロメチル)ブタン-1-オール)は、下図のスキームにより、合成した。
【１９０７】

【化４８５】



【１９０８】

実施例483の化合物は、参考例89の化合物から、実施例85の工程2から工程6と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９０９】

実施例484の化合物は、実施例259と同様の方法で合成した。

【１９１０】

実施例485の化合物は、実施例259と同様の方法で合成した。

【１９１１】

実施例486の化合物は、実施例16と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９１２】

実施例487の化合物は、参考例72の化合物から、実施例266の工程1と同様の方法で合成した。

【１９１３】

実施例488の化合物は、参考例72の化合物から、実施例266の工程1と同様の方法で合成した。

【１９１４】

実施例489の化合物は、実施例487と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９１５】

実施例490の化合物は、参考例72の化合物から、実施例266の工程1と同様の方法で合成した。

【１９１６】

実施例491の化合物は、実施例263と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９１７】

実施例492の化合物は、実施例268と参考例3に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９１８】

実施例493の化合物は、参考例71の化合物から、実施例266の工程1と同様の方法で合成した。

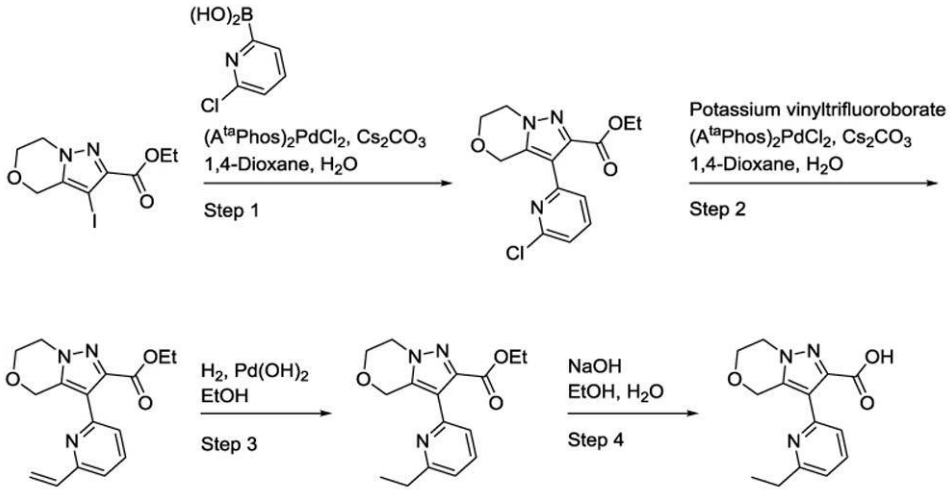
【１９１９】

実施例494の化合物は、参考例71の化合物から、参考例69と実施例157に記載の方法と同様の方法で合成した。

【１９２０】

実施例495の化合物は、参考例69、実施例157及び実施例261の工程2から工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９２１】
実施例496の化合物は、参考例69及び実施例261の工程2から工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９２２】
実施例497の化合物は、実施例268と同様の方法で合成した。
【１９２３】
実施例498の化合物は、実施例268と同様の方法で合成した。
【１９２４】
実施例499の化合物は、実施例269と同様の方法で合成した。
【１９２５】
実施例500の化合物は、実施例283と同様の方法で合成した。
【１９２６】
実施例501の化合物は、実施例283と同様の方法で合成した。
【１９２７】
実施例502の化合物は、実施例283と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９２８】
実施例503の化合物は、実施例283と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９２９】
実施例504の化合物は、参考例69の化合物から、実施例261の工程2から工程3及び参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９３０】
実施例505の化合物は、参考例69の化合物から、実施例261の工程2から工程3及び参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９３１】
実施例506の化合物は、実施例261と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９３２】
実施例507の化合物は、実施例261と参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９３３】
実施例508の化合物は、実施例278と同様の方法で合成した。
【１９３４】
実施例509の化合物は、実施例275と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９３５】
実施例510の化合物は、実施例276と同様の方法で合成した。
【１９３６】
実施例511の化合物は、実施例277と同様の方法で合成した。
【１９３７】
実施例512の化合物は、実施例64と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９３８】
実施例513の化合物は、実施例259と同様の方法で合成した。
【１９３９】
実施例514の化合物は、実施例259と同様の方法で合成した。
【１９４０】
実施例515の化合物は、実施例259と参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【１９４１】
参考例90の化合物(3-(6-エチルピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボン酸)は、実施例259の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【１９４２】

【化４８６】



【１９４３】

実施例５１６の化合物は、参考例９０の化合物から、実施例１００の工程３と同様の方法で合成した。

【１９４４】

実施例５１７の化合物は、実施例２５９と同様の方法で合成した。

【１９４５】

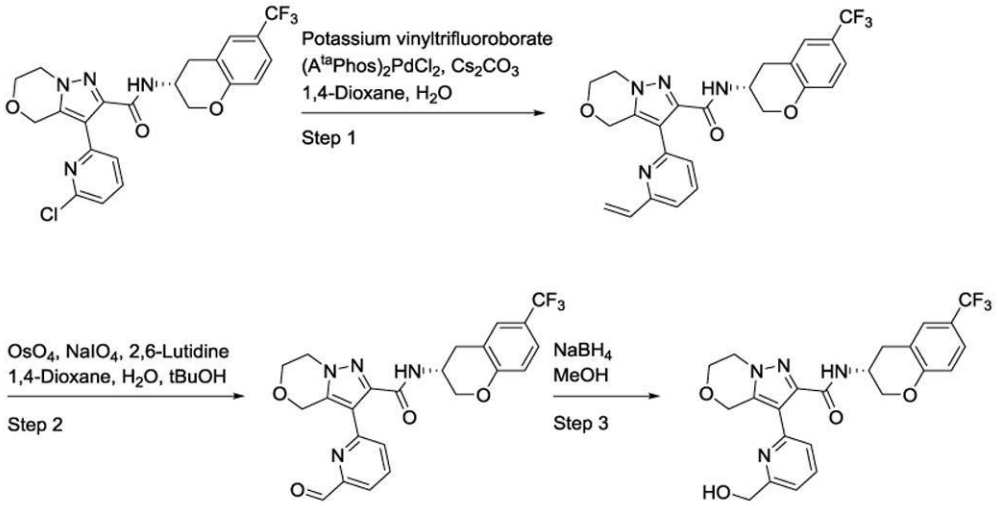
実施例５１８の化合物は、実施例２５９と同様の方法で合成した。

【１９４６】

実施例５１９の化合物は、実施例５１４の化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９４７】

【化４８７】



【１９４８】

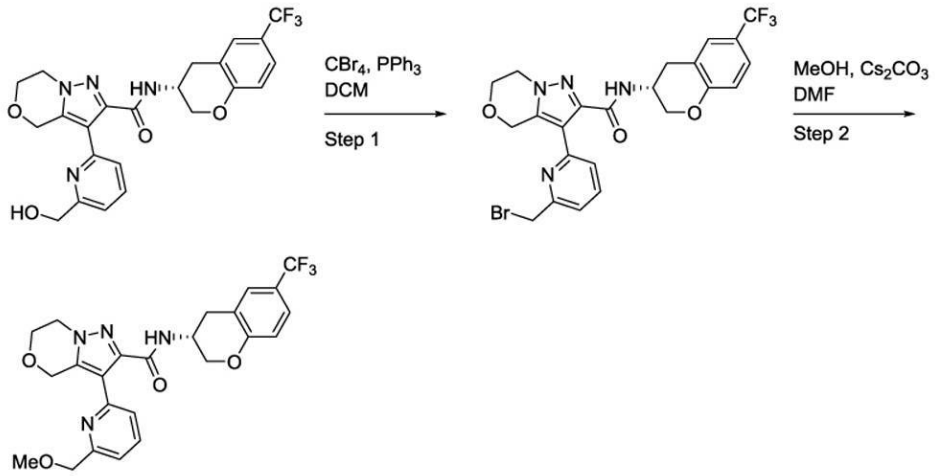
実施例５２０の化合物は、実施例５１９の化合物から、実施例１１４と同様の方法で合成した。

【１９４９】

実施例５２１の化合物は、実施例５１９の化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９５０】

【化４８８】

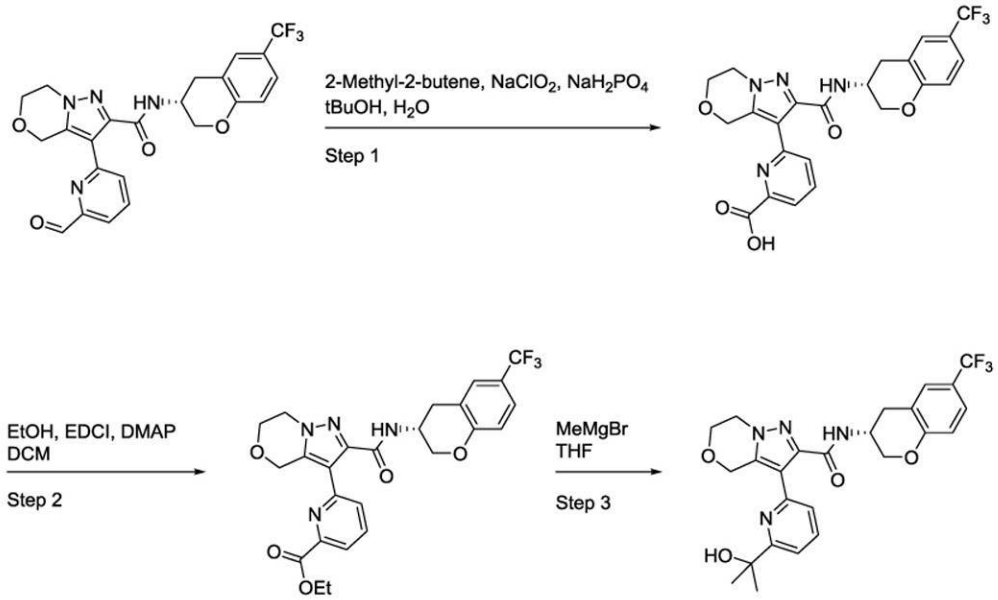


【１９５１】

実施例522の化合物は、実施例519の工程2で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９５２】

【化４８９】

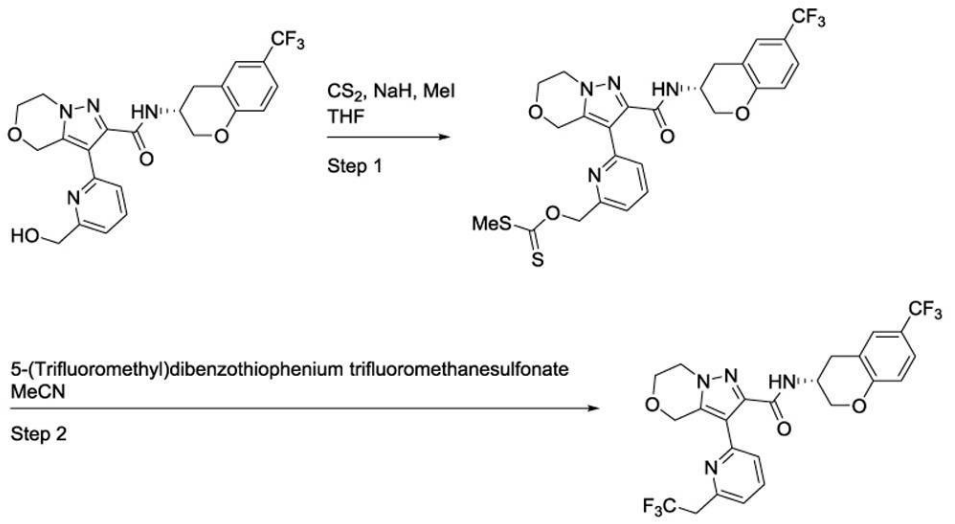


【１９５３】

実施例523の化合物は、実施例519の化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９５４】

【化４９０】

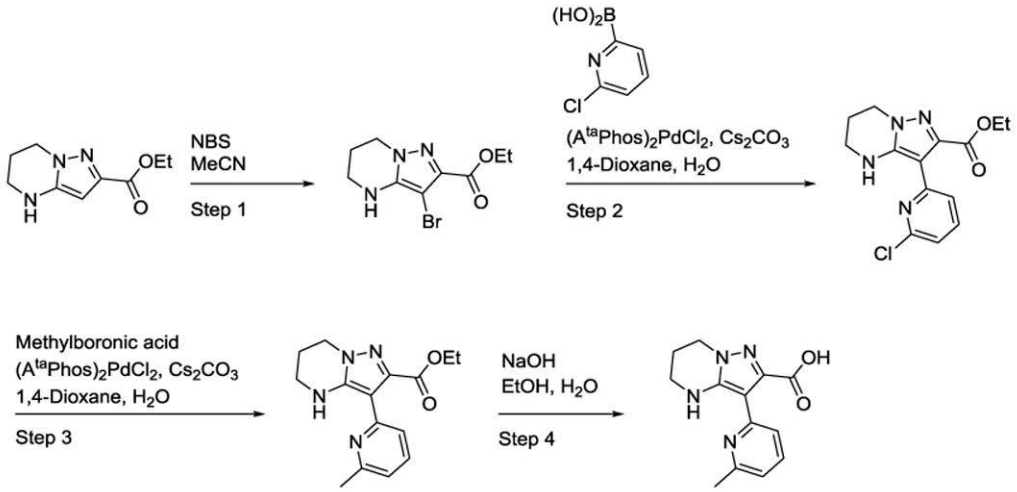


【１９５５】

参考例91の化合物(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸)は、下図のスキームにより、合成した。

【１９５６】

【化４９１】



【１９５７】

実施例524の化合物は、参考例91の化合物と参考例43の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【１９５８】

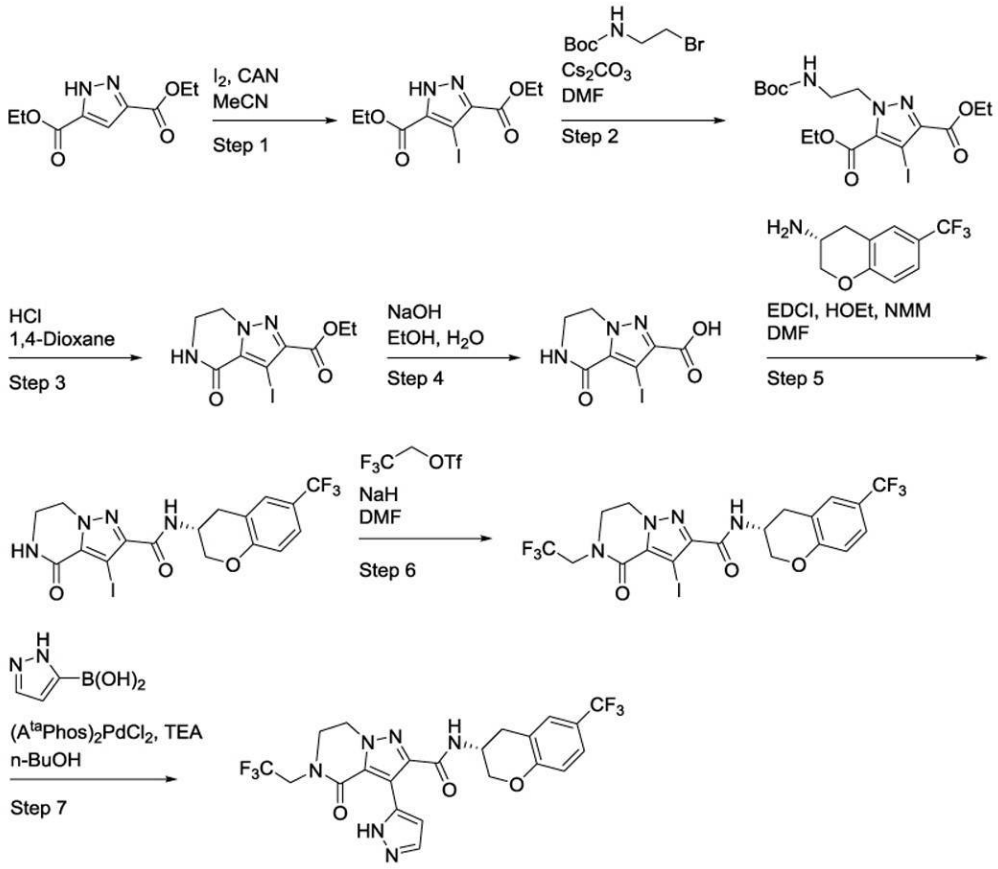
実施例525の化合物は、参考例91、参考例44及び実施例100の工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９５９】

実施例526の化合物は、下図のスキームにより、合成した。

【１９６０】

【化４９２】



【１９６１】

実施例527の化合物は、実施例519の工程2で合成した化合物から、参考例52の工程1と同様の方法で合成した。

【１９６２】

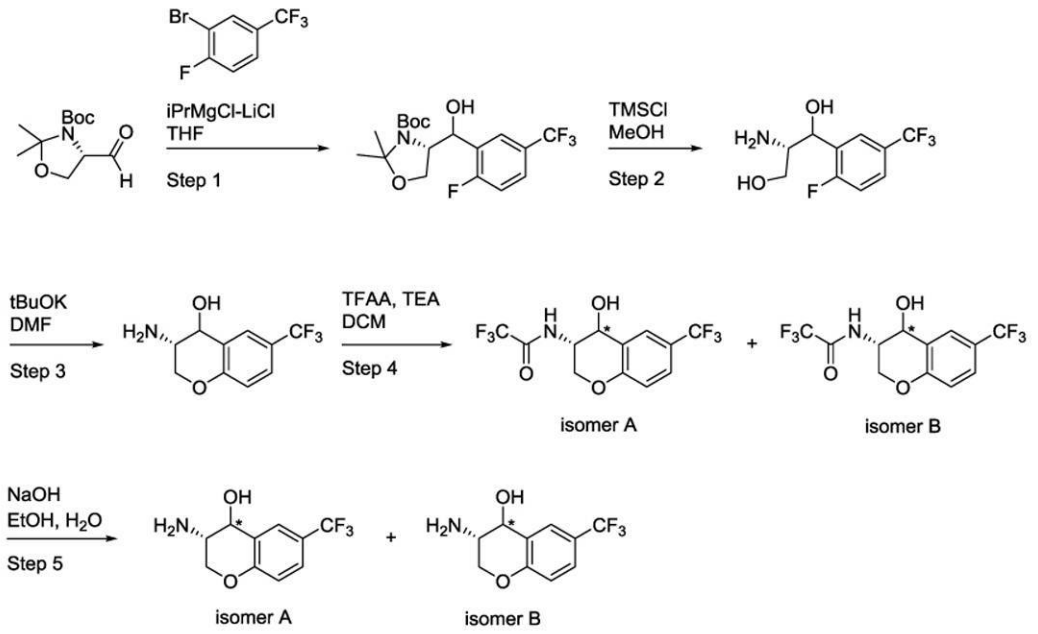
実施例528の化合物は、実施例259の工程1から3と実施例260に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９６３】

参考例92の化合物((3S)-3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)クロマン-4-オール(isomer A及び isomer B))は、下図のスキームにより、合成した。

【１９６４】

【化４９３】



【１９６５】

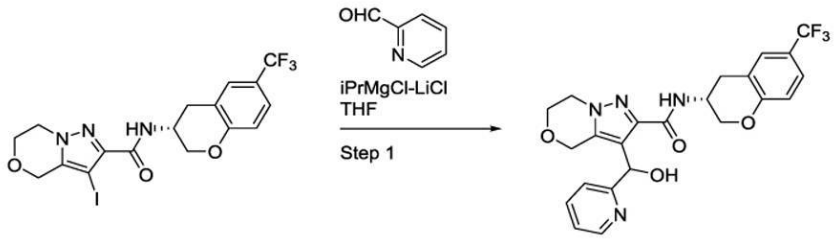
実施例529の化合物は、実施例259の工程1で合成した化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例259の工程2から工程4に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９６６】

実施例530の化合物は、実施例259の工程3で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９６７】

【化４９４】

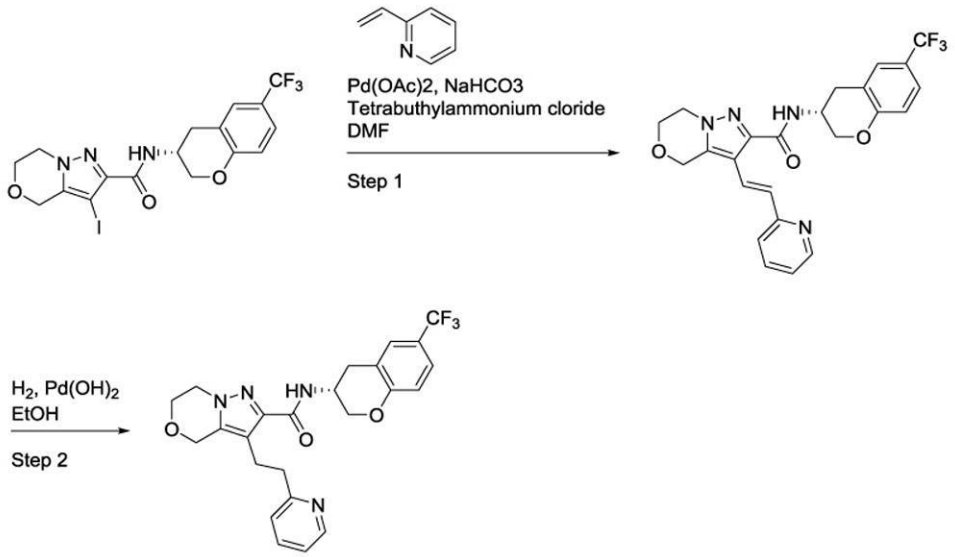


【１９６８】

実施例531の化合物は、実施例259の工程3で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９６９】

【化４９５】



【１９７０】

実施例532の化合物は、参考例34、実施例85及び参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９７１】

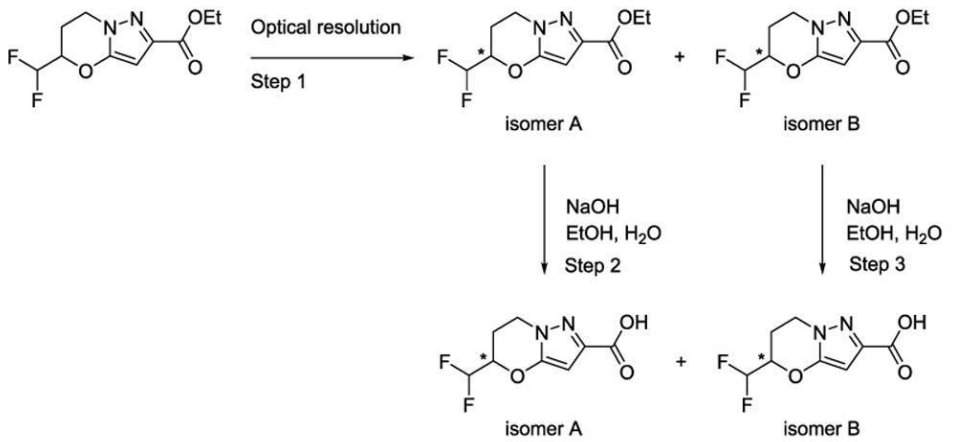
実施例533の化合物は、参考例34、実施例85及び参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９７２】

参考例93の化合物(5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸 (isomer A及びisomer B))は、実施例159の工程5で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９７３】

【化４９６】



【１９７４】

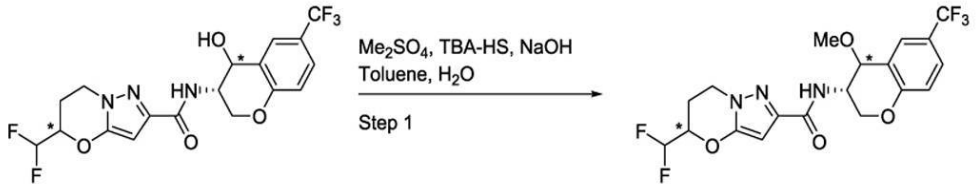
実施例534の化合物（isomer A及びisomer B）は、参考例93の化合物（isomer A）と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例85の工程6と同様の方法で合成した。

【１９７５】

実施例535の化合物は、実施例534化合物（isomer A）から、下図のスキームにより、合成した。

【１９７６】

【化４９７】



【１９７７】

実施例536の化合物は、実施例534の化合物（isomer A）から、実施例114と同様の方法で合成した。

【１９７８】

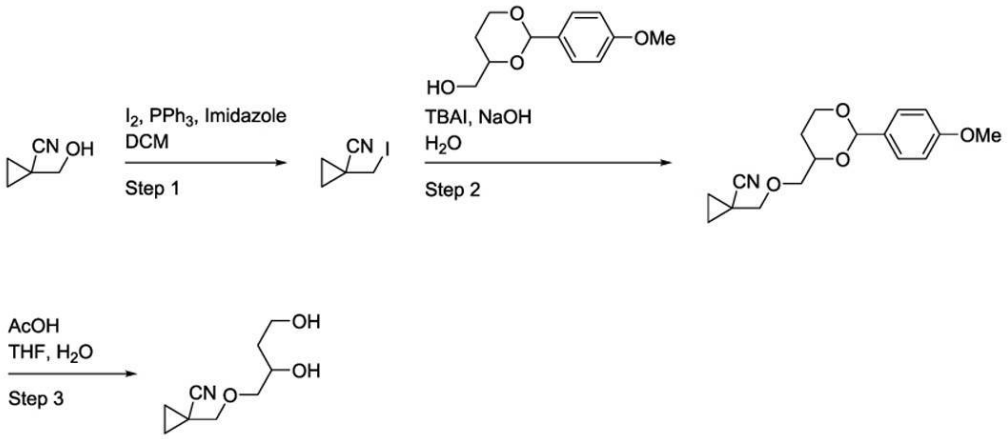
実施例537の化合物は、実施例70の工程7で合成した化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【１９７９】

参考例94の化合物(1-((2,4-ジヒドロキシブトキシ)メチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル)は、下図のスキームにより、合成した。

【１９８０】

【化４９８】



【１９８１】

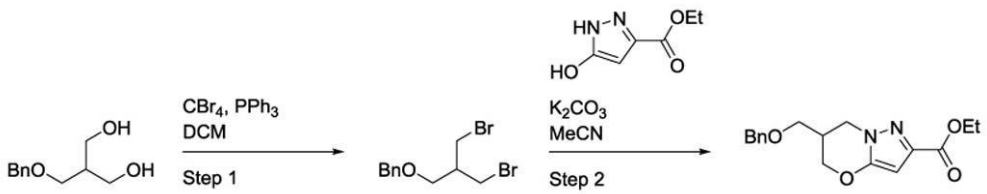
実施例538の化合物は、参考例94の化合物から、実施例85に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９８２】

参考例95の化合物(エチル 6-((ベンジルオキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレート)は、下図のスキームにより、合成した。

【１９８３】

【化４９９】



【１９８４】

実施例539の化合物は、参考例95の化合物から、実施例100と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９８５】

実施例540の化合物は、参考例34、実施例169及び参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９８６】

実施例541の化合物は、実施例449と参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９８７】

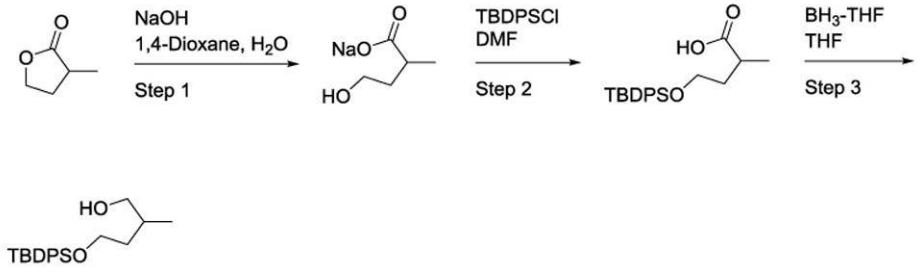
実施例542の化合物は、参考例37の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【１９８８】

参考例96の化合物(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-メチルブタン-1-オール)は、下図のスキームにより、合成した。

【１９８９】

【化５００】



【１９９０】

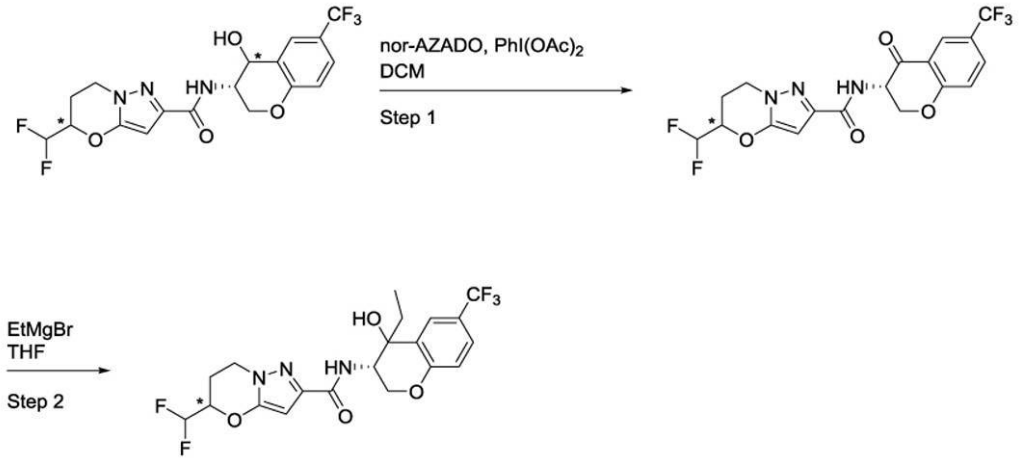
実施例543の化合物は、参考例96の化合物から、実施例85と参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【１９９１】

実施例544の化合物は、実施例534の化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９９２】

【化５０１】



【１９９３】

実施例545の化合物は、実施例543と同様の方法で合成した。

【１９９４】

実施例546の化合物は、実施例534の化合物（isomer A）から、参考例37の工程1と同様の方法で合成した。

【１９９５】

実施例547の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例540の化合物を分割して得た。

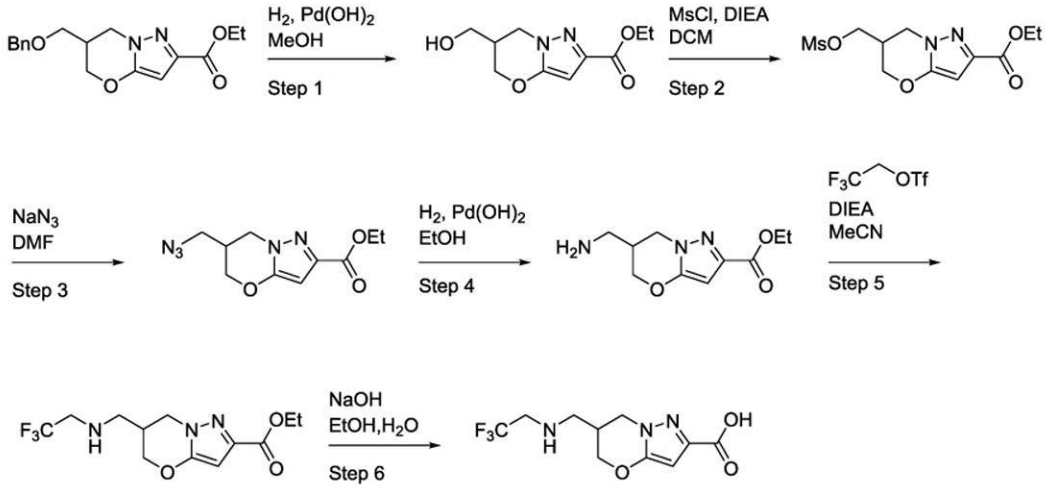
【１９９６】

参考例97の化合物(6-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピ

ラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸)は、参考例95の化合物から、下図のスキームにより、合成した。

【１９９７】

【化５０２】



【１９９８】

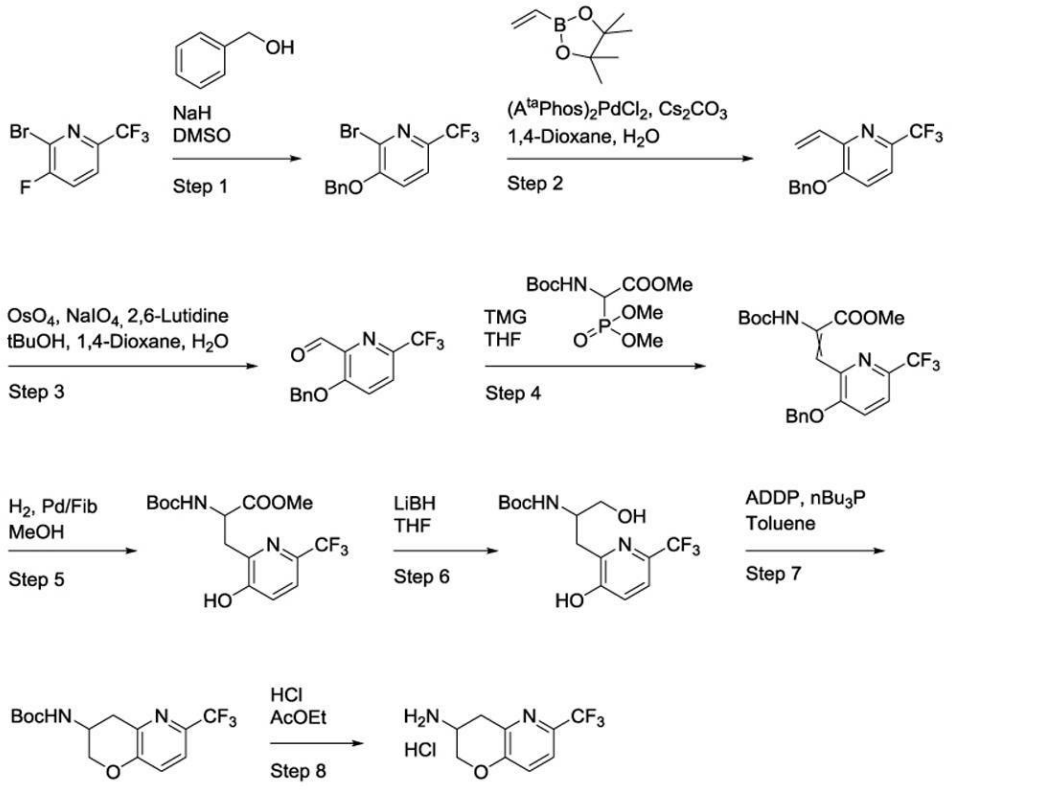
実施例548の化合物は、参考例95の化合物から、実施例85の工程6と同様の方法で合成した。

【１９９９】

参考例98の化合物(6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-3-アミン塩酸塩)は、下図のスキームにより、合成した。

【２０００】

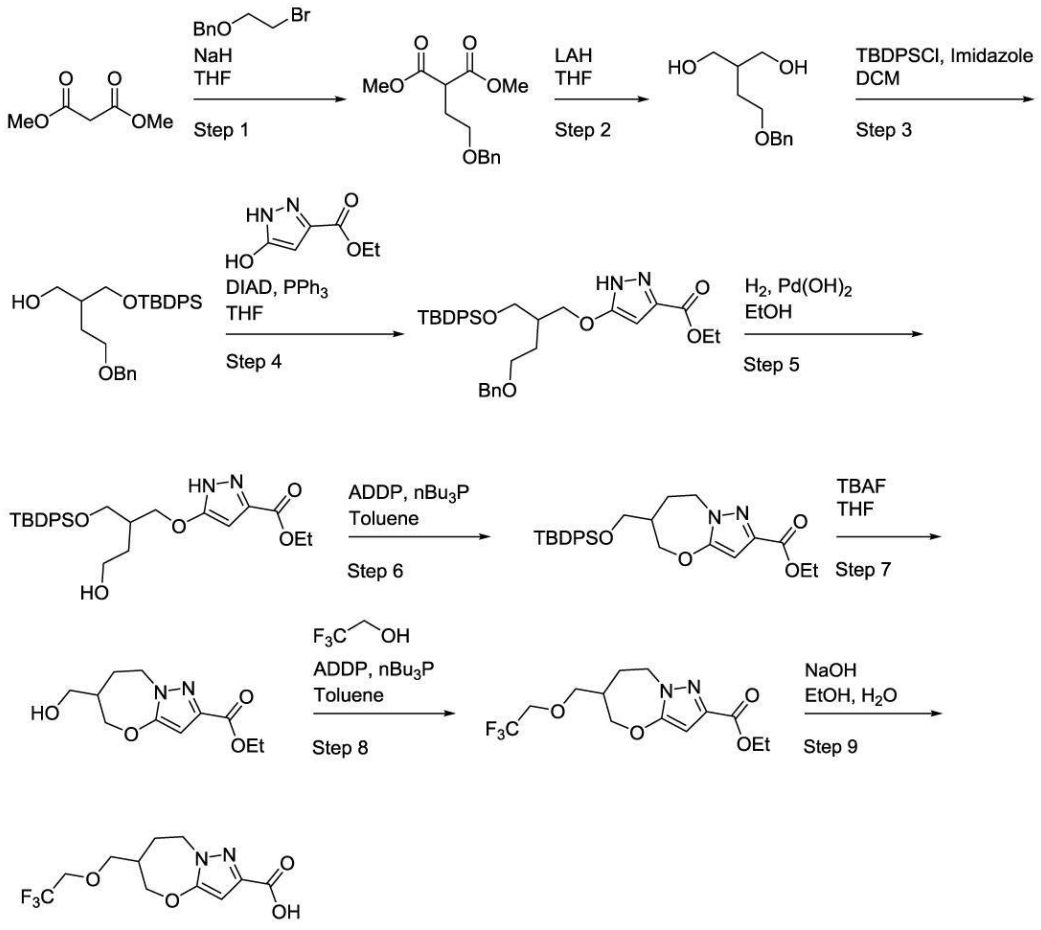
【化５０３】



【２００１】

実施例549の化合物は、実施例90と参考例98に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２００２】
実施例５５０の化合物は、実施例７０の工程７で合成した化合物と参考例９８の化合物から、実施例７０の工程８と同様の方法で合成した。
【２００３】
実施例５５１の化合物は、参考例９３の化合物（isomer　A）から、実施例８５の工程６と同様の方法で合成した。
【２００４】
実施例５５２の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例５３２の化合物を分割して得た。
【２００５】
実施例５５３の化合物は、実施例５３８と参考例４３に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２００６】
実施例５５４の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例５５３の化合物を分割して得た。
【２００７】
参考例９９の化合物(6-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゼピン-2-カルボン酸)は、下図のスキームにより、合成した。
【２００８】
【化５０４】



【２００９】
実施例５５５の化合物は、参考例９９の化合物から、実施例１００の工程３と同様の方法で合成した。
【２０１０】
実施例５５６の化合物は、参考例９９の化合物と参考例４３の化合物から、実施例１００の工程３と同様の方法で合成した。
【２０１１】
実施例５５７の化合物は、参考例９９の化合物と参考例４８の化合物から、実施例１００の工程３

と同様の方法で合成した。

【２０１２】

実施例558の化合物は、参考例33の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２０１３】

実施例559の化合物は、参考例33の化合物と参考例92の化合物（isomer B）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２０１４】

実施例560の化合物は、参考例50の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２０１５】

実施例561の化合物は、参考例36の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程7から工程8と同様の方法で合成した。

【２０１６】

実施例562の化合物は、参考例34の工程3から工程5、実施例169及び参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した化合物を分割して得た。

【２０１７】

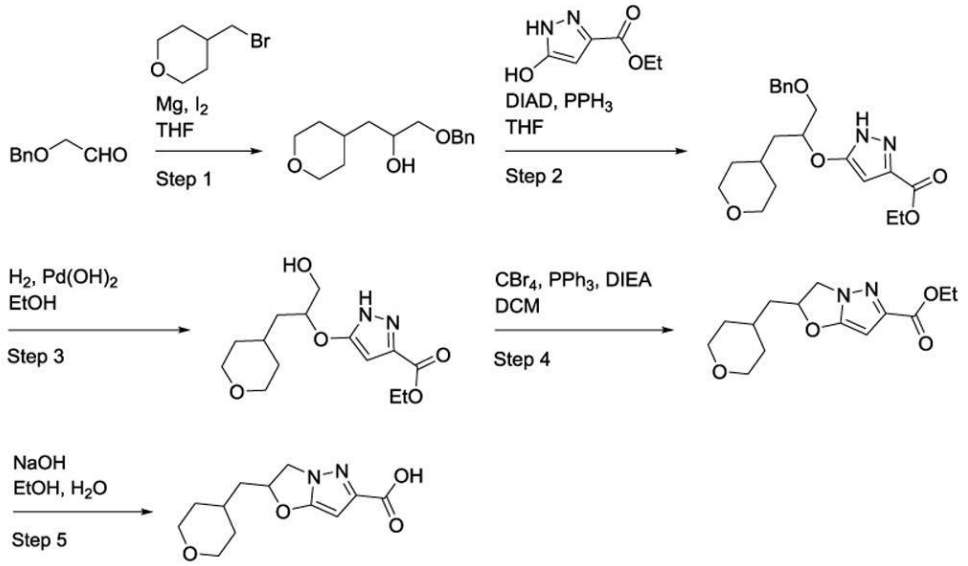
実施例563の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例538の化合物を分割して得た。

【２０１８】

参考例100の化合物(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボン酸)は、下図のスキームにより、合成した。

【２０１９】

【化５０５】



【２０２０】

実施例564の化合物は、参考例100の化合物と参考例48の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２０２１】

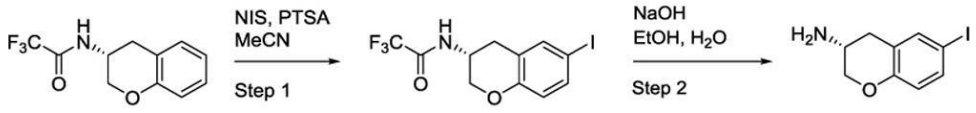
実施例565の化合物は、参考例100の化合物と参考例24の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２０２２】

参考例101の化合物((R)-6-ヨードクロマン-3-アミン)は、参考例1の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

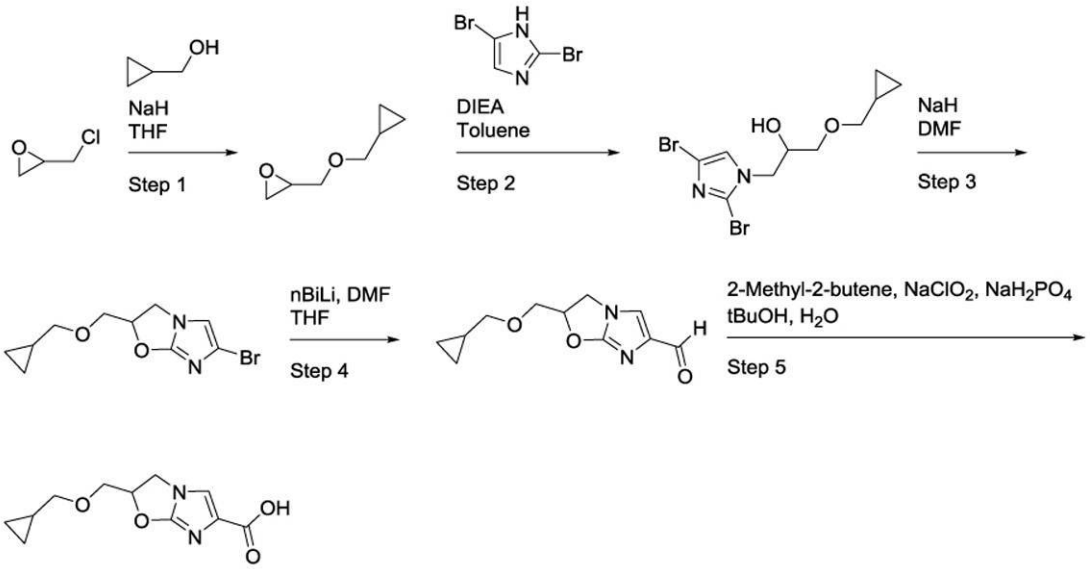
【２０２３】

【化５０６】



【２０２４】
実施例566の化合物は、参考例93の化合物（isomer A）と参考例101の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０２５】
実施例567の化合物は、参考例34、実施例85及び参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０２６】
実施例568の化合物は、実施例534の化合物（isomer B）から、実施例535と同様の方法で合成した。
【２０２７】
実施例569の化合物は、実施例187の工程3で合成した化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程8及び実施例535に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０２８】
実施例570の化合物は、参考例36の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程7から工程8及び実施例535に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０２９】
実施例571の化合物は、参考例33の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０３０】
実施例572の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例555の化合物を分割して得た。
【２０３１】
実施例573の化合物は、実施例70と同様の方法で合成した。
【２０３２】
実施例574の化合物は、参考例36の化合物と参考例4の化合物から、実施例85の工程5から工程6と同様の方法で合成した。
【２０３３】
実施例575の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例559の化合物を分割して得た。
【２０３４】
実施例576の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例560の化合物を分割して得た。
【２０３５】
実施例577の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例565の化合物を分割して得た。
【２０３６】
参考例102の化合物(2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-6-カルボン酸)は、下図のスキームにより、合成した。
【２０３７】

【化５０７】



【２０３８】

実施例578の化合物は、参考例102の化合物と参考例1の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２０３９】

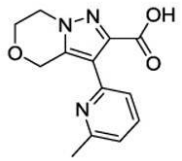
実施例579の化合物（isomer A及びisomer B）は、参考例93の化合物（isomer A）と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程8及び実施例114に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２０４０】

参考例103の化合物(下図で示す。)は、実施例259の工程1で合成した化合物から、参考例91と同様の方法で合成した。

【２０４１】

【化５０８】



【２０４２】

実施例580の化合物は、参考例103の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例100の工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２０４３】

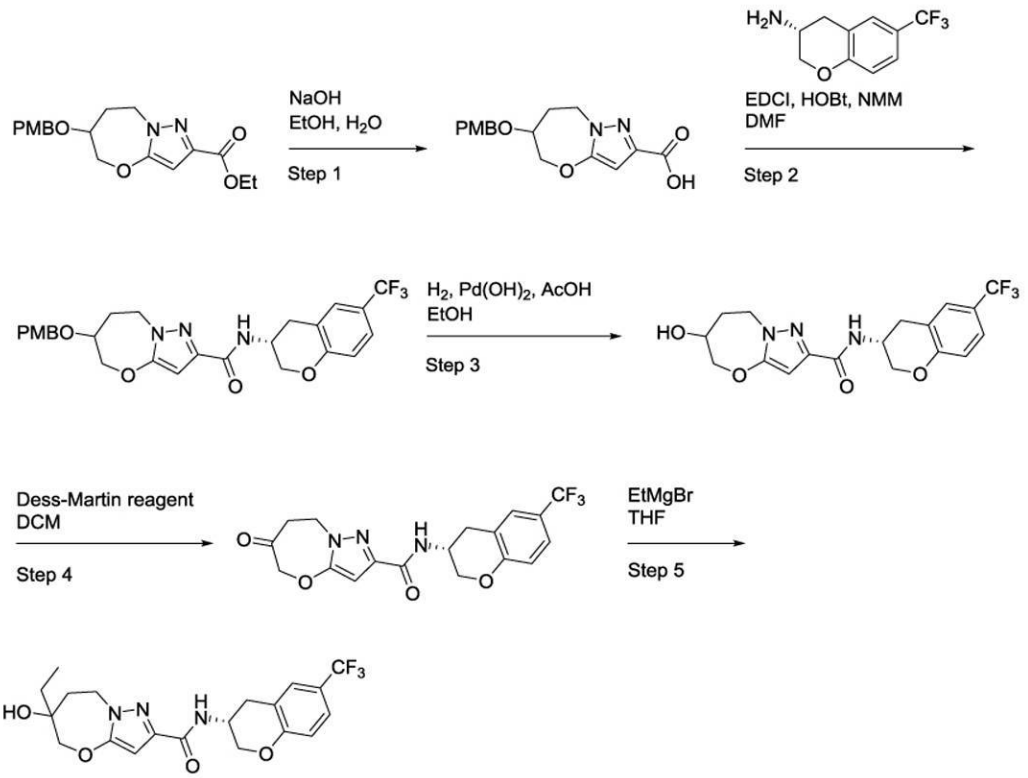
実施例581の化合物は、参考例90の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例100の工程3に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２０４４】

実施例582の化合物は、実施例252の工程8で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。

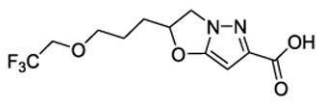
【２０４５】

【化５０９】

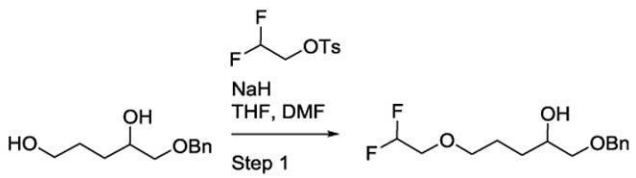


【２０４６】
実施例583の化合物は、参考例34の工程3から工程5、実施例85及び参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０４７】
実施例584の化合物は、参考例34の工程3から工程5、実施例85及び参考例1に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０４８】
実施例585の化合物は、参考例34の工程3から工程5、実施例85及び参考例24に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０４９】
実施例586の化合物は、参考例34の工程3から工程5、実施例85及び参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０５０】
実施例587の化合物は、参考例92の化合物（isomer A）を用いて、実施例199に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０５１】
実施例588の化合物は、参考例55の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０５２】
実施例589の化合物は、参考例55の化合物と参考例92の化合物（isomer B）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０５３】
実施例590の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例564の化合物を分割して得た。
【２０５４】
参考例104の化合物(下図で示す。)は、実施例245の工程7で合成した化合物から、実施例114及び実施例70の工程7に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０５５】

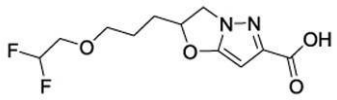
【化５１０】



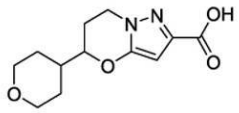
【２０５６】
実施例591の化合物は、参考例104の化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０５７】
実施例592の化合物は、参考例104の化合物と参考例92の化合物（isomer B）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０５８】
実施例593の化合物は、参考例92の化合物（isomer A）から、実施例268と同様の方法で合成した。
【２０５９】
実施例594の化合物は、参考例92の化合物（isomer A）から、実施例268と実施例261に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０６０】
実施例595の化合物は、実施例201の工程6で合成した化合物と参考例92の化合物（isomer A）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０６１】
実施例596の化合物は、実施例201の工程6で合成した化合物と参考例92の化合物（isomer B）から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２０６２】
実施例597の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例569の化合物を分割して得た。
【２０６３】
実施例598の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例570の化合物を分割して得た。
【２０６４】
実施例599の化合物は、参考例92の化合物（isomer B）を用いて、実施例90と同様の方法で合成した。
【２０６５】
実施例600の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例588の化合物を分割して得た。
【２０６６】
実施例601の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例557の化合物を分割して得た。
【２０６７】
実施例602の化合物（isomer A及びisomer B）は、参考例99の化合物と参考例44の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した化合物を、分割して得た。
【２０６８】
実施例603の化合物（isomer A及びisomer B）は、実施例591の化合物を分割して得た。
【２０６９】
参考例105の化合物は、実施例245の工程2で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【２０７０】
【化５１１】



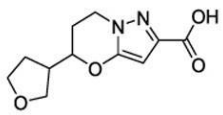
【２０７１】
参考例106の化合物（下図で示す）は、参考例105の化合物から、実施例245の工程5から工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２０７２】
【化５１２】



【２０７３】
実施例604の化合物(isomer A及びisomer B)は、参考例106の化合物と参考例24の化合物を用いて、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した化合物を、分割して得た
【２０７４】
実施例605の化合物は、参考例100の化合物と参考例44の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０７５】
参考例107の化合物（下図で示す）は、参考例34の工程3から工程5、実施例85の工程1から工程5に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０７６】
【化５１３】



【２０７７】
実施例606の化合物は、参考例107の化合物と参考例44の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２０７８】
実施例607の化合物は、参考例106の化合物と参考例92の化合物(isomer A)を用いて、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２０７９】
実施例608の化合物(isomer A及びisomer B)は、実施例607の化合物を分割して得た。
【２０８０】
実施例609の化合物は、参考例106の化合物と参考例92の化合物(isomer B)を用いて、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２０８１】
実施例610の化合物(isomer A及びisomer B)は、実施例609の化合物を分割して得た。
【２０８２】
参考例108の化合物（下図で示す）は、参考例107の化合物と同様の方法で合成した。
【２０８３】
【化５１４】



【２０８４】
実施例611の化合物は、参考例108の化合物と参考例1の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２０８５】

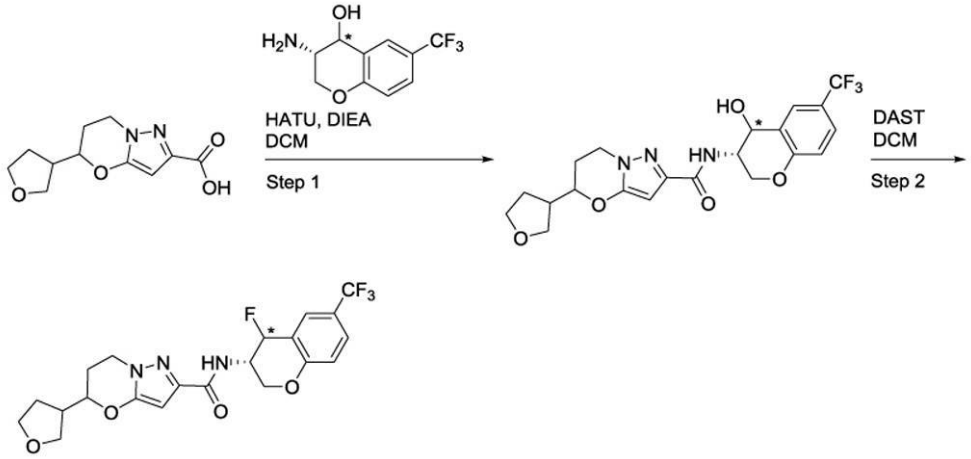
実施例612の化合物は、参考例108の化合物と参考例43の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２０８６】

実施例613の化合物は、参考例108の化合物と参考例92の化合物(isomer A)から、下図のスキームにより、合成した。

【２０８７】

【化５１５】



【２０８８】

実施例614の化合物は、参考例108の化合物と参考例92の化合物(isomer B)から、実施例613と同様の方法で合成した。

【２０８９】

実施例615の化合物(isomer A及びisomer B)は、実施例606の化合物を分割して得た。

【２０９０】

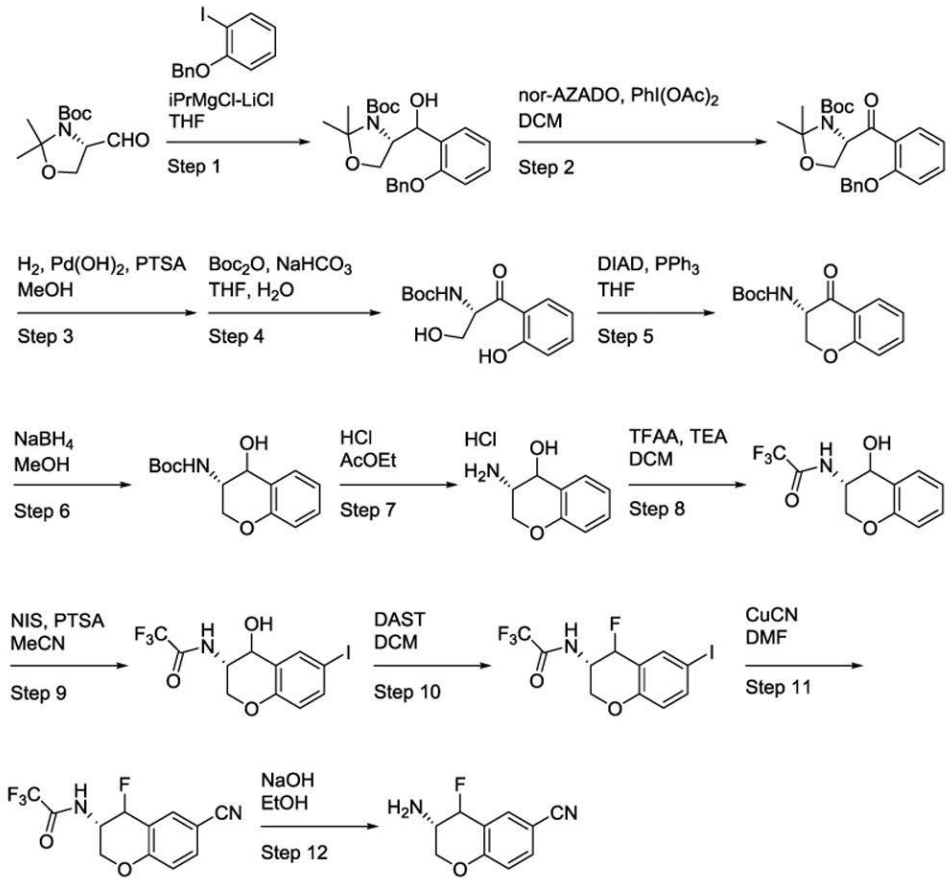
実施例616の化合物(isomer A及びisomer B)は、実施例592の化合物を分割して得た。

【２０９１】

参考例109の化合物((3S)-3-アミノ-4-フルオロクロマン-6-カルボニトリル)は、下図のスキームにより、合成した。

【２０９２】

【化５１６】



【２０９３】

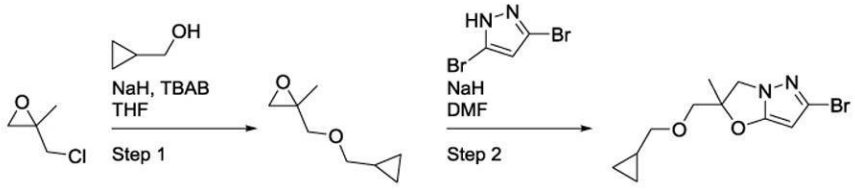
実施例617の化合物(isomer A、isomer B、isomer C及びisomer D)は、参考例33の化合物と参考例109の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した化合物を、分割して得た。

【２０９４】

参考例110の化合物(6-ブロモ-2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール)は、下図のスキームにより、合成した。

【２０９５】

【化５１７】

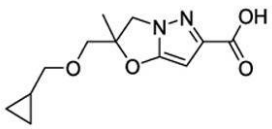


【２０９６】

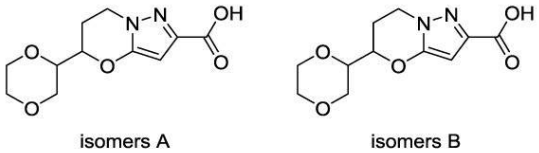
参考例111の化合物(下図で示す。)は、参考例110の化合物から、参考例79の工程8から工程10に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２０９７】

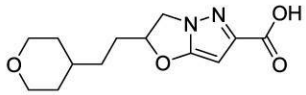
【化５１８】



【２０９８】
実施例618の化合物は、参考例111の化合物と参考例24の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２０９９】
実施例619の化合物は、参考例111の化合物と参考例48の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２１００】
参考例112の化合物（下図で示す。）は、参考例34の工程3から工程5、実施例85の工程1から工程5に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２１０１】
【化５１９】

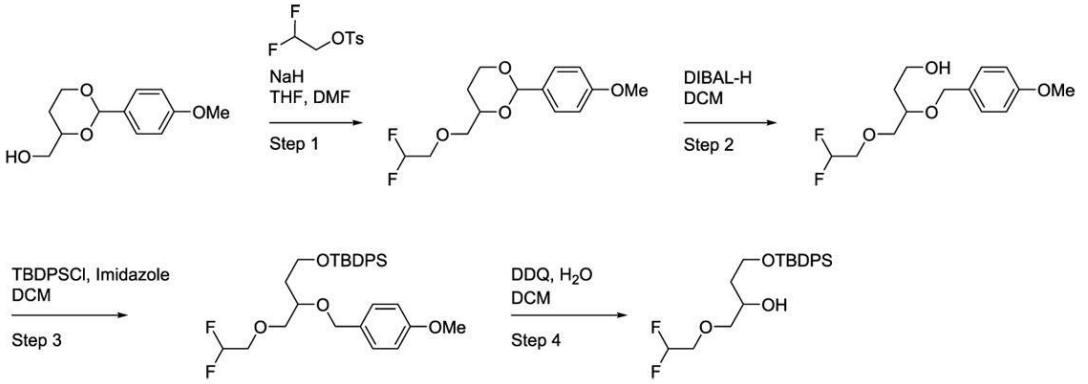


【２１０２】
実施例620の化合物は、参考例112の化合物(isomers A)と参考例43の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２１０３】
実施例621の化合物は、実施例588の化合物から、実施例535と同様の方法で合成した。
【２１０４】
実施例622の化合物(isomer A及びisomer B)は、実施例605の化合物を分割して得た。
【２１０５】
参考例113の化合物（下図で示す。）は、参考例100に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２１０６】
【化５２０】



【２１０７】
実施例623の化合物は、参考例113の化合物と参考例24の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。
【２１０８】
参考例114の化合物(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-1-(2,2-ジフルオロエトキシ)ブタン-2-オール)は、下図のスキームにより、合成した。
【２１０９】

【化５２１】

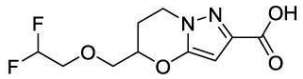


【２１１０】

参考例115の化合物(下図で示す)は、参考例114の化合物から、実施例85の工程2から工程5に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１１１】

【化５２２】



【２１１２】

実施例624の化合物は、参考例115の化合物と参考例92の化合物(isomer B)から、実施例70の工程8と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１１３】

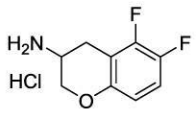
実施例625の化合物は、参考例70の化合物と参考例92の化合物(isomer A)から、実施例70の工程7から工程8と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１１４】

参考例116の化合物(下図で示す)は、参考例4と同様の方法で合成した。

【２１１５】

【化５２３】



【２１１６】

実施例626の化合物は、実施例169の工程5で合成した化合物と参考例116の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１１７】

実施例627の化合物は、参考例36の化合物と参考例116の化合物から、実施例70の工程7から工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１１８】

実施例628の化合物は、参考例104の化合物と参考例116の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１１９】

実施例629の化合物は、参考例55の化合物と参考例116の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１２０】

実施例630の化合物は、参考例108の化合物と参考例44の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１２１】

実施例631の化合物は、参考例112の化合物(isomers A)と参考例44の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１２２】

実施例632の化合物は、参考例89の化合物から、実施例85の工程2から工程6と参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１２３】

実施例633の化合物は、参考例89の化合物から、実施例85の工程2から工程6と参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１２４】

実施例634の化合物は、参考例99の化合物と参考例92の化合物(isomer A)から、実施例70の工程8と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１２５】

実施例635の化合物は、参考例115の化合物と参考例44の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１２６】

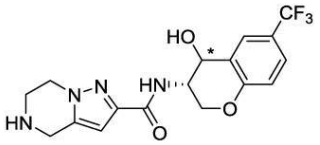
実施例636の化合物(isomer A及びisomer B)は、実施例595の化合物を分割して得た。

【２１２７】

参考例117の化合物(下図で示す。)は、参考例92の化合物(isomer A)を用いて、実施例268の工程1から工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１２８】

【化５２４】



【２１２９】

実施例637の化合物は、参考例117の化合物から、実施例261の工程1と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１３０】

実施例638の化合物は、参考例112の化合物(isomers B)と参考例44の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１３１】

実施例639の化合物は、実施例201の工程6で合成した化合物と参考例116の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１３２】

実施例640の化合物は、参考例106の化合物と参考例116の化合物から、実施例70の工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１３３】

実施例641の化合物(isomer A及びisomer B)は、実施例587の化合物を分割して得た。

【２１３４】

実施例642の化合物は、参考例117の化合物から、参考例69と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１３５】

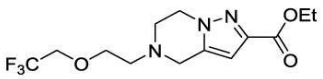
実施例643の化合物は、参考例117の化合物から、参考例637と同様の方法で合成した。

【２１３６】

参考例118の化合物(下図で示す。)は、実施例267の工程1と同様の方法で合成した。

【２１３７】

【化５２５】



【２１３８】

実施例644の化合物は、参考例118の化合物と参考例43の化合物から、実施例70の工程7から工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１３９】

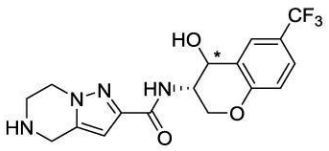
実施例645の化合物は、参考例118の化合物と参考例92の化合物(isomer B)から、実施例100の工程2から工程3と実施例613の工程2に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１４０】

参考例119の化合物(下図で示す。)は、参考例92の化合物(isomer B)を用いて、実施例268の工程1から工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１４１】

【化５２６】



【２１４２】

実施例646の化合物は、参考例119の化合物から、参考例69と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１４３】

実施例647の化合物は、参考例119の化合物から、実施例261の工程1と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１４４】

実施例648の化合物は、実施例169の工程5で合成した化合物と参考例109の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２１４５】

実施例649の化合物は、参考例89の化合物から、実施例85の工程2から工程6と参考例109に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１４６】

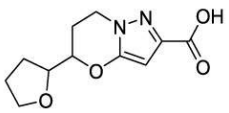
実施例650の化合物は、実施例201の工程6で合成した化合物と参考例109の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２１４７】

参考例120の化合物(下図で示す。)は、参考例107の化合物と同様の方法で合成した。

【２１４８】

【化５２７】



【２１４９】

実施例651の化合物は、参考例120の化合物と参考例44の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

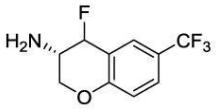
【２１５０】

実施例652の化合物は、参考例117の化合物から、参考例69と同様の方法で合成した。

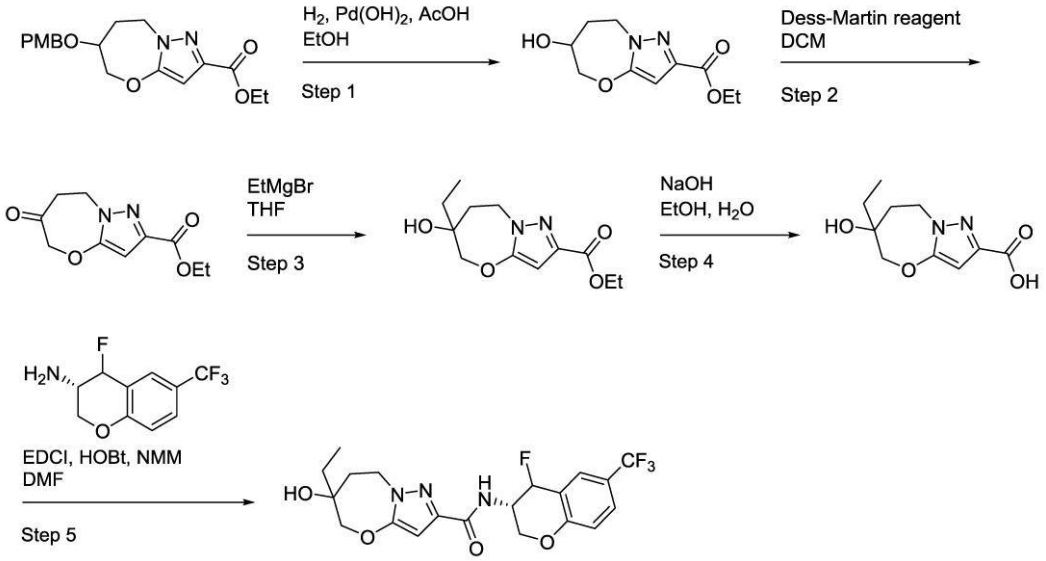
【２１５１】

実施例653の化合物は、実施例268と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１５２】
実施例654の化合物は、実施例652の化合物から、実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２１５３】
実施例655の化合物は、参考例82、実施例159及び参考例44に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２１５４】
参考例121の化合物(下図で示す。)は、参考例92の工程3で合成した化合物から、参考例1の工程1及び工程3と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２１５５】
【化５２８】

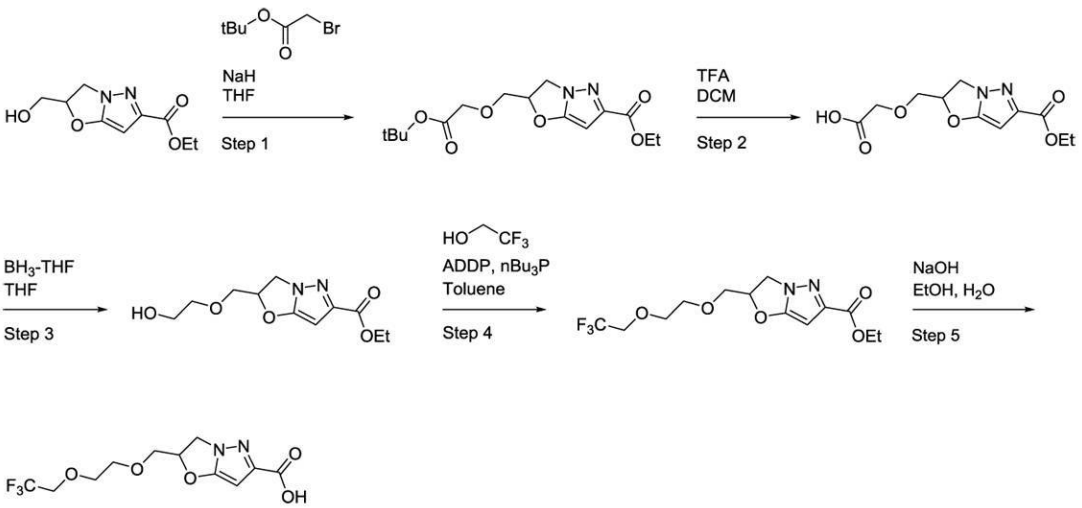


【２１５６】
実施例656の化合物は、実施例252の工程8で合成した化合物と参考例121の化合物を用いて、下図のスキームにより、合成した。
【２１５７】
【化５２９】



【２１５８】
参考例122の化合物(2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-カルボン酸)は、実施例187の工程1で合成した化合物から、下図のスキームにより、合成した。
【２１５９】

【化５３０】



【２１６０】

実施例657の化合物は、参考例122の化合物と参考例43の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【２１６１】

実施例658の化合物は、参考例122の化合物と参考例1の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【２１６２】

実施例659の化合物は、参考例122の化合物と参考例24の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【２１６３】

実施例660の化合物は、参考例122の化合物と参考例92の化合物(isomer A)から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【２１６４】

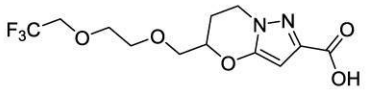
実施例661の化合物は、参考例122の化合物と参考例44の化合物から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【２１６５】

参考例123の化合物(下図で示す。)は、実施例100の工程1で合成した化合物から、参考例122と同様の方法で合成した。

【２１６６】

【化５３１】



【２１６７】

実施例662の化合物は、参考例123の化合物と参考例1の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２１６８】

実施例663の化合物は、参考例123の化合物と参考例43の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２１６９】

実施例664の化合物は、参考例123の化合物と参考例24の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２１７０】

実施例665の化合物は、参考例123の化合物と参考例92の化合物(isomer B)から、実施

例70の工程8と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１７１】

実施例666の化合物は、実施例268と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１７２】

実施例667の化合物は、参考例118の化合物と参考例44の化合物から、実施例70の工程7から工程8に記載の方法と同様の方法で合成した。

【２１７３】

実施例668の化合物は、参考例120の化合物と参考例48の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。

【２１７４】

実施例669の化合物は、実施例268と参考例43に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１７５】

実施例670の化合物は、参考例119の化合物から、実施例261の工程1と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１７６】

実施例671の化合物は、参考例119の化合物から、参考例69と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１７７】

実施例672の化合物は、参考例119の化合物から、参考例69と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１７８】

実施例673の化合物は、参考例119の化合物から、参考例69と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１７９】

実施例674の化合物は、参考例82、実施例159及び参考例48に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１８０】

実施例675の化合物は、参考例122の化合物と参考例92の化合物(isomer B)から、実施例100の工程3と同様の方法で合成した。

【２１８１】

実施例676の化合物は、実施例660の化合物から、実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１８２】

実施例677の化合物は、参考例117の化合物から、参考例69と同様の方法で合成した。

【２１８３】

実施例678の化合物は、参考例117と実施例119の化合物から、参考例69と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１８４】

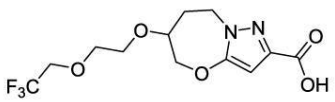
実施例679の化合物は、実施例254の工程6で合成した化合物と参考例92の化合物(isomer B)から、実施例70の工程8と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。

【２１８５】

参考例124の化合物(下図で示す。)は、実施例252の工程8で合成した化合物から、参考例122と同様の方法で合成した。

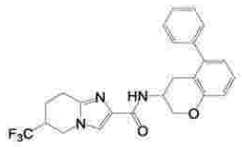
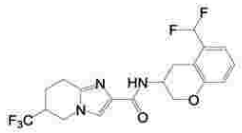
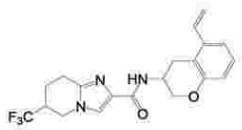
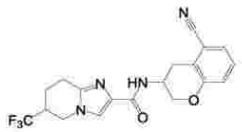
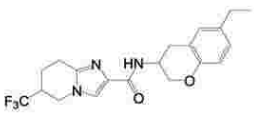
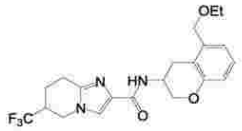
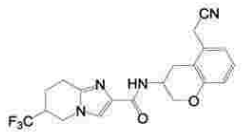
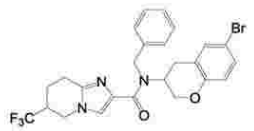
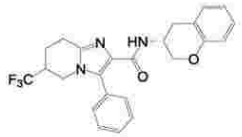
【２１８６】

【化５３２】



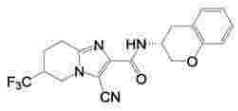
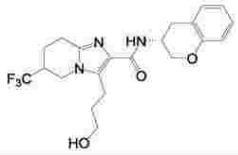
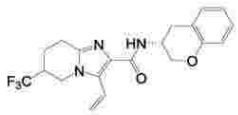
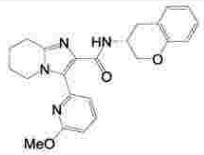
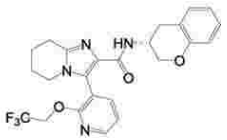
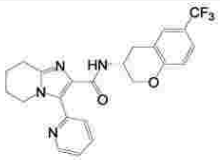
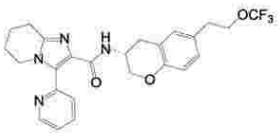
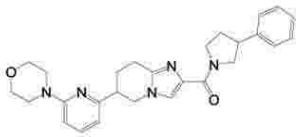
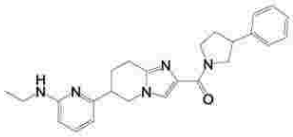
【２１８７】
実施例680化合物は、参考例124の化合物と参考例43の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２１８８】
実施例681の化合物は、参考例124の化合物と参考例92の化合物(isomer A)から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２１８９】
実施例682の化合物は、参考例124の化合物と参考例1の化合物から、実施例70の工程8と同様の方法で合成した。
【２１９０】
実施例683の化合物は、参考例99の化合物と参考例92の化合物(isomer A)から、実施例100の工程3と実施例613の工程2に記載の方法と、同様の方法で合成した。
【２１９１】
　下表に、実施例291～実施例683で合成した化合物の化学構造式と機器分析データを示す。
【２１９２】

【表４２】

実施例	構造式	NMR	MS
291		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.94 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.65-2.85 (3H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.07-4.30 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=1.2, 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.27-7.42 (6H, m).	ESI-MS m/z: 442 [M+H]+
292		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.27 (1H, m), 4.00 (1H. t. J=12.4 Hz), 4.14 (1H, m), 4.24-4.31 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.64 (1H, t, J=55.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.19-7.21 (2H, m), 7.47 (1H, s).	ESI-MS m/z: 416 [M+H]+
293		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.94 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.82 (3H, m), 3.05 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J=5.8, 16.9 Hz), 3.99 (1H, t, J=11.6 Hz), 4.15 (2H, m), 4.28 (1H, dd, J=5.7, 12.5 Hz), 4.66 (1H, m), 5.30 (1H, dd, J=1.2, 11.0 Hz), 5.63 (1H, dd, J=1.3, 17.4 Hz), 6.79 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 392 [M+H]+
294		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.96 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.74-3.08 (4H, m), 3.26 (1H, m), 3.96(1H, m), 4.11-4.31 (3H, m), 4.66 (1H, m), 6.86-7.27 (4H, m), 7.47 (1H, m).	ESI-MS m/z: 391 [M+H]+
295		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.94 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.55 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.74-2.86 (3H, m), 3.05 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.87 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.1, 8.3 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (1H, s).	ESI-MS m/z: 394 [M+H]+
296		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.95 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.79-2.87 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=5.7, 16.9 Hz), 3.53 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.99 (1H, t, J=11.8 Hz), 4.11 (1H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.65 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.95 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.11 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, m), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 424 [M+H]+
297		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95 (1H, m,), 2.34 (1H, m), 2.75-2.85 (3H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.00 (1H, t, J=10.9 Hz), 4.13-4.30 (3H, m), 4.68 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (1H, s).	ESI-MS m/z: 405 [M+H]+
298		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.93 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.75-4.71 (11H, m), 5.26 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.22-7.32 (5H, m), 7.48 (1H, s).	ESI-MS m/z: 534 [M+H]+
299		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.95 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.80-2.91 (2H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 3.70 (1H, t, J=11.8 Hz), 3.91 (1H, dd, J=4.2, 13.0 Hz), 4.08-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.03 (1H, t, J=6.1 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39-7.50 (5H, m).	ESI-MS m/z: 442 [M+H]+

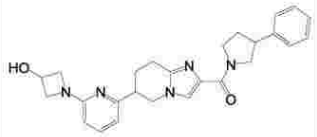
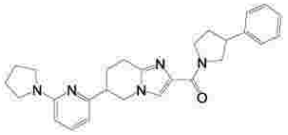
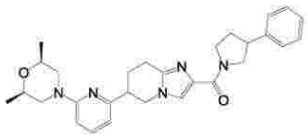
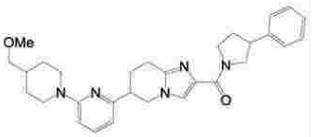
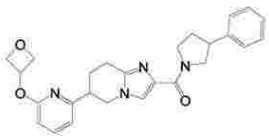
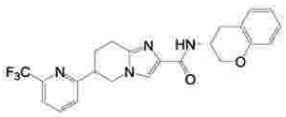
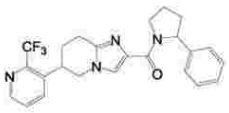
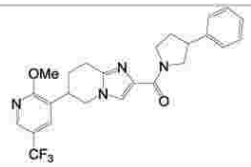
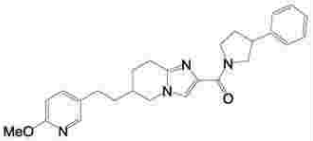
【２１９３】

【表４３】

実施例	構造式	NMR	MS
300		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J = 4.9, 16.3 Hz), 3.06 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.20-4.32 (3H, m), 4.63 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.47 (1H, s).	ESI-MS m/z: 391 [M+H]+
301		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.74-1.78 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 4.6, 16.5 Hz), 2.99-3.11 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 3.76 (1H, m), 4.11-4.23 (3H, m), 4.59 (1H, m), 4.75 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz).	ESI-MS m/z: 424 [M+H]+
302		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.71-2.90 (3H, m), 3.07 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.91 (1H, t, J = 11.6 Hz), 4.15 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J = 5.4, 12.5 Hz), 4.59 (1H, m), 5.53 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.72 (1H, d, J = 18.4 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, m), 7.30-7.38 (2H, m).	ESI-MS m/z: 392 [M+H]+
303		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.93-1.94 (4H, m), 2.84-2.89 (3H, m), 3.15 (1H, dd, J = 5.5, 16.5 Hz), 3.91 (3H, s), 4.04-4.05 (2H, m), 4.11 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.55 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J = 0.8, 8.2 Hz), 6.85-6.89 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 1.0, 7.4 Hz), 7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 0.8, 7.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.4, 8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 405 [M+H]+
304		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.82-1.95 (4H, m), 2.79-2.96 (3H, m), 3.13 (1H, dt, J = 5.4, 16.9 Hz), 3.51 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.03-4.22 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.04 (1H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, m), 8.22 (1H, dt, J = 1.6, 5.0 Hz).	ESI-MS m/z: 472 [M+H]+
305		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94 (4H, m), 2.89-2.93 (3H, m), 3.16 (1H, m), 4.02 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.56 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.38 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.78 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.1 Hz).	ESI-MS m/z: 443 [M+H]+
306		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.93 (3H, m), 2.81-2.92 (5H, m), 3.12 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 4.01-4.21 (7H, m), 4.54 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.88 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.8 Hz).	ESI-MS m/z: 487 [M+H]+
307		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.01-4.64 (22H, m), 6.51-6.61 (2H, m), 7.23-7.35 (5H, m), 7.46-7.51 (2H, m).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
308		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22-1.28 (3H, m,), 2.01-4.61 (17H, m), 6.26 (1H, dd, J=3.6, 8.3 Hz), 6.48 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.24-7.51 (7H, m).	ESI-MS m/z: 416 [M+H]+

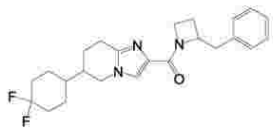
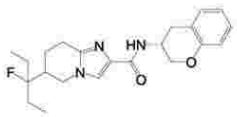
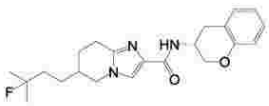
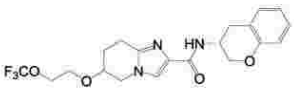
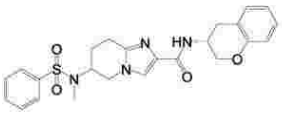
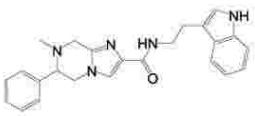
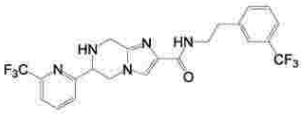
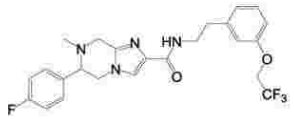
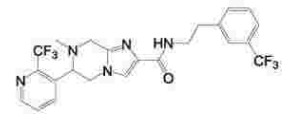
【２１９４】

【表４４】

実施例	構造式	NMR	MS
309		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.98-4.76 (20H, m), 6.20 (1H, dd, J=3.7, 8.4 Hz), 6.52 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.26 (7H, s).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
310		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.97-2.04 (6H, m), 2.16-2.39 (3H, m), 2.81-3.07 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.40-3.41 (4H, m), 3.69 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.99-4.64 (4H, m), 6.23 (1H, dd, J=3.9, 8.3 Hz), 6.43 (1H, t, J=6.7 Hz), 7.22-7.41 (6H, m), 7.49 (1H, d, J=13.2 Hz).	ESI-MS m/z: 442 [M+H]+
311		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (6H, d, J=6.16 Hz), 2.01-4.64 (20H, m), 6.51 (1H, dd, J=3.5, 8.5 Hz), 6.56 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 7.43-7.53 (2H, m).	ESI-MS m/z: 486 [M+H]+
312		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14-4.62 (28H, m), 6.49 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.54 (1H, dd, J=3.6, 8.5 Hz), 7.227.35 (5H, m), 7.41 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=13.4 Hz).	ESI-MS m/z: 486 [M+H]+
313		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.05-5.54 (19H, m), 6.70 (1H, m), 6.84 (1H, m), 7.24-7.33 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=14.4 Hz), 7.58 (1H, m).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
314		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.20-2.36 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J=5.7, 16.5 Hz), 3.46 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=5.5, 10.8 Hz), 4.25 (1H, dd, J=1.9, 10.7 Hz), 4.34 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.63 (1H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.22 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.86 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 443 [M+H]+
315		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.85-2.34 (6H, m), 2.74-3.14 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.13-4.35 (4H, m), 5.37 (0.6H, m), 6.15 (0.4H, m), 7.05-7.22 (2H, m), 7.28-7.62 (5H, m), 7.86 (1H, m).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
316		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.17-2.42 (3H, m), 2.94 (1H, m), 3.07-3.18 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 3.82-3.97 (2H, m), 4.05 (3H, d, J=4.4 Hz), 4.16 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.59 (1H, m), 7.23-7.35 (5H, m), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 12.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.40 (1H, s).	ESI-MS m/z: 471 [M+H]+
317		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55-1.74 (3H, m), 1.97-2.12 (3H, m), 2.33 (1H, m), 2.62-2.79 (3H, m), 2.98 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.56-3.73 (2H, m), 3.83-4.18 (6H, m), 4.45 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J=3.1, 8.4 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.98 (1H, m).	ESI-MS m/z: 431 [M+H]+

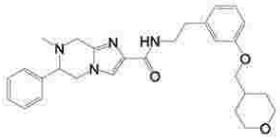
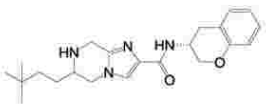
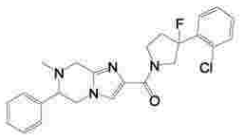
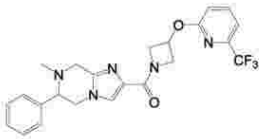
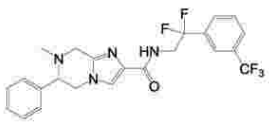
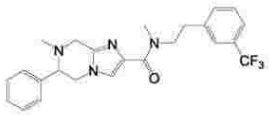
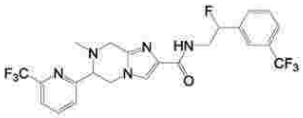
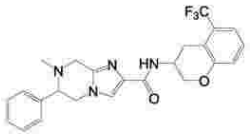
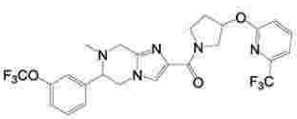
【２１９５】

【表４５】

実施例	構造式	NMR	MS
318		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.39-2.36 (14H, m), 2.76 (1H, m), 3.03-3.06 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.94-4.11 (2H, m), 4.37 (1H, m), 4.77 (0.6H, m), 5.21 (0.4H, m), 7.20-7.31 (5H, m), 7.43 (1H, m).	ESI-MS m/z: 414 [M+H]+
319		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94-1.06 (6H, m), 1.63-2.18 (6H, m), 2.54-3.20 (5H, m), 3.80 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.58-5.42 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.43 (1H, m).	ESI-MS m/z: 386 [M+H]+
320		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.49-1.76 (5H, m), 1.96 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J=5.5, 16.5 Hz), 3.56 (1H, t, J=11.1 Hz), 4.06-4.15 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=10.6 Hz), 4.62 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (1H, s).	ESI-MS m/z: 386 [M+H]+
321		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.98 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.76-2.99 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J = 5.6, 16.6 Hz), 3.71-3.82 (2H, m), 3.96-4.15 (6H, m), 4.24 (1H, dd, J= 2.3, 10.7 Hz), 4.62 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, s) .	ESI-MS m/z: 426 [M+H]+
322		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.74 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.84 (3H, d, J=1.7 Hz), 2.88 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.18 (1H, td, J=5.4, 16.5 Hz), 3.83 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J=5.5, 12.3 Hz), 4.13 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.84-6.91 (2H, m), 7.04 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.55-7.59 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.82-7.85 (2H, m).	ESI-MS m/z: 467 [M+H]+
323		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.49 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.57 (1H, t, J=7.2 Hz), 3.76 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.05-4.10 (3H, m), 7.05 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.7-7.21 (2H, m), 7.32-7.39 (6H, m), 7.43 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.25 (1H, s).	
324		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.97 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.65-3.70 (2H, m), 4.18-4.31 (3H, m), 4.42-4.47 (2H, m,), 7.11 (1H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.95 (1H, t, J=7.7 Hz).	ESI-MS m/z: 484 [M+H]+
325		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.51 (1H, m), 3.57-3.68 (4H, m), 4.04-4.13 (4H, m), 6.83 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.07-7.11 (4H, m), 7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, s).	
326		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.67 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.83 (1H, d, J=16.1 Hz), 4.03 (1H, d, J=16.1 Hz), 4.18 (1H, m), 4.31-4.44 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.42-7.51 (5H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 7.95 (1H, t, J=7.7 Hz).	ESI-MS m/z: 498 [M+H]+

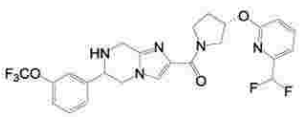
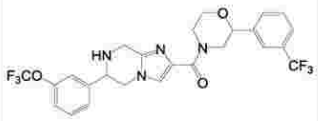
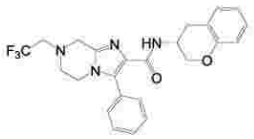
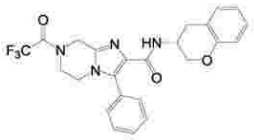
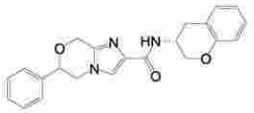
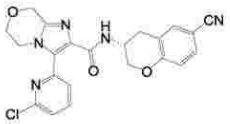
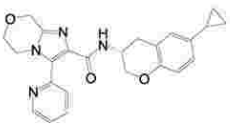
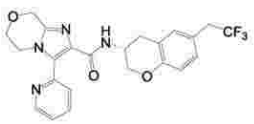
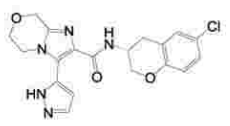
【２１９６】

【表４６】

実施例	構造式	NMR	MS
327		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.40-1.50 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.42-3.68 (6H, m), 3.79 (2H, d, J=6.5 Hz), 4.08-4.13 (5H, m), 6.74-6.79 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.12 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.33-7.40 (5H, m), 7.44 (1H, s).	
328		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (9H, s), 1.23-1.28 (2H, m), 1.39 (1H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=5.0, 16.4 Hz), 2.99 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.11-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=10.8 Hz), 4.62 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.12 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.43 (1H, s).	
329		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.20 (1H, s), 2.38 (1H, m), 2.85-3.10 (1H, m), 3.48-3.63 (2H, m), 4.07-4.28 (4H, m), 4.394.53 (1H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 7.23-7.43 (8H, m), 7.52 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 7.4 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
330		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18 (3H, s), 3.51-3.61 (2H, m), 4.08-4.23 (4H, m), 4.58-4.60 (2H, m), 5.03 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.34-7.41 (5H, m), 7.46 (1H, s), 7.75 (1H, t, J=7.6 Hz).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
331		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19 (3H, s), 3.52-3.62 (2H, m), 4.04-4.16 (5H, m), 7.33-7.42 (7H, m), 7.57 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.82 (1H, s).	ESI-MS m/z: 465 [M+H]+
332		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20 (3H, s), 3.06-3.11 (4H, m), 3.44-3.70 (4H, m), 4.07-4.25 (4H, m), 7.32-7.61 (10H, m).	ESI-MS m/z: 443 [M+H]+
333		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.29 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.87 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.99-4.14 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.40 (1H, m), 5.70 (1H, dd, J=6.6, 47.8 Hz), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.51-7.55 (2H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.67-7.73 (3H, m), 7.96 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 516 [M+H]+
334		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.19 (3H, m), 3.01-3.95 (5H, m), 4.08-4.31 (4H, m), 4.67-5.05 (1H, m), 6.95-7.25 (4H, m), 7.35-7.40 (5H, m), 7.46 (1H, s).	
335		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19-2.31 (5H, m), 3.53-3.68 (2H, m), 3.77-3.95 (2H, m), 4.02-4.20 (4H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 5.71 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 556 [M+H]+

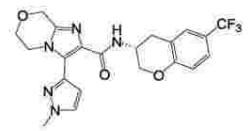
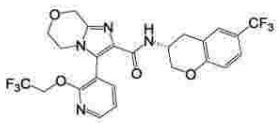
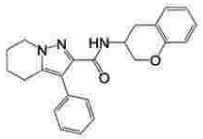
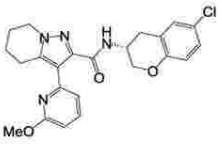
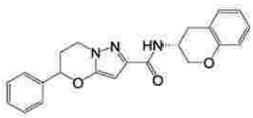
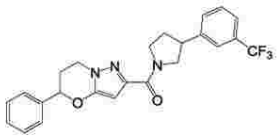
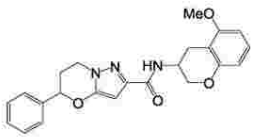
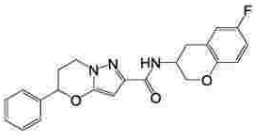
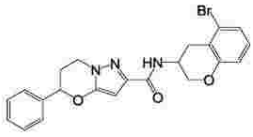
【２１９７】

【表４７】

実施例	構造式	NMR	MS
336		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.28 (3H, m), 3.81-3.99 (3H, m), 4.11-4.37 (6H, m), 5.68 (1H, d, J=19.5 Hz), 6.50 (1H, t, J=55.6 Hz), 6.80 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.33-7.46 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.68 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 524 [M+H]+
337		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.09 (1H, m), 3.82 (1H, td, J=2.7, 11.7 Hz), 3.96 (1H, t, J=11.0 Hz), 4.09-4.35 (6H, m), 4.62 (1H, d, J=10.5 Hz), 4.77 (1H, m), 5.39-5.51 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 7.35-7.51 (5H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.73 (1H, s).	ESI-MS m/z: 541 [M+H]+
338		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.83 (1H, dd, J=4.9, 16.2 Hz), 3.07 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.13 (1H, dd, J=5.6, 16.7 Hz), 3.18-3.25 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.99 (2H, s), 4.09-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.41-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 457 [M+H]+
339		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.84 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=5.7, 17.0 Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.15-4.17 (2H, m), 4.55 (1H, m), 4.91 (2H, s), 6.87-6.91 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.14 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.33 (1H, m), 7.42-7.49 (5H, m).	ESI-MS m/z: 471 [M+H]+
340		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.48 (2H, m), 2.81 (1H, m), 3.16 (1H, m), 4.03-4.65 (4H, m), 4.85-5.08 (2H, m), 6.85-6.93 (2H, m), 7.02-7.23 (3H, m), 7.36-7.51 (5H, m), 7.68 (1H, m).	
341		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.91 (1H, dd, J = 5.1, 16.6 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 5.1, 16.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.20-4.31 (4H, m), 4.55 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.41-7.43 (2H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.7 Hz).	ESI-MS m/z: 436 [M+H]+
342		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.60 (2H, d, J = 4.9 Hz), 0.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 1.81 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J = 5.5, 16.6 Hz), 4.02 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.10-4.20 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.84 (2H, s), 6.77-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.62 (1H, d, J = 4.8 Hz).	ESI-MS m/z: 417 [M+H]+
343		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, dd, J = 4.8, 16.7 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 5.5, 16.5 Hz), 3.26 (2H, q, J = 10.8 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.13-4.23 (4H, m), 4.56 (1H, m), 4.84 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, dt, J = 1.8, 7.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, m).	ESI-MS m/z: 459 [M+H]+
344		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90 (1H, dd, J = 3.9, 16.9 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 5.3, 16.9 Hz), 4.11 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.23-4.25 (4H, m), 4.63 (1H, m), 4.83 (2H, s), 6.54 (1H, s,), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.68-7.69 (2H, m), 14.4 (1H, s).	ESI-MS m/z: 400 [M+H]+

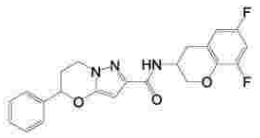
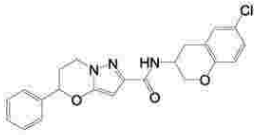
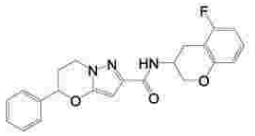
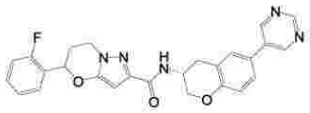
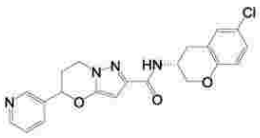
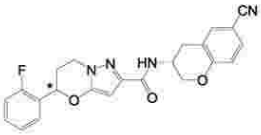
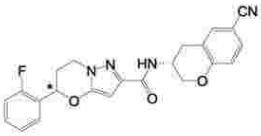
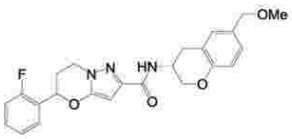
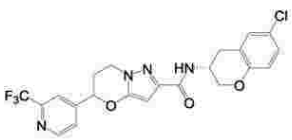
【２１９８】

【表４８】

実施例	構造式	NMR	MS
345		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.92 (1H, d, J = 5.2, 16.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 5.3, 16.5 Hz), 3.92 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.18-4.29 (4H, m), 4.61 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
346		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89 (1H, m), 3.15 (1H, dt, J = 5.3, 17.4 Hz), 3.62 (1H, m), 3.97-4.05 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.79-4.89 (2H, m), 5.22 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 5.0, 7.4 Hz), 7.29-7.39 (3H, m), 7.87 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J = 1.7, 4.9 Hz).	ESI-MS m/z: 543 [M+H]+
347		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.79-1.85 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.81 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J=5.3, 16.8 Hz), 4.11-4.21 (4H, m), 4.56 (1H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.34 (4H, d, J=3.9 Hz), 7.46 (1H, m).	ESI-MS m/z: 374 [M+H]+
348		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.84-1.87 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.99 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.13 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.06-4.19 (4H, m), 4.58 (1H, m), 6.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 439 [M+H]+
349		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40-2.44 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=3.7, 16.7 Hz), 3.20 (1H, dd, J=5.3, 16.9 Hz), 4.17-4.24 (4H, m), 4.64 (1H, m), 5.26 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.06 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.14 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.37-7.43 (5H, m).	ESI-MS m/z: 376 [M+H]+
350		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05-2.46 (4H, m), 3.44-4.29 (7H, m), 5.28 (1H, m), 6.09 (1H, m), 7.31-7.53 (9H, m).	ESI-MS m/z: 442 [M+H]+
351		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39-2.46 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J=3.9, 17.3 Hz), 3.00 (1H, dd, J=5.9, 17.7 Hz), 3.80-3.82 (3H, m), 4.10-4.22 (4H, m), 4.62 (1H, m), 5.26 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.45-6.55 (2H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.36-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 406 [M+H]+
352		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40-2.46 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=3.7, 16.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.7, 17.1 Hz), 4.15-4.26 (4H, m), 4.61 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.77 (1H, m), 6.82-6.84 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.35-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 394 [M+H]+
353		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.46 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.11 (1H, dd, J=6.3, 17.8 Hz), 4.10-4.27 (4H, m), 4.68 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.02 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.36-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 454, 456 [M+H]+

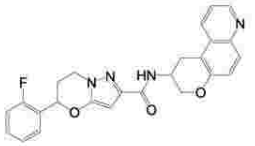
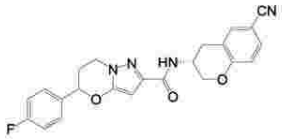
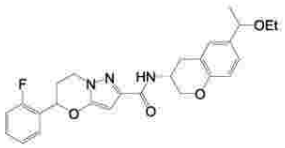
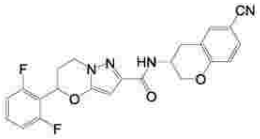
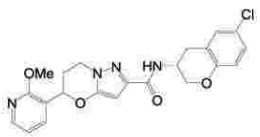
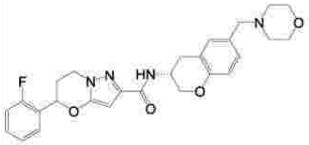
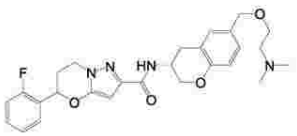
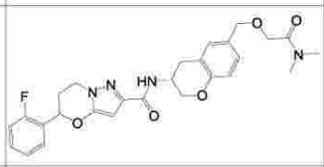
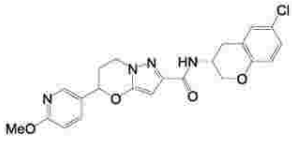
【２１９９】

【表４９】

実施例	構造式	NMR	MS
354		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.45 (2H, m), 2.92 (1H, dd, J=3.8, 17.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.4, 17.1 Hz), 4.11-4.31 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.59 (1H, m), 6.73 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.36-7.52 (5H, m).	ESI-MS m/z: 412 [M+H]+
355		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40-2.46 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=4.1, 16.8 Hz), 3.16 (1H, dd, J=4.9, 16.5 Hz), 4.18-4.23 (4H, m), 4.62 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.10 (3H, m), 7.36-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 410 [M+H]+
356		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.46 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=4.7, 17.1 Hz), 3.10 (1H, dd, J=5.8, 17.2 Hz), 4.18-4.23 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.10 (1H, s), 6.63-6.70 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.36-7.44 (5H, m).	ESI-MS m/z: 394 [M+H]+
357		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34-2.50 (2H, m), 5.99 (1H, dd, J=4.2, 16.7 Hz), 3.27 (1H, dd, J=5.1, 16.4 Hz), 4.11-4.31 (4H, m), 4.69 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.13 (1H, s), 7.02-7.13 (3H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, qd, J=1.6, 6.0 Hz), 8.90 (1H, s), 9.16 (1H, s).	ESI-MS m/z: 472 [M+H]+
358		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40-2.47 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=3.7, 16.8 Hz), 3.16 (1H, dd, J=5.2, 16.5 Hz), 4.20-4.30 (4H, m), 4.59-4.64 (1H, m), 5.29-5.33 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.01-7.10 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J=4.8, 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.64-8.66 (2H, m).	ESI-MS m/z: 411 [M+H]+
359		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34-2.48 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.18 (1H, m), 4.14-4.33 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.10 (1H, t, J=9.4 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.34-7.48 (4H, m).	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
360		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.29-2.50 (2H, m), 2.88 (1H, m), 3.18 (1H, m), 4..14-4.32 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.33-7.49 (4H, m).	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
361		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34-2.48 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=4.2, 16.7 Hz), 3.19 (1H, dd, J=5.4, 16.9 Hz), 3.38 (3H, s), 4.12-4.27 (4H, m), 4.35 (2H, s), 4.64 (1H, m), 5.55 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.10 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.03-7.12 (4H, m), 7.20 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.35 (1H, q, J=7.0 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.6 Hz).	ESI-MS m/z: 438 [M+H]+
362		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.38 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 5.3, 16.9 Hz), 4.17-4.31 (4H, m), 4.62 (1H, m), 5.34 (1H, dt, J = 2.8, 10.1 Hz), 6.16 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.97-7.10 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.73 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 5.0 Hz).	ESI-MS m/z: 479 [M+H]+

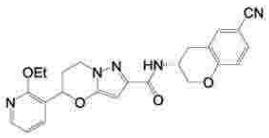
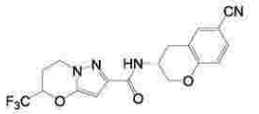
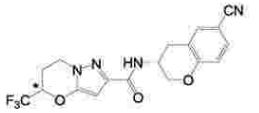
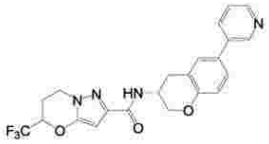
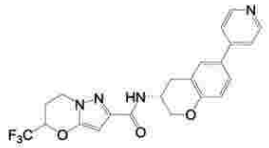
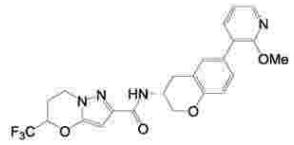
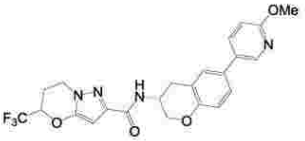
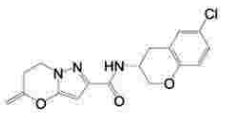
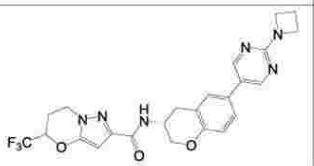
【２２００】

【表５０】

実施例	構造式	NMR	MS
363		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.31-2.48 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.41 (1H, m), 4.10-4.37 (4H, m), 4.84 (1H, m), 5.54 (1H, m), 6.12 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.31-7.48 (4H, m), 7.92 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.2 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
364		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.38-2.44 (2H, m), 2.92 (1H, dd, J = 4.8, 16.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 5.1, 16.7 Hz), 4.17-4.32 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.25 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.93-6.95 (2H, m), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36-7.44 (4H, m).	ESI-MS m/z: 419 [M+H]+
365		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.41 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.35-2.49 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=4.3, 16.9 Hz), 3.19 (1H, dd, J=5.5, 16.9 Hz), 3.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.15-4.27 (4H, m, J=4.93 Hz), 4.32 (1H, q, J=6.5 Hz), 4.64 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (1H, s), 7.00-7.13 (3H, m), 7.21 (1H, m), 7.36 (1H, q, J=7.1 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.0 Hz).	ESI-MS m/z: 466 [M+H]+
366		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.29 (1H, dt, J = 2.2, 14.5 Hz), 2.86-2.98 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J = 4.9, 16.8 Hz), 4.19-4.32 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.60 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.05 (1H, s), 6.93-6.98 (4H, m), 7.33-7.44 (3H, m).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
367		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=4.2, 16.8 Hz), 3.16 (1H, dd, J=5.2, 16.8 Hz), 3.99 (3H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 4.62 (1H, m), 5.47 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.11 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.95 (1H, m), 7.01-7.10 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.16 (1H, d, J=5.0 Hz).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
368		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39-2.49 (6H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.70-3.72 (4H, m), 410-4.28 (4H, m), 4.63 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.01-7.13 (4H, m), 7.21 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, m).	ESI-MS m/z: 493 [M+H]+
369		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35-2.51 (9H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.49-3.64 (3H, m), 4.11-4.28 (5H, m), 4.63 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=7.4 Hz).	ESI-MS m/z: 495 [M+H]+
370		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34-2.47 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.19 (1H, m), 4.10-4.26 (6H, m), 4.50 (2H, s), 4.62 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.03-7.15 (4H, m), 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=7.6 Hz).	ESI-MS m/z: 509 [M+H]+
371		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35-2.45 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J=4.8, 17.1 Hz), 3.95 (3H, s), 4.20-4.24 (4H, m), 4.62 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.07 (1H, s), 6.81 (2H, m), 7.00-7.13 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.19 (1H, s).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+

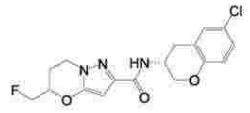
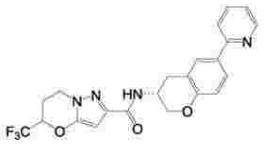
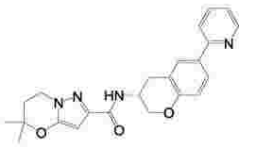
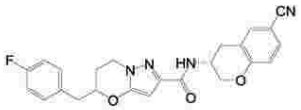
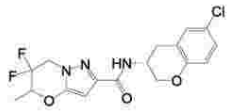
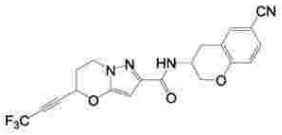
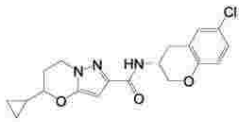
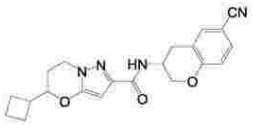
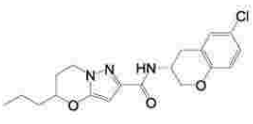
【２２０１】

【表５１】

実施例	構造式	NMR	MS
372		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.39 (1H, t, J=6.5 Hz), 2.26 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=4.3, 16.2 Hz), 3.18 (1H, dd, J=4.7, 16.1 Hz), 4.12 (1H, m), 4.19-4.33 (3H, m), 4.44 (2H, m), 4.65 (1H, m), 5.49 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.12 (1H, s), 6.91-6.95 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=4.6 Hz).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
373		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.46 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=4.5, 16.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.3, 16.5 Hz), 4.15 (1H, m), 4.25-4.31 (3H, m), 4.57-4.66 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.26-7.44 (1H, m).	ESI-MS m/z: 393 [M+H]+
374		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.46 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=4.5, 16.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.3, 16.5 Hz), 4.15 (1H, m), 4.25-4.31 (3H, m), 4.57-4.66 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.26-7.44 (1H, m).	
375		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37-2.46 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J=3.9, 16.8 Hz), 3.26 (1H, dd, J=5.2, 16.8 Hz), 4.15 (1H, m), 4.26-4.30 (3H, m), 4.57 (1H, m), 4.67 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.29-7.35 (3H, m), 7.81 (1H, td, J=2.0, 7.9 Hz), 8.55 (1H, dd, J=1.4, 4.8 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
376		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37-2.46 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.26 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.24-4.31 (3H, m), 4.57 (1H, m), 4.68 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.37 (1H, s), 7.45 (3H, d, J=6.2 Hz), 8.61 (2H, d, J=6.1 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
377		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.45 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.11-4.29 (4H, m), 4,57-4.67 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.7, 4.9 Hz).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
378		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.36-2.46 (2H, m), 2.94 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=5.1, 16.6 Hz), 3.97 (3H, s), 4.15 (1H, m), 4.24-4.30 (3H, m), 4.57 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.2 Hz).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
379		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.79-2.87 (3H, m), 3.15 (1H, dd, J = 5.6, 16.8 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.19 (2H, d, J = 2.8 Hz), 4.46 (1H, s), 4.61 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.10 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 346 [M+H]+
380		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37-2.46 (4H, m), 2.94 (1H, m), 3.24 (1H, m), 4.11-4.29 (8H, m), 4.55-4.65 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, m), 8.47 (2H, s).	ESI-MS m/z: 501 [M+H]+

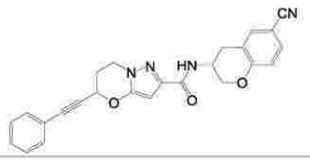
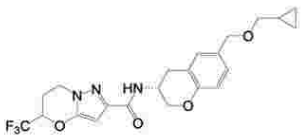
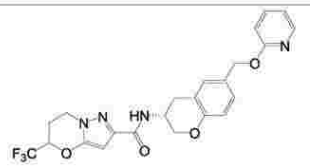
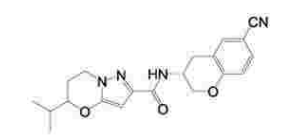
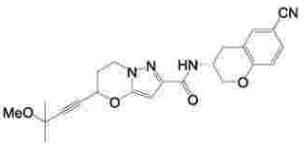
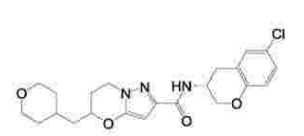
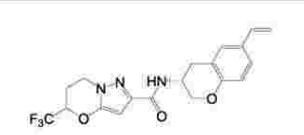
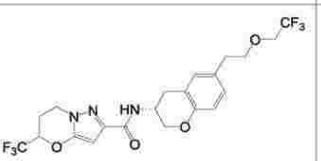
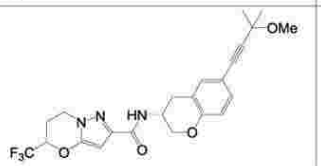
【２２０２】

【表５２】

実施例	構造式	NMR	MS
381		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24-2.31 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J = 5.3, 16.9 Hz), 4.08-4.26 (4H, m), 4.42 (1H, m), 4.57-4.63 (2H, m), 4.70 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 366 [M+H]+
382		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=5.5, 17.2 Hz), 4.12 (1H, m), 4.27 (3H, m), 4.56 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.64-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, d, J=4.4 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
383		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (6H, d, J=2.9 Hz), 2.07 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.96 (1H, dd, J=4.4, 16.7 Hz), 3.26 (1H, dd, J=5.2, 16.8 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.25-4.26 (2H, m), 4.66 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, t, J=6.1 Hz), 7.64-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, d, J=4.8 Hz).	
384		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.04 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.59 (1H, dd, J=6.7, 16.1 Hz), 3.05 (1H, d, J=16.2 Hz), 3.41 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.21-4.30 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.86-6.93 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (2H, s), 7.37-7.67 (3H, m).	ESI-MS m/z: 433 [M+H]+
385		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.84 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=5.0, 16.7 Hz), 4.11-4.23 (2H, m), 4.30-4.49 (3H, m), 4.60 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.98 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.09 (1H, m).	ESI-MS m/z: 384 [M+H]+
386		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41(1H, m), 2.55(1H, m), 2.98(1H, dd, J=16.7, 4.4 Hz), 3.17(1H, br d, J=16.7 Hz), 4.17-4.34(4H, m), 4.64(1H, m), 5.22(1H, m), 6.12(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.95(1H, m), 7.39(1H, m), 7.43(1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz).	ESI-MS m/z: 417 [M+H]+
387		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.35 (1H, m), 0.55 (1H, m), 0.62-0.76 (2H, m), 1.12 (1H, m), 2.18-2.32 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.18-4.19 (3H, m), 4.60 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, m).	ESI-MS m/z: 374 [M+H]+
388		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.86-2.14 (8H, m), 2.58 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 4.22-4.31 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	
389		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98(3H, t, J=7.2 Hz), 1.41-168.(3H, m), 1.78(1H, m), 2.05(1H, m), 2.17(1H, m), 2.84(1H, dd, J=16.8, 4.1 Hz), 3.14(1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 4.00-4.26(5H, m),, 4.60(1H, m), 5.98(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.6 Hz), 6.99(1H, m), 7.03(1H, m), 7.07(1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz).	ESI-MS m/z: 376 [M+H]+

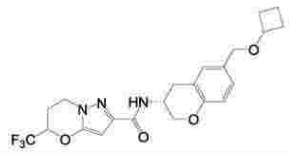
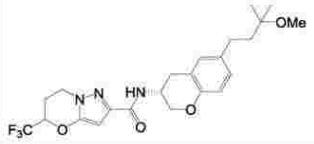
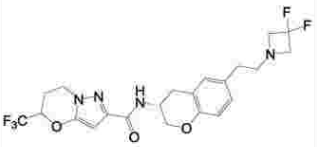
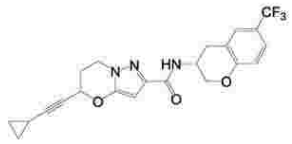
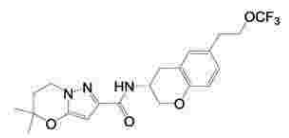
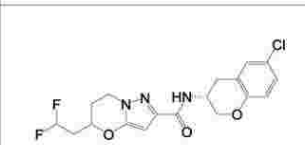
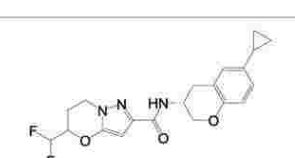
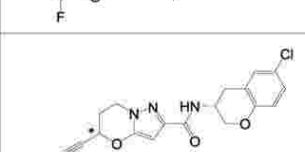
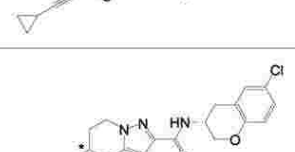
【２２０３】

【表５３】

実施例	構造式	NMR	MS
390		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.42(1H, m), 2.53(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 4.7 Hz), 3.14(1H, dd, J=16.7, 5.2 Hz), 4.16-4.32(3H, m), 4.37(1H, m), 4.64(1H, m), 5.34(1H, m), 6.10(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 6.94(1H, m), 6.95(1H, s), 7.27-7.45(7H, m).	ESI-MS m/z: 425 [M+H]+
391		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.22 (2H, m), 0.54 (2H, q, J=6.1 Hz), 1.10 (1H, m), 2.42-2.43 (2H, m), 2.86 (1H, d, J=17.1 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.2, 16.8 Hz), 3.31 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.13-4.28 (4H, m), 4.42 (2H, s), 4.59 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
392		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41-2.44 (2H, m), 2.88 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J=5.1, 17.2 Hz), 4.10-4.30 (4H, m), 4.56-4.63 (2H, m), 5.27 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.58 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=4.4 Hz).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
393		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.02(3H, d, J=6.8 Hz), 1.05(3H, d, J=6.7 Hz), 1.99(1H, m), 2.01-2.23(2H, m), 2.90(1H, dd, J=16.6, 4.7 Hz), 3.17(1H, dt, J=16.7, 5.1 Hz), 3.92(1H, m), 4.05(1H, m), 4.11-4.34(3H, m), 4.63(1H, m), 5.99(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 6.94(1H, m), 7.38(1H, s), 7.42(1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 367 [M+H]+
394		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41(3H, m), 1.42(3H, m), 2.30(1H, m), 2.46(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.6, 4.6 Hz), 3.17(1H, dt, J=16.6, 4.6 Hz), 3.26(3H, m), 4.17(1H, m), 4.21-4.35(3H, m), 4.64(1H, m), 5.17(1H, m), 6.07(1H, s), 6.93(1H, m), 6.94(1H, d, J=8.6 Hz), 7.38(1H, m), 7.42(1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 421 [M+H]+
395		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.17-2.26(9H, m), 2.84(1H, br d, J=16.8 Hz), 3.16(1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 3.42(2H, m), 3.97(2H, m), 4.03-4.22(4H, m), 4.30(1H, m), 4.60(1H, m), 5.98(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.6 Hz), 6.96(1H, m), 7.04(1H, s), 7.08(1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
396		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.36-2.47 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.18 (1H, m), 4.10-4.29 (4H, m), 4.54-4.64 (2H, m), 5.13 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.60 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.13 (1H, s), 6.62 (1H, dd, J=10.9, 17.5 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.10 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 394 [M+H]+
397		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33-2.45 (2H, m), 2.81-2.87 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 5.4, 16.7 Hz), 3.47 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.67 (1H, m), 3.76-3.84 (3H, m), 4.10-4.20 (3H, m), 4.26 (1H, m), 4.54-4.62 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.91 (1H, s), 7.00 (2H, dd, J = 8.2, 17.9 Hz).	ESI-MS m/z: 494 [M+H]+
398		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.52 (6H, s), 2.38-2.46 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.41 (3H, s), 4.10-4.29 (4H, m), 4.55-4.63 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.96 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.17 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8.5 Hz).	

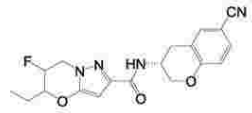
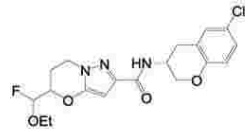
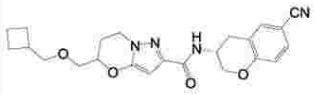
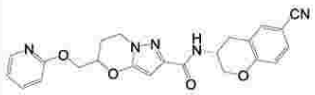
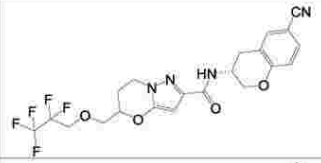
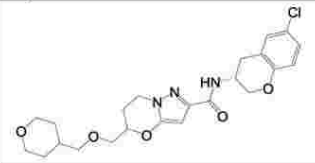
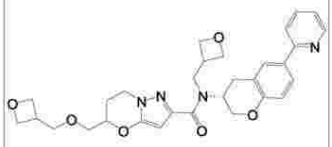
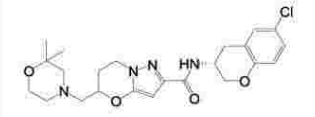
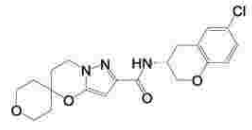
【２２０４】

【表５４】

実施例	構造式	NMR	MS
399		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (1H, m), 1.71 (1H, q, J=10.1 Hz), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.18 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.11-4.28 (6H, m), 4.56-4.62 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.02 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=7.7 Hz).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
400		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (6H, s), 1.71-1.75 (2H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.22 (3H, s), 4.10-4.17 (3H, m), 4.28 (1H, m), 4.57-4.61 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.88 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
401		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37-2.43 (2H, m), 2.58-2.92 (4H, m), 3.13-3.24 (2H, m), 3.54 (4H, t, J=12.5 Hz), 4.11-4.28 (4H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.81 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 487 [M+H]+
402		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.68(2H, m), 0.80(2H, m), 1.25(1H, m), 2.24(1H, m), 2.39(1H, m), 2.92(1H, br d, J=16.6 Hz), 3.20(1H, dd, J=16.6, 5.3 Hz), 4.12(1H, m), 4.19-4.26(3H, m), 4.65(1H, m), 5.04(1H, m), 6.05(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.6 Hz), 6.97(1H, m), 7.33(1H, s), 7.38(1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
403		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42-1.44 (6H, d, J=2.1 Hz), 2.08 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.82-2.92 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J=5.6, 16.6 Hz), 4.08-4.12 (4H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 4.61 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 6.96-7.02 (1H, m).	ESI-MS m/z: 440 [M+H]+
404		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.09-2.44(4H, m), 2.84(1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.15(1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz), 4.06-4.24(3H, m), 4.44(1H, m), 4.61(1H, m), 4.63(1H, m), 6.01(1H, s), 6.12(1H, tdd, J=56., 6.5, 2.9 Hz), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 6.99(1H, m), 7.04(1H, m), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz)	ESI-MS m/z: 398 [M+H]+
405		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.58-0.62 (2H, m), 0.87-0.91 (2H, m), 1.81 (1H, m), 2.24-2.38 (2H, m), 2.82 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.07-4.20 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.89 (1H, dt, J=3.4, 82.0 Hz), 6.08 (1H, s), 6.77-6.79 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 390 [M+H]+
406		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.68(2H, m), 0.79(2H, m), 1.23(1H, m), 2.24(1H,m), 2.38(1H, m), 2.85(1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.15(1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 4.13(1H, m), 4.19(1H, m), 4.26(1H, m), 4.61(1H, m), 5.04(1H, m), 5.41(1H, m), 6.04(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 7.00(1H, m), 7.04(1H, m), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz).	ESI-MS m/z: 398 [M+H]+
407		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.68(2H, m), 0.79(2H, m), 1.23(1H, m), 2.24(1H,m), 2.38(1H, m), 2.85(1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.15(1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 4.13(1H, m), 4.19(1H, m), 4.26(1H, m), 4.61(1H, m), 5.04(1H, m), 5.41(1H, m), 6.04(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 7.00(1H, m), 7.04(1H, m), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz).	ESI-MS m/z: 398 [M+H]+

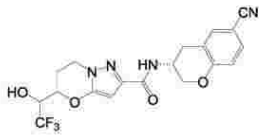
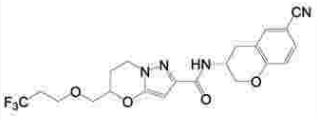
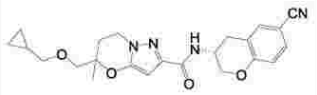
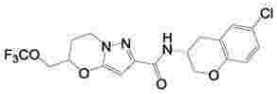
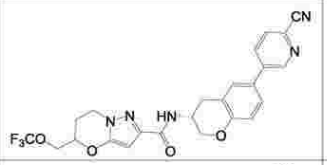
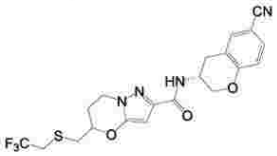
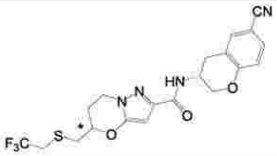
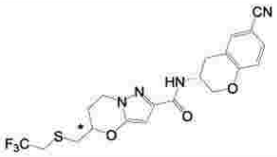
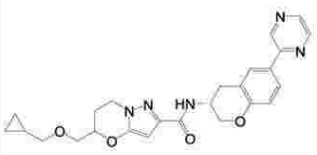
【２２０５】

【表５５】

実施例	構造式	NMR	MS
408		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.68(2H, m), 0.79(2H, m), 1.23(1H, m), 2.24(1H,m), 2.38(1H, m), 2.85(1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.15(1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 4.13(1H, m), 4.19(1H, m), 4.26(1H, m), 4.61(1H, m), 5.04(1H, m), 5.41(1H, m), 6.04(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 7.00(1H, m), 7.04(1H, m), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz).	ESI-MS m/z: 398 [M+H]+
409		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25-1.31 (3H, m), 2.23-2.37 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 5.3, 16.8 Hz), 3.75 (1H, m), 3.95-4.13 (2H, m), 4.18-4.29 (4H, m), 4.60 (1H, m), 5.43 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 410 [M+H]+
410		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.68-1.77 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.49 (2H, d, J=6.7 Hz), 3.62 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.16-4.35 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
411		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27-2.36 (2H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.22-4.31 (3H, m), 4.58-4.64 (4H, m), 6.05 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.90-6.94 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.3, 4.9 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
412		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24-2.26 (2H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.84-3.93 (2H, m), 4.00-4.13 (3H, m), 4.19-4.31 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.91–6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 487 [M+H]+
413		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.38 (2H, m), 1.61-1.64 (2H, m), 1.86 (1H, m), 2.17-2.26 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 3.9, 16.6 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 5.5, 16.9 Hz), 3.35-3.41 (4H, m), 3.63 (1H, dd, J = 4.9, 10.3 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 4.9, 10.5 Hz), 3.97 (2H, dd, J = 3.7, 11.2 Hz), 4.08 (1H, m), 4.18-4.21 (3H, m), 4.33 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
414		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.23 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J = 9.6, 15.7 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.5, 15.6 Hz), 3.23 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.74-3.78 (3H, m), 3.97 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.11 (1H, m), 4.20-4.26 (2H, m), 4.33-4.38 (3H, m), 4.45 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.55 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.64 (1H, m), 4.78-4.82 (4H, m), 5.70 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.64-7.77 (4H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.7 Hz).	ESI-MS m/z: 547 [M+H]+
415		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, s), 1.25 (3H, s), 2.14 (1H, m), 2.31-2.34 (3H, m), 2.41-2.56 (3H, m), 2.68 (1H, dd, J = 5.5, 13.3 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 4.1, 16.9 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 4.3, 16.8 Hz), 3.74 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.08 (1H, m), 4.15-4.19 (3H, m), 4.31 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, m).	ESI-MS m/z: 461 [M+H]+
416		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69-1.91(4H, m), 1.96(2H, m), 2.86(1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.76(1H, dd, J=16.8, 5.6 Hz), 3.71-3.81(3H, m), 3.82-3.97(3H, m), 4.19(2H, m), 4.62(1H, m), 6.11(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.1 Hz), 6.99(1H, m), 7.04(1H, m), 7.09(1H, br d, J=8.1 Hz).	ESI-MS m/z: 404 [M+H]+

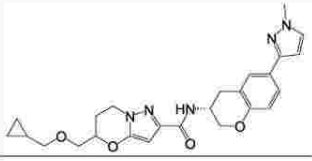
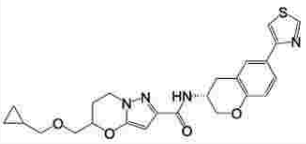
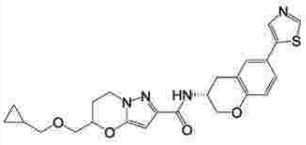
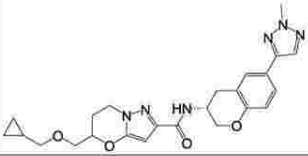
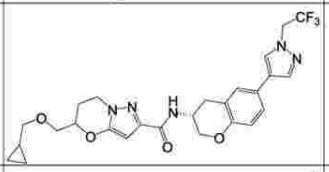
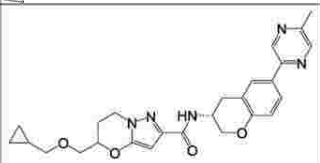
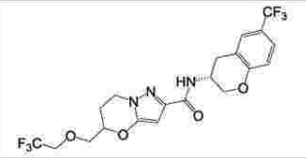
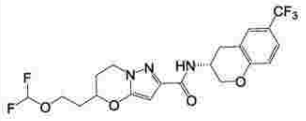
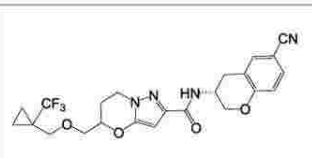
【２２０６】

【表５６】

実施例	構造式	NMR	MS
417		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25(1H, m), 2.43(1H, m), 2.82(1H, dd, J=16.6, 3.6 Hz), 3.10(1H, dd, J=16.6, 5.0 Hz), 4.13(1H, m), 4.12-4.25(3H, m), 4.38(2H, m), 4.54(1H, m), 5.05(1H, br s), 6.06(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.5 Hz), 6.98(1H, d, J=7.8 Hz), 7.31(1H, m), 7.35(1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
418		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.43(2H, m), 2.41(2H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 4.6 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.66(1H, dd, J=10.7, 5.1 Hz), 3.72-3.79(3H, m), 4.02-4.34(5H, m), 4.63(1H, m), 6.02(1H, s), 6.91(1H, m), 6.92(1H, d, J=8.7 Hz), 7.38(1H, m), 7.42(1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+
419		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.18 (2H, m), 0.50-0.53 (2H, m), 1.00 (1H, m), 1.40 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.31-3.35 (2H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 4.04-4.18 (2H, m), 4.22-4.31 (2H, m), 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
420		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.28 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.09-4.26 (6H, m), 4.44 (1H, m), 4.61 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+
421		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.29 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J=5.4, 16.7 Hz), 4.11-4.25 (6H, m), 4.44 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.29 (2H, m), 8.65 (2H, s).	ESI-MS m/z: 506 [M+H]+
422		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.26(1H, m), 2.30(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz), 2.98(1H, dd, J=14.8, 5.7 Hz), 3.06(1H, dd, J=14.8, 6.0 Hz), 3.11-3.30(3H, m), 4.11(1H, m), 4.06-4.33(3H, m), 4.40(1H, m), 4.64(1H, m), 6.03(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 6.94(1H, m), 7.38(1H, m), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
423		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.38(2H, m), 2.91(1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz), 2.98(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 3.06(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 3.12-3.29(3H, m), 4.10(1H, m), 4.16-4.36(3H, m), 4.39(1H, m), 4.63(1H, m), 6.03(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 6.94(1H, m), 7.38(1H, s), 7.42(1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
424		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.38(2H, m), 2.91(1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz), 2.98(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 3.06(1H, dd, J=14.0, 6.0 Hz), 3.12-3.29(3H, m), 4.10(1H, m), 4.16-4.36(3H, m), 4.39(1H, m), 4.63(1H, m), 6.03(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 6.94(1H, m), 7.38(1H, s), 7.42(1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 453 [M+H]+
425		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, d, J=4.6 Hz), 0.55 (2H, d, J=8.0 Hz), 1.06 (1H, m), 2.13-2.29 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=5.2, 16.6 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.65 (1H, dd, J=5.2, 9.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J=5.3, 10.5 Hz), 4.07 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.28 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.67 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.02 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.58 (1H, t, J=3.7 Hz), 8.96 (1H, d, J=1.2 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+

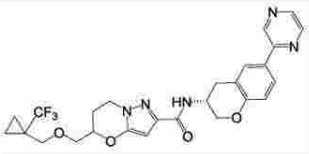
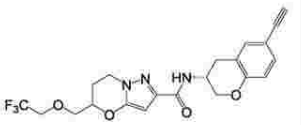
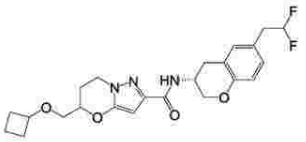
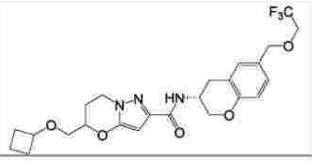
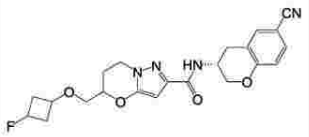
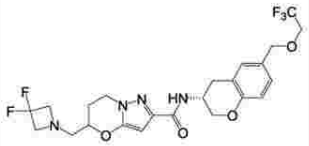
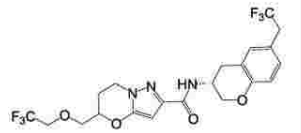
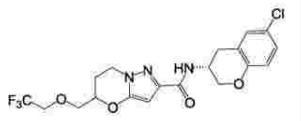
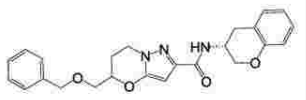
【２２０７】

【表５７】

実施例	構造式	NMR	MS
426		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, m), 0.55 (2H, d, J=6.8 Hz), 1.06 (1H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.89 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.37 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.65 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.16-4.22 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.64 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=6.2 Hz), 7.35 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, m).	ESI-MS m/z: 464 [M+H]+
427		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, d, J=4.7 Hz), 0.55 (2H, d, J=7.5 Hz), 1.06 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.93 (1H, dd, J=4.0, 16.5 Hz), 3.24 (1H, dd, J=4.9, 17.0 Hz), 3.37 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.64 (1H, dd, J=5.1, 10.0 Hz), 3.75 (1H, dd, J=4.8, 10.5 Hz), 4.07 (1H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.39 (1H, s), 7.66-7.68 (2H, m), 8.85 (1H, s).	ESI-MS m/z: 467 [M+H]+
428		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, d, J=4.7 Hz), 0.55 (2H, d, J=8.1 Hz), 1.06 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.92 (1H, dd, J=3.9, 17.0 Hz), 3.21 (1H, dd, J=5.1, 16.7 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.65 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J=4.9, 10.4 Hz), 4.08 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.24 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.65 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.70 (1H, s).	ESI-MS m/z: 467 [M+H]+
429		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, d, J=5.0 Hz), 0.55 (2H, d, J=7.9 Hz), 1.06 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.37 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.64 (1H, dd, J=5.7, 10.3 Hz), 3.75 (1H, dd, J=5.2, 10.4 Hz), 4.08 (1H, m), 4.16-4.24 (6H, m), 4.35 (1H, m), 4.65 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.49 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.72 (1H, s).	ESI-MS m/z: 465 [M+H]+
430		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, d, J=4.6 Hz), 0.55 (2H, d, J=7.9 Hz), 1.06 (1H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=3.8, 16.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J=5.3, 16.7 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.65 (1H, dd, J=5.3, 10.4 Hz), 3.75 (1H, dd, J=5.2, 10.4 Hz), 4.08 (1H, m), 4.17-4.24 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.72 (2H, q, J=8.4 Hz), 6.02 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, s).	ESI-MS m/z: 532 [M+H]+
431		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.21 (2H, d, J=3.9 Hz), 0.55 (2H, d, J=7.2 Hz), 1.06 (1H, m), 2.17-2.28 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.97 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=5.2, 16.2 Hz), 3.37 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.65 (1H, dd, J=4.8, 9.9 Hz), 3.75 (1H, dd, J=5.3, 10.8 Hz), 4.07 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.26 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.67 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.83 (1H, s).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
432		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25(2H, m), 2.91(1H, dd, J=16.8, 4.2 Hz), 3.20(1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 3.83-4.00(4H, m), 4.10(1H, m), 4.17-4.30(3H, m), 4.37(1H, m), 4.64(1H, m), 6.03(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.1 Hz), 6.98(1H, m), 7.33(1H, s), 7.38(1H, d, J=8.1 Hz).	ESI-MS m/z: 480 [M+H]+
433		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46-1.47 (3H, m), 2.06 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.26 (2H, q, J=10.8 Hz), 4.07 (1H, m), 4.14-4.22 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.97-7.06 (3H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
434		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.76(2H, m), 1.04(2H, m), 2.24(2H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 4.8 Hz), 3.12(1H, dd, J=16.7, 5.2 Hz), 3.62-3.71(3H, m), 3.76 (1H, dd, J=9.8, 4.6 Hz), 4.08(1H, m), 4.21(1H, m), 4.28(2H, m), 4.34(1H, m), 4.63(1H, m), 6.01(1H, s), 6.89-6.96(2H, m), 7.38(1H, m), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 477 [M+H]+

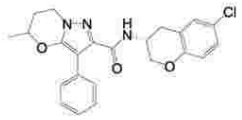
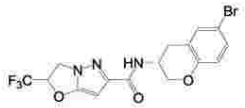
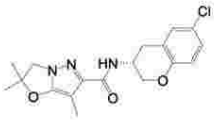
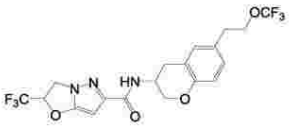
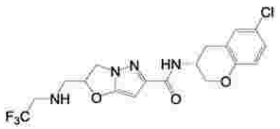
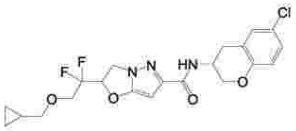
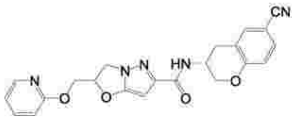
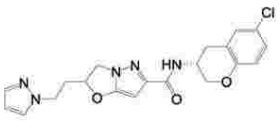
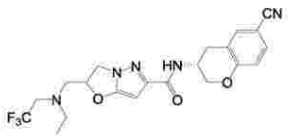
【２２０８】

【表５８】

実施例	構造式	NMR	MS
435		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.75(2H, m), 1.04(2H, m), 2.21(2H, m), 2.97(1H, dd, J=16.6, 4.4 Hz), 3.27(1H, dd, J=16.6, 5.3 Hz), 3.62-3.69(3H, m), 3.76(1H, ddd, J=10.1, 4.4, 0.5 Hz), 4.07(1H, m), 4.19(1H, m), 4.26-4.29(1H, m), 4.33(1H, m), 4.67(1H, m), 5.41(1H, m), 6.01(1H, s), 6.97-7.05(2H, m), 7.75-7.82(2H, m), 7.01(1H, m), 8.45(1H, d, J=2.5 Hz), 8.58(1H, dd, J =2.5, 1.6 Hz), 8.96(1H, d, J=1.5 Hz).	ESI-MS m/z: 530 [M+H]+
436		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24(2H, m), 2.84(1H, dt, J=16.9, 3.3 Hz), 2.98(1H, m), 3.15(1H, dd, J=16.8, 4.9 Hz), 3.78-3.99(4H, m), 4.10(1H, m), 4.17-4.26(3H, m), 4.37(1H, m), 4.60(1H, m,), 6.03(1H, s), 6.78(1H, dd, J=22.7, 8.2 Hz), 6.97(1H, t, J=8.2 Hz), 7.23(1H, m), 7.23(1H, ddd, J=22.7, 8.2, 2.6 Hz).	ESI-MS m/z: 436 [M+H]+
437		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.19-2.23 (4H, m), 2.86 (1H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.95-4.12 (2H, m), 4.17-4.21 (3H, m), 4.31 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.72-6.02 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
438		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.17-2.22 (4H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.82 (2H, q, J=8.8 Hz), 3.95-4.11 (2H, m), 4.16-4.23 (3H, m), 4.32 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
439		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.27(2H, m), 2.28-2.58(4H, m), 2.90(1H, dd, J=16.5, 4.6 Hz), 3.16(1H, dd, J=16.5, 5.2 Hz), 3.55(1H, dd, J=10.4, 4.7 Hz), 3.63(1H, dd, J=10.4, 5.2 Hz), 4.08(1H, m), 4.15-4.41(5H, m), 4.63(1H, m), 5.20(1H, m), 6.03(1H, s), 6.89-6.96(2H, m), 7.38(1H, s), 7.42(1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
440		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-19 (2H, m), 2.85-2.91 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J=5.4, 16.7 Hz), 3.68-3.74 (4H, m), 3.82 (2H, q, J=8.7 Hz), 4.05-4.20 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 517 [M+H]+
441		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=4.5, 17.4 Hz), 3.15-3.31 (3H, m), 3.84-3.98 (4H, m), 4.09 (1H, m), 4.16-4.22 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98-7.06 (3H, m).	ESI-MS m/z: 494 [M+H]+
442		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20-2.26 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J = 4.2, 16.9 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 5.4, 16.8 Hz), 3.84-3.98 (4H, m), 4.09 (1H, m), 4.18-4.24 (3H, m), 4.37 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
443		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.25 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.14-4.22 (3H, m), 4.36 (1H, m), 4.60-4.62 (3H, m), 6.02 (1H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.29-7.38 (5H, m).	ESI-MS m/z: 420 [M+H]+

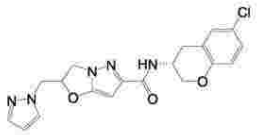
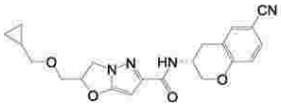
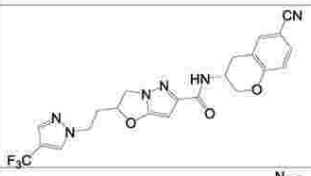
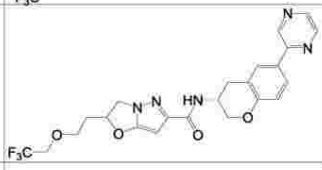
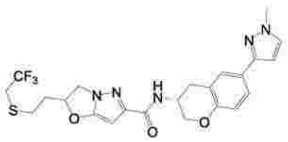
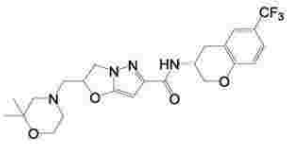
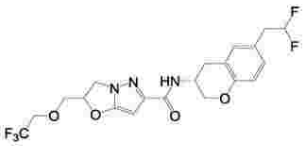
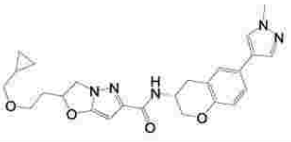
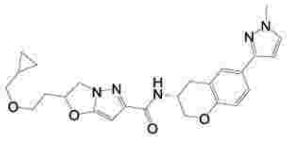
【２２０９】

【表５９】

実施例	構造式	NMR	MS
444		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, d, J=6.2 Hz), 2.04 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.09 (1H, m), 4.10-4.25 (4H, m), 4.38 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (1H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 424 [M+H]+
445		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.84(1H, br d, J=16.9 Hz), 3.16(1H, dd, J=16.9, 5.2 Hz), 4.15-4.24(2H, m), 4.36(1H, dd, J=10.7, 5.5 Hz), 4.52(1H, t, J=9.5 Hz), 4.60(1H, m), 5.50(1H, m), 6.02(1H, m), 6.76(1H, d, J=8.6 Hz), 6.97(1H, d, J=8.0 Hz), 7.19(1H, m), 7.22(1H, br d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 433 [M+H]+
446		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53(3H, m), 1.54(3H, s), 2.09(3H, s), 2.76(1H, dd, J=16.8, 4.0 Hz), 3.07(1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.87(2H, s), 4.11(2H, m), 4.51(1H, m), 6.72(1H, d, J=8.6 Hz), 6.89-6.97(2H, m), 7.00(1H, br d, J=6.4 Hz).	ESI-MS m/z: 362 [M+H]+
447		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.84(1H, dt, J=16.7, 4.0 Hz), 2.90(1H, t, J=7.2 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 4.11(2H, t, J=7.2 Hz), 4.14-4.24(2H, m), 4.36(1H, m), 4.51(1H, m), 4.61(1H, m), 5.50(1H, m,), 6.02(1H, s), 6.83(1H, br d, J=, 8.3 Hz), 6.90(1H, br s), 6.98(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.01(1H, m).	ESI-MS m/z: 466 [M+H]+
448		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.62 (1H, s), 2.83 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J = 5.3, 16.8 Hz), 3.25 (3H, s), 4.11-4.18 (3H, m), 4.29 (1H, dt, J = 2.7, 9.1 Hz), 4.61 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 431 [M+H]+
449		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18-0.22 (2H, m), 0.54 (2H, t, J=8.9 Hz), 1.02 (1H, m), 2.84 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.77-3.98 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.38 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.59 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
450		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 5.3, 16.5 Hz), 4.22-4.31 (3H, m), 4.40 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.62-4.73 (3H, m), 5.65 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J = 4.9, 8.3 Hz), 6.92-6.94 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.12 (1H, m).	ESI-MS m/z: 418 [M+H]+
451		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.83 (1H, d, J=16.9 Hz), 3.14 (1H, dd, J=5.1, 16.9 Hz), 3.76 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.26 (1H, m), 4.38 (2H, m), 4.59 (1H, m), 5.15 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.03 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.54 (1H, s).	ESI-MS m/z: 414 [M+H]+
452		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 4.4, 16.6 Hz), 3.01 (1H, m), 3.08-3.20 (4H, m), 4.13 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.34 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 450 [M+H]+

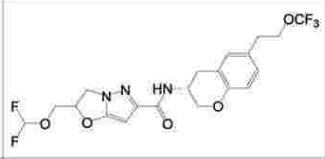
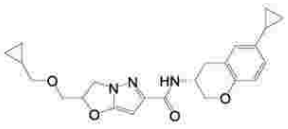
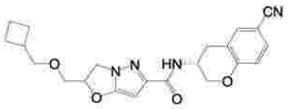
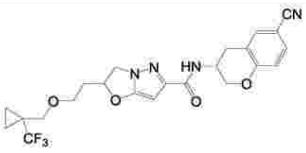
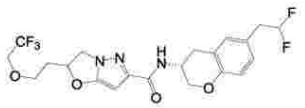
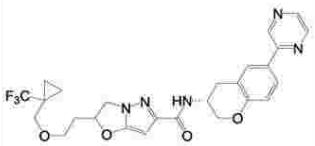
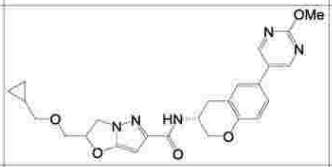
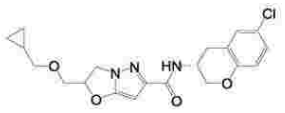
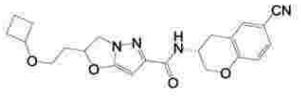
【２２１０】

【表６０】

実施例	構造式	NMR	MS
453		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.82 (1H, dd, J = 3.6, 17.1 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 5.2, 16.8 Hz), 4.12-4.18 (3H, m), 4.33 (1H, m), 4.55-4.59 (3H, m), 5.63 (1H, m), 5.89 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s).	ESI-MS m/z: 400 [M+H]+
454		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (2H, s), 0.54 (2H, d, J = 7.8 Hz), 1.02 (1H, s), 2.90 (1H, dd, J = 4.4, 16.5 Hz), 3.17 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 3.2, 6.8 Hz), 3.77-3.79 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.23-4.33 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 395 [M+H]+
455		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.44(1H, m), 2.52(1H, m), 2.89(1H, br d, J=16.8 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.1 Hz), 3.83(1H, m), 4.27(2H, m), 4.33(1H, m), 4.40(2H, m), 4.63(1H, m), 5.21(1H, m), 5.93(1H, s), 6.91(1H, m), 6.92(1H, d, J=8.6 Hz), 7.37(1H, s), 7.42(1H, d, J=8.6 Hz), 7.70(1H, m), 7.74(1H, s).	ESI-MS m/z: 473 [M+H]+
456		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=4.5, 16.7 Hz), 3.27 (1H, dd, J=5.6, 17.2 Hz), 3.83 (4H, m), 3.96 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.34 (1H, m), 4.68 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.90 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.58 (1H, s), 8.96 (1H, s).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
457		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.84-2.92 (3H, m), 3.11 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J=4.4, 17.2 Hz), 3.86-3.93 (4H, m), 4.22 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.02 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.51 (1H, s), 7.54 (1H, s).	ESI-MS m/z: 508 [M+H]+
458		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18(3H, m), 1.20(3H, m), 2.33(2H, m), 2.49(2H, m), 2.73(2H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 3.9 Hz), 3.21(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.70(2H, m), 4.11-4.35(4H, m), 4.66(1H, m), 5.40(1H, m), 5.89(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.98(1H, m), 7.33(1H, s), 7.38(1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 481 [M+H]+
459		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85 (1H, m), 3.04 (2H, dt, J = 4.5, 17.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5,5 16.6 Hz), 3.89-3.98 (4H, m), 4.16-4.21 (3H, m), 4.32 (1H, dt, J = 4.0, 9.3 Hz), 4.62 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 4.5, 56.3 Hz), 5.92 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
460		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (2H, m), 0.52 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.16 (2H, m), 2.88 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=5.0, 16.9 Hz), 3.26 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.62 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.33 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s).	ESI-MS m/z: 464 [M+H]+
461		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (2H, m), 0.53 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.16 (2H, m), 2.89 (1H, m), 3.19-3.27 (3H, m), 3.62 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.99 (1H, m), 4.22 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.51-7.53 (2H, m).	ESI-MS m/z: 464 [M+H]+

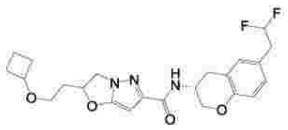
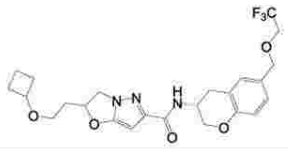
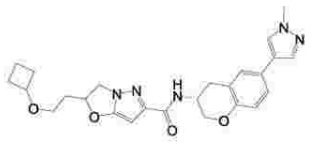
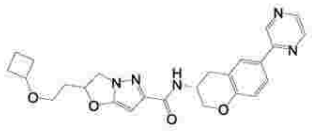
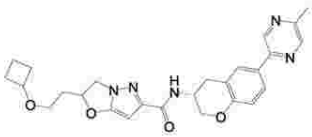
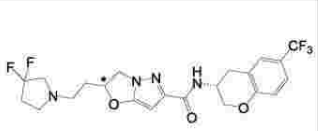
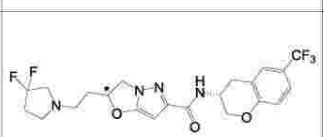
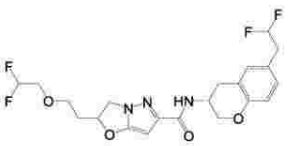
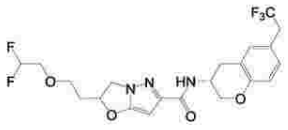
【２２１１】

【表６１】

実施例	構造式	NMR	MS
462		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.82-2.92 (3H, m), 3.16 (1H, dd, J = 5.0, 16.5 Hz), 4.08-4.24 (7H, m), 4.36 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.46 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.36 (1H, dt, J = 5.6, 109.3 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.03 (2H, m).	ESI-MS m/z: 478 [M+H]+
463		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.15-0.21 (2H, m), 0.51-0.62 (4H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.02 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.14 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 2.7, 6.9 Hz), 3.73-3.82 (2H, m), 4.14-4.19 (3H, m), 4.29 (1H, dt, J = 4.0, 9.2 Hz), 4.60 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.90 (1H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.02 (1H, m).	ESI-MS m/z: 410 [M+H]+
464		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63-1.72 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.53 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J = 5.1, 16.7 Hz), 3.47-3.50 (2H, m), 3.74-3.75 (2H, m), 4.17 (1H, m), 4.23-4.31 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
465		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.72(2H, m), 1.02(2H, m), 2.17(2H, m), 2.89(1H, dd, J=17.3, 4.5 Hz), 3.17(1H, dd, J=17.3, 5.1 Hz), 3.47(1H, dd, J=10.8, 6.4 Hz), 3.59(1H, d, J=10.6 Hz), 3.58-3.68(2H, m), 4.01(1H, dd, J=9.8, 9.4 Hz), 4.24-4.29(2H, m), 4.34(1H, m), 4.65(1H, m), 5.42(1H, m), 5.89(1H, s), 6.86-6.97(2H, m), 7.38(1H, s), 7.42(1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 477 [M+H]+
466		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19 (2H, m), 2.84 (1H, d, J=15.4 Hz), 3.03 (2H, t, J=17.3 Hz), 3.16 (1H, dd, J=4.7, 17.1 Hz), 3.80-3.86 (4H, m), 3.96 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.73-6.02 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
467		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.71(2H, m), 1.01(2H, m), 2.16(2H, m), 2.97(1H, dd J=16.9, 3.7 Hz), 3.27(1H, dd, J=16.9, 5.2 Hz), 3.47(1H, dd, J=11.0, 6.2 Hz), 3.55(1H, dd, J=11.0, 1.6 Hz), 3.57-3.69(2H, m), 3.99(1H, m), 4.24-4.29(1H, m), 4.32(1H, m), 4.68(1H, m), 5.41(1H, m), 5.89(1H, s), 6.97-7.05(2H, m), 7.78-7.82(2H, m), 7.01(1H, m), 8.45(1H, d, J=2.5 Hz), 8.58(1H, t, J=1.8 Hz), 8.96(1H, d, J=1.2 Hz).	ESI-MS m/z: 530 [M+H]+
468		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.15-0.20 (2H, m), 0.50-0.57 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J = 4.7, 16.6 Hz), 3.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75-3.81 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.18 (1H, m), 4.25-4.33 (3H, m), 4.67 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.29 (1H, m), 8.66 (2H, s).	ESI-MS m/z: 478 [M+H]+
469		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.15-0.21 (2H, m), 0.51-0.57 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 16.6 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 5.4, 16.6 Hz), 3.37 (2H, dd, J = 3.2, 6.9 Hz), 3.74-3.82 (2H, m), 4.15-4.19 (3H, m), 4.30 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.00-7.09 (3H, m).	ESI-MS m/z: 404 [M+H]+
470		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.08-2.19 (4H, m), 2.90 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.50 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.89 (1H, t, J=7.3 Hz), 4.00 (1H, t, J=8.4 Hz), 4.27-4.35 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.43 (2H, m).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+

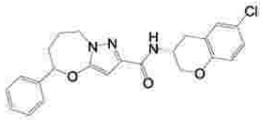
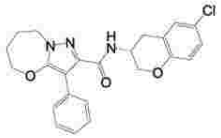
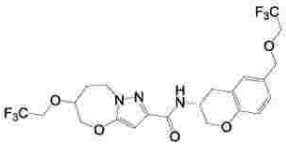
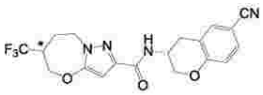
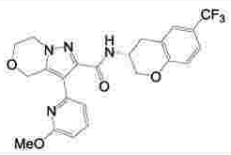
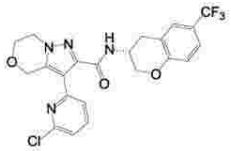
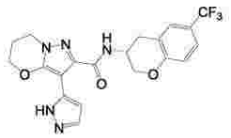
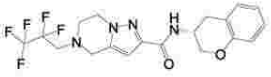
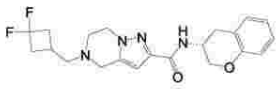
【２２１２】

【表６２】

実施例	構造式	NMR	MS
471		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.05-2.21 (4H, m), 2.85 (1H, dd, J=3.9, 16.4 Hz), 3.06 (2H, dt, J=4.5, 26.1 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.4, 16.5 Hz), 3.48-3.50 (2H, m), 3.90 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.33 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.73-6.02 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
472		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.83-1.90 (2H, m), 2.07-2.19 (4H, m), 2.86 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.49-3.51 (2H, m), 3.81 (2H, q, J=8.8 Hz), 3.89 (1H, t, J=7.1 Hz), 3.99 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.32 (1H, dt, J=4.2, 9.0 Hz), 4.56 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
473		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.04-2.21 (4H, m), 2.88 (1H, dd, J=3.9, 16.7 Hz), 3.20 (1H, dd, J=5.3, 16.7 Hz), 3.48-3.51 (2H, m), 3.88-4.01 (5H, m), 4.21 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.32 (1H, m), 4.64 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.14 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s).	ESI-MS m/z: 464 [M+H]+
474		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.05-2.21 (4H, m), 2.97 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 3.89 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.27-4.35 (3H, m), 4.68 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.99-7.02 (2H, m), 7.78-7.80 (2H, m), 8.45 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.58 (1H, t, J=2.0 Hz), 8.96 (1H, d, J=1.4 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
475		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.05-2.18 (4H, m), 2.50-2.59 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=5.3, 16.8 Hz), 3.48-3.50 (2H, m), 3.89 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.20-4.34 (3H, m), 4.67 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.83 (1H, s).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
476		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.98 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.21-2.32 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.69-2.76 (3H, m), 2.86-2.94 (3H, m), 3.20 (1H, dd, J = 5.1, 16.8 Hz), 3.93 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.26 (2H, s), 4.36 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.65 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 487 [M+H]+
477		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.99 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.63 (1H, m), 2.69-2.77 (3H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 3.21 (1H, dd, J = 5.5, 16.8 Hz), 3.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.25 (2H, d, J = 2.6 Hz), 4.35 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.65 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 487 [M+H]+
478		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=3.4, 16.7 Hz), 3.03 (2H, td, J=4.3, 17.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.63-3.75 (4H, m), 3.97 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.34 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.70-6.03 (3H, m), 6.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+
479		1H-NMR ($CDCl_3$) δ :2.18 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.15-3.30 (3H, m), 3.63-3.75 (4H, m), 3.97 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.84 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.97-7.06 (3H, m).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+

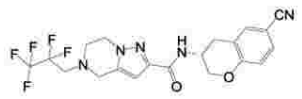
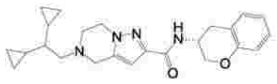
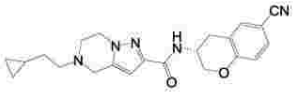
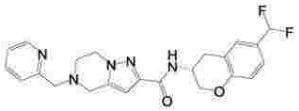
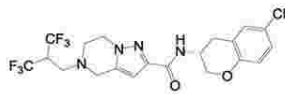
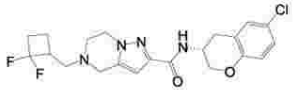
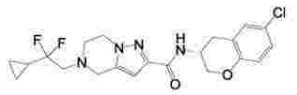
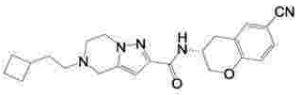
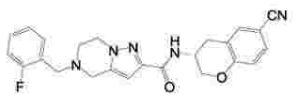
【２２１３】

【表６３】

実施例	構造式	NMR	MS
480		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.88 (1H, m), 2.03-2.25 (3H, m), 2.86 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.14 (1H, t, J=12.3 Hz), 4.20 (2H, d, J=2.9 Hz), 4.40 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.59-4.69 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.82 (1H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.35-7.41 (6H, m).	ESI-MS m/z: 424 [M+H]+
481		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.88 (2H, m), 2.06 (2H,m), 2.76-2.81 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 4.04 (2H, m), 4.15 (2H, m), 4.26 (2H,m), 4.57 (1H, m), 6.77 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=8.20 Hz), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.20 Hz), 7.27 (1H, m), 7.13-7.35 (2H,m), 7.44-7.47 (2H, m).	ESI-MS m/z: 424 [M+H]+
482		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05-2.07 (2H, m), 2.88 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.83 (2H, q, J=8.8 Hz), 3.91-4.16 (6H, m), 4.21 (2H, s), 4.43 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.61 (1H, m), 6.26 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 524 [M+H]+
483		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.56 (1H,), 4.64 (1H,), 6.28 (1H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, m).	ESI-MS m/z: 407 [M+H]+
484		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.96 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.19 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.28 (2H, s), 4.66 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (2H, s), 7.39 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.5 Hz).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
485		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.94-2.99 (1H, m), 3.20-3.26 (1H, m), 4.13 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.29 (2H, m), 4.64 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.96 (1H,m), 7.15 (1H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.66 (1H, m), 8.34 (1H, m).	ESI-MS m/z: 479 [M+H]+
486		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.30-2.55 (2H, m), 2.94-2.95 (1H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 4.30 (2H, m), 4.44-4.46 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.44-7.58 (3H, m), 7.64-7.69 (2H, m).	ESI-MS m/z: 434 [M+H]+
487		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.88 (1H, m), 3.16-3.25 (5H, m), 3.95 (2H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 4.19-4.21 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.06 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 431 [M+H]+
488		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20-2.39 (3H, m), 2.65-2.74 (4H, m), 2.85-2.93 (3H, m), 3.19 (1H, dd, J=5.1, 16.6 Hz), 3.66 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.16-4.24 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, t, J=7.7 Hz).	ESI-MS m/z: 403 [M+H]+

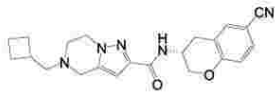
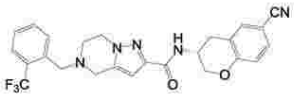
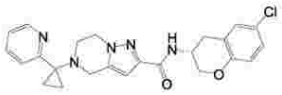
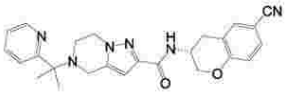
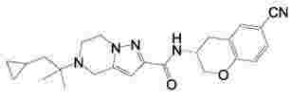
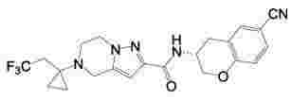
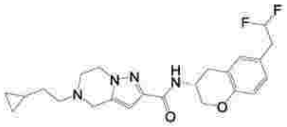
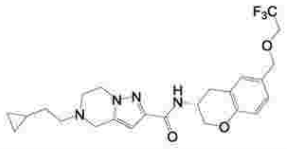
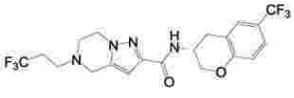
【２２１４】

【表６４】

実施例	構造式	NMR	MS
489		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.92 (1H, dd, J=4.8, 16.5 Hz), 3.15-3.26 (5H, m), 3.96 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.24-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m).	ESI-MS m/z: 456 [M+H]+
490		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.15-0.23 (4H, m), 0.38-0.48 (4H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.26 (1H, m), 2.62 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.89-2.93 (3H, m), 3.18 (1H, m), 3.68 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.18-4.22 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 407 [M+H]+
491		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.06 (2H, q, J=5.0 Hz), 0.44-0.48 (2H, m), 0.70 (1H, m), 1.45 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.89-2.94 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=5.5, 16.6 Hz), 3.68 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.22-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m).	ESI-MS m/z: 392 [M+H]+
492		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.91 (1H, m), 3.00 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.75 (2H, d, J=4.9 Hz), 3.87 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.15 (2H, m), 4.23 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.40-6.70 (2H, m), 6.92 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (3H, m), 7.41 (1H, t, J=5.8 Hz), 7.69 (1H, m), 8.58 (1H, m).	ESI-MS m/z: 440 [M+H]+
493		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85 (1H, dd, J=3.9, 16.9 Hz), 3.01-3.03 (4H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.80 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.19 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.61 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.01-7.10 (3H, m).	
494		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.88 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.85-3.08 (4H, m), 3.16 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.13-4.32 (3H, m), 4.63 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.82 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.29 (1H, s).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
495		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.59 (2H, m), 0.68 (2H, m), 1.40 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=4.2, 17.1 Hz), 2.99 (2H, t, J=13.2 Hz), 3.15 (3H, m), 3.91 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.19 (2H, d, J=3.0 Hz), 4.62 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.01-7.10 (3H, m).	ESI-MS m/z: 437 [M+H]+
496		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.58-1.66 (4H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.88-2.94 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.65 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.22-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 406 [M+H]+
497		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.91 (1H, dd, J=4.5, 16.3 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.72 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.22-4.32 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.07 (1H, m), 7.14 (1H, td, J=1.1, 7.5 Hz), 7.29 (1H, m), 7.37-7.43 (3H, m).	ESI-MS m/z: 432 [M+H]+

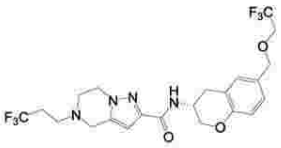
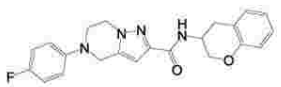
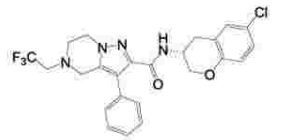
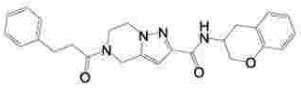
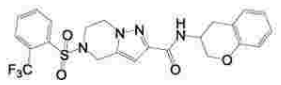
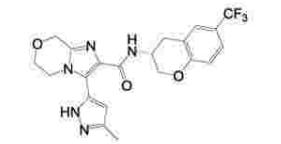
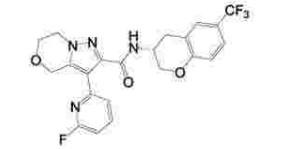
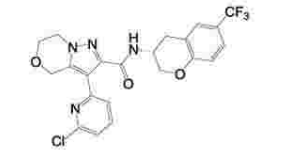
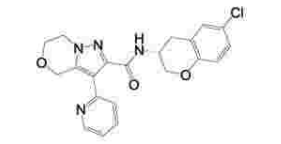
【２２１５】

【表６５】

実施例	構造式	NMR	MS
498		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.72 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.53-2.63 (3H, m), 2.86-2.96 (3H, m), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.5 Hz), 3.63 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.22-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.95 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 392 [M+H]+
499		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.89-2.97 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.73 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.23-4.33 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.97 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 482 [M+H]+
500		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14 (4H, m), 2.84 (1H, dd, J=4.5, 17.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J=5.3, 16.9 Hz), 3.24 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.96 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.14-4.21 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.97-7.08 (3H, m), 7.17 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.65 (1H, td, J=1.8, 7.7 Hz), 8.58 (1H, d, J=3.9 Hz).	ESI-MS m/z: 450 [M+H]+
501		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (6H, s), 2.84 (2H, t, J=5.2 Hz), 2.92 (1H, dd, J=5.0, 16.7 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.1, 16.7 Hz), 3.86 (1H, s), 4.04 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.23-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.17 (1H, q, J=3.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J=3.7 Hz), 8.57 (1H, d, J=4.6 Hz).	ESI-MS m/z: 443 [M+H]+
502		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.04 (2H, m), 0.47 (2H, m), 0.73 (1H, m), 1.17 (6H, s), 1.41 (2H, d, J=6.4 Hz), 2.91 (1H, dd, J=4.9, 16.4 Hz), 2.98 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.5 Hz), 3.83 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.22-4.33 (2H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=1.7, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 420 [M+H]+
503		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.25-2.38 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=4.9, 16.5 Hz), 3.12-3.20 (3H, m), 3.89 (2H, s), 4.03 (1H, t, J=5.2 Hz), 4.23-4.31 (3H, m), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
504		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.06 (2H, q, J=5.0 Hz), 0.43-0.48 (2H, m), 0.71 (1H, m), 1.45 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.64 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.84-2.93 (3H, m), 3.06 (2H, dt, J=4.5, 26.1 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.5, 16.7 Hz), 3.68 (2H, s), 4.11-4.23 (4H, m), 4.63 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m).	ESI-MS m/z: 431 [M+H]+
505		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.06-0.07 (2H, m), 0.45-0.47 (2H, m), 0.70 (1H, m), 1.45 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.64 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.86-2.93 (3H, m), 3.18 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.81 (2H, q, J=8.8 Hz), 4.13 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.20-4.24 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.02-7.05 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz).	ESI-MS m/z: 479 [M+H]+
506		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.32-2.44 (2H, m), 2.80-2.84 (2H, m), 2.90-2.97 (3H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 3.72 (2H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.26 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.93-7.00(2H, m), 7.33 (1H, s), 7.39-7.45 (1H, m).	ESI-MS m/z: 463 [M+H]+

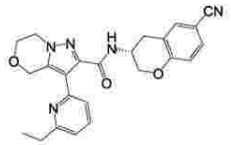
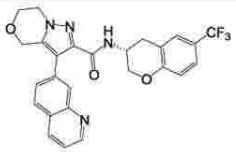
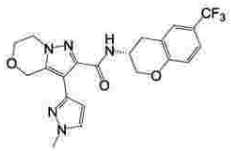
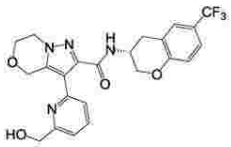
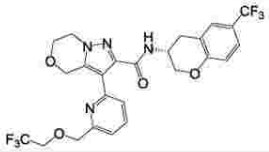
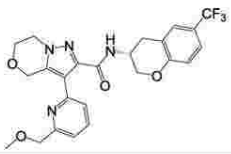
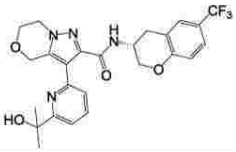
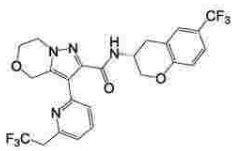
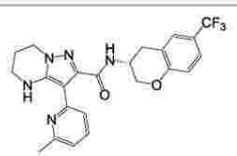
【２２１６】

【表６６】

実施例	構造式	NMR	MS
507		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.32-2.45 (2H, m), 2.77-2.90 (3H, m), 2.95 (2H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.78-3.88 (2H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 4.21 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 507 [M+H]+
508		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.65 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.21-4.23 (4H, m), 4.36 (2H, s), 4.65 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.87-6.95 (4H, m), 6.98-7.16 (5H, m).	ESI-MS m/z: 393 [M+H]+
509		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.77 (1H, m), 3.06-3.23 (5H, m), 3.86 (2H, s), 4.10-4.24 (4H, m), 4.56 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=2.3, 8.5 Hz), 7.30-7.37 (5H, m).	ESI-MS m/z: 491 [M+H]+
510		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.71 (2H, q, J=8.1 Hz), 2.88 (1H, m), 2.97-3.01 (2H, m), 3.20 (1H, dd, J=5.5, 16.8 Hz), 3.77 (1H, m), 3.99-4.09 (3H, m), 4.21 (2H, d, J=3.0 Hz), 4.59 (1H, s), 4.64 (1H, m), 4.80 (1H, s), 6.56 (1H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.06-7.07 (2H, m), 7.12-7.24 (6H, m).	ESI-MS m/z: 431 [M+H]+
511		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.87 (1H, dd, J=4.1, 16.5 Hz), 3.19 (1H, dd, J=5.3, 16.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.19-4.21 (4H, m), 4.50 (2H, s), 4.63 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.93 (1H, m), 8.23 (1H, m).	ESI-MS m/z: 507 [M+H]+
512		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37 (3H, s), 2.97 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 4.9, 16.8 Hz), 4.09-4.10 (2H, m), 4.20-4.21 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.66 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
513		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.94-2.99 (1H, m), 3.20-3.26 (1H, s), 4.12 (2H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 4.29 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.73-6.77(1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.35-7.43 (3H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.24-8.29 (1H, m).	ESI-MS m/z: 463 [M+H]+
514		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.94-2.99 (1H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 4.13 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.29 (2H, m), 4.62-4.70 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 8.32-8.35 (1H, m).	ESI-MS m/z: 479 [M+H]+
515		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.87-2.90 (1H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 4.06-4.28 (6H, m), 4.46-4.51 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.73-6.82 (1H, m), 7.00-7.11 (3H, m), 7.69-7.79 (2H, m), 8.30 (1H, m), 8.81 (1H, m).	ESI-MS m/z: 411 [M+H]+

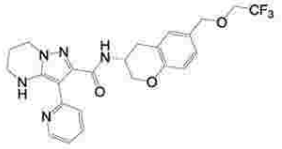
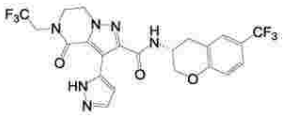
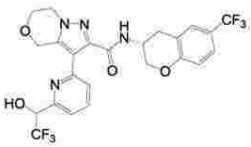
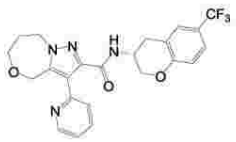
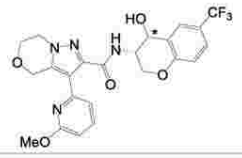
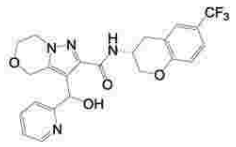
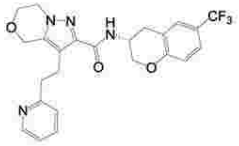
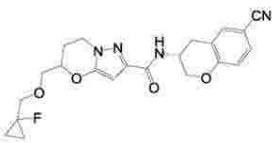
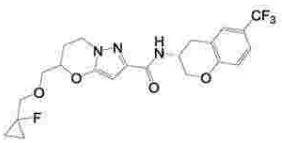
【２２１７】

【表６７】

実施例	構造式	NMR	MS
516		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (3H, t, J=7.60 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.60 Hz), 2.92-2.97 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 4.13-4.20 (4H, m), 4.23-4.33 (2H, m), 4.64 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.91-6.93 (1H, m), 7.00-7.02 (1H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m).	ESI-MS m/z: 430 [M+H]+
517		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.91 (1H, dd, J=3.3, 16.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.3, 17.0 Hz), 4.11-4.28 (6H, m), 4.62 (1H, m), 4.87 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.41 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.86 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.91 (1H, m).	ESI-MS m/z: 495 [M+H]+
518		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.99 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J=5.7, 17.1 Hz), 3.78 (3H, s), 4.10-4.12 (2H, m), 4.22-4.24 (2H, m), 4.26-4.35 (2H, m), 4.71 (1H, m), 4.97 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31-7.38 (3H, m), 8.62 (1H, d, J=7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
519		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.97 (1H, dd, J=4.0, 16.7 Hz), 3.22 (1H, dd, J=5.3, 16.9 Hz), 3.46 (1H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.19-4.21 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.65 (1H, m), 4.75 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.34-7.40 (3H, m), 7.72 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
520		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.96 (1H, dd, J=4.2, 16.8 Hz), 3.22 (1H, dd, J=5.3, 16.7 Hz), 3.94 (2H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 4.28 (2H, d, J=3.2 Hz), 4.65 (1H, m), 4.75 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.34 (1H, s), 7.36-7.40 (2H, m), 7.75 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 557 [M+H]+
521		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.55 (6H, s), 2.97 (1H, dd, J=4.3, 16.8 Hz), 3.22 (1H, dd, J=5.3, 16.8 Hz), 4.13-4.15 (2H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 4.29 (2H, m), 4.58 (1H, s), 4.65 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J=0.8, 7.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.74 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J=0.8, 7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 503 [M+H]+
522		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.97 (1H, dd, J=4.5, 17.0 Hz), 3.21 (1H, dd, J=5.3, 16.8 Hz), 3.46 (2H, s), 4.11-4.28 (7H, m), 4.54-4.68 (3H, m), 5.05 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.73 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=7.9 Hz).	ESI-MS m/z: 489 [M+H]+
523		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.97 (1H, dd, J=4.3, 16.8 Hz), 3.23 (1H, dd, J=5.4, 16.7 Hz), 3.55 (2H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.18-4.20 (2H, m), 4.29 (2H, d, J=3.3 Hz), 4.65 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.30 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 527 [M+H]+
524		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.93-2.99 (1H, m), 3.19-3.25 (1H, q, J=7.34 Hz), 3.46 (2H, m), 4.09 (2H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 4.62-4.69 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.21-7,38 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, m), 8.32 (1H, m).	ESI-MS m/z: 458 [M+H]+

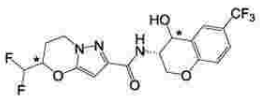
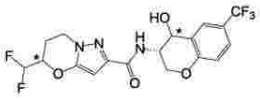
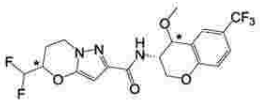
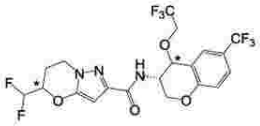
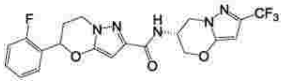
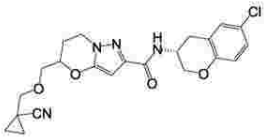
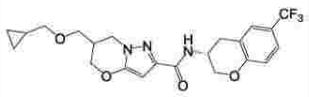
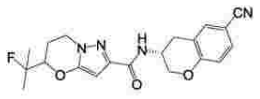
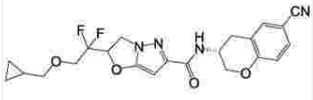
【２２１８】

【表６８】

実施例	構造式	NMR	MS
525		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.20 (2H, m), 2.89-2.94 (1H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.44 (2H,m), 3.78-3.86 (2H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.60-4.66 (2H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.10-7.21 (1H, m), 7.31-7.40 (2H,m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.40-8.41 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, m).	ESI-MS m/z: 488 [M+H]+
526		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.96 (1H, d, J=16.8 Hz), 3.24 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.90 (2H, s), 4.19-4.43 (6H, m), 4.69 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.30-7.62 (6H, m).	ESI-MS m/z: 529 [M+H]+
527		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.97 (1H, m), 3.23 (1H, m), 4.07-4.37 (6H, m), 4.65 (1H, m), 4.92-5.09 (4H, m), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.41 (4H, m), 7.82 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.31 (1H, m).	ESI-MS m/z: 543 [M+H]+
528		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.03 (2H, m), 2.87 (1H, d, J=18.1 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.8, 16.5 Hz), 4.05 (2H, m), 4.21 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.28 (1H, m), 4.54 (2H, m), 4.68 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.71 (1H, td, J=1.8, 7.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.84 (1H, d, J=7.6 Hz).	ESI-MS m/z: 459 [M+H]+
529		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86 (1H, d, J=4.8 Hz), 3.91 (3H, s), 4.13-4.15 (2H, m), 4.21-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, dd, J=3.8, 11.0 Hz), 4.67 (1H, m), 4.96 (1H, t, J=8.1 Hz), 5.18 (2H, d, J=3.0 Hz), 6.61 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=10.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.66 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.8 Hz).	ESI-MS m/z: 491 [M+H]+
530		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.92 (1H, m), 3.22 (1H, m), 4.01-4.13 (4H, m), 4.26 (2H, d, J=12.7 Hz), 4.59-4.65 (2H, m), 4.82 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.02 (1H, s), 6.53 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.27-7.40 (3H, m), 7.68 (2H, s), 8.45 (1H, s).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
531		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.95 (1H, dd, J=4.1, 16.6 Hz), 3.07 (4H, s), 3.23 (1H, dd, J=5.4, 16.7 Hz), 3.93-3.96 (2H, m), 4.02-4.05 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.67 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.05-7.12 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (1H, td, J=1.8, 7.6 Hz), 8.52 (1H, m).	ESI-MS m/z: 473 [M+H]+
532		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.71(2H, m), 1.11(2H, m), 2.16-2.36(2H, m), 2.90(1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.6, 5.3 Hz), 3.77-3.84(3H, m), 3.89(1H, dd, J=10.5,5.1 Hz), 4.10(1H, m), 4.16-4.33(3H, m), 4.39(1H, m), 4.63(1H, m), 6.03(1H, s), 6.92(1H, m), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 7.39(1H, m), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
533		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.11(2H, m), 2.16-2.40(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.8, 4.4 Hz), 3.19(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.72-3.84(3H, m), 3.88(1H, dd, J=10.5,5.1 Hz), 4.09(1H, m), 4.16-4.29(3H, m), 4.39(1H, m), 4.65(1H, m), 6.03(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.6 Hz), 6.97(1H, m), 7.33(1H, m), 7.38(1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 470 [M+H]+

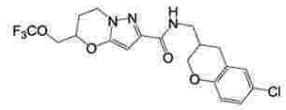
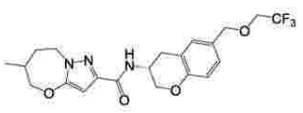
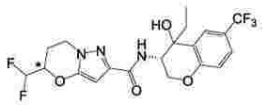
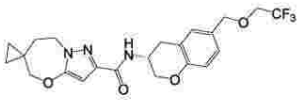
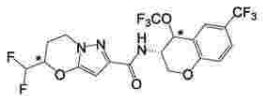
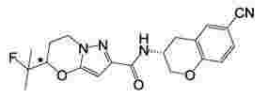
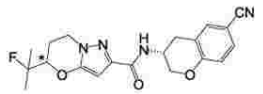
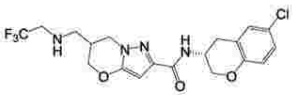
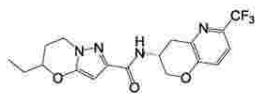
【２２１９】

【表６９】

実施例	構造式	NMR	MS
534 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.39 (2H, m), 3.18 (1H, s), 4.12 (1H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 4.33-4.44 (2H, m), 4.63 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 3.5 Hz), 5.97 (1H, m), 6.10 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz).	ESI-MS m/z: 434 [M+H]+
534 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.24-2.39 (2H, m), 3.12 (1H, s), 4.12 (1H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 4.34-4.46 (2H, m), 4.50 (1H, dd, J = 2.2, 11.3 Hz), 4.76 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.96 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.97-7.03 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 434 [M+H]+
535		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.30(2H, m), 3.42(3H, m), 4.10(1H, m), 4.16-4.33(5H, m), 4.64(1H, m), 5.92(1H, td, J=, 54.5, 3.4 Hz), 6.09(1H, s), 6.90(1H, d, J=9.0 Hz), 7.12(1H, m), 7.44(1H, d, J=9.0 Hz), 7.45(1H, s).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
536		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56(3H, m), 1.68(3H, m), 2.33(1H, m), 4.07-4.44(3H, m), 4.49(1H, m), 5.95(1H, dd, J=49.3, 3.4 Hz), 6.06(1H, s), 7.04(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.6 Hz), 7.52(1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.55(1H, m).	ESI-MS m/z: 516 [M+H]+
537		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.38-2.50 (2H, m), 4.10-4.29 (2H, m), 4.34-4.37 (2H, m), 4.43-4.47 (2H, m), 4.86 (1H, m), 5.58 (1H, m), 5.86 (1H, s), 6.13 (1H, s), 7.11 (1H, m), 7.20-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, m).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
538		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98(2H, m), 1.32(2H, m), 2.18-2.36(2H, m), 2.85(1H, dd, J=16.8, 4.3 Hz), 3.14(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.55(2H, m), 3.76(1H, ddd, J=10.5, 4.8, 1.2 Hz), 3.83(1H, dd, J=10.5, 5.1 Hz), 4.10(1H, m), 4.16-4.28(3H, m), 4.38(1H, m), 4.61(1H, m), 6.01(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 6.99(1H, d, J=7.8 Hz), 7.04(1H, d, J=2.6 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz).	ESI-MS m/z: 443 [M+H]+
539		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.21 (2H, m), 0.50-0.56 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 5.4, 16.7 Hz), 3.28 (2H, dd, J = 2.8, 6.8 Hz), 3.51 (2H, dd, J = 2.1, 6.5 Hz), 4.00 (1H, m), 4.15-4.21 (2H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.34 (1H, dd, J = 3.1, 11.2 Hz), 4.64 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.94-6.97 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, m).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
540		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47(3H, m), 1.51(3H, m), 2.17(1H, m), 2.31(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 4.7 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 4.08-4.13(2H, m), 4.21-4.34(3H, m), 4.63(1H, m), 6.04(1H, s), 6.92(1H, d, J=8.5 Hz), 6.96(1H, m), 7.38(1H, d, J=2.0 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 385 [M+H]+
541		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.16-0.22 (2H, m), 0.51-0.58 (2H, m), 1.01 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 4.7, 16.6 Hz), 3.17 (1H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.77-3.98 (2H, m), 4.23-4.30 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.49 (1H, dd, J = 6.2, 10.5 Hz), 4.63 (1H, m), 5.59 (1H, m), 5.96 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+

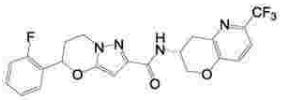
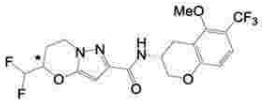
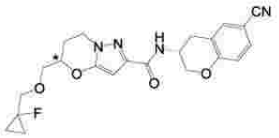
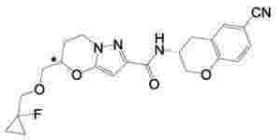
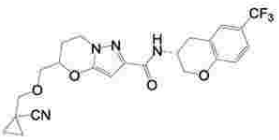
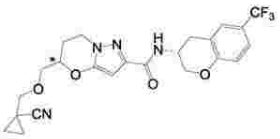
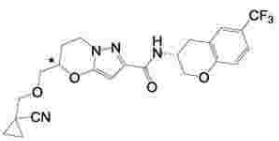
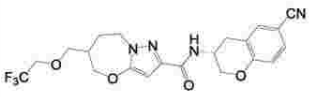
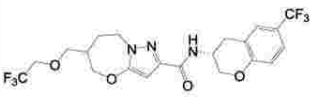
【２２２０】

【表７０】

実施例	構造式	NMR	MS
542		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27-2.40 (3H, m), 2.59 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J=5.1, 17.2 Hz), 3.39-3.48 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.16-4.30 (5H, m), 4.48 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.73 (1H, m), 6.96-7.05 (3H, m).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
543		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.96-1.00 (3H, m), 1.96 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.83 (2H, dq, J=1.4, 11.7 Hz), 4.04 (1H, m), 4.17-4.23 (3H, m), 4.29 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.01 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=2.1, 8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 440 [M+H]+
544		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06(3H, d, J=7.4 Hz), 1.88(1H, m), 2.06(1H, m), 2.35(2H, m), 4.13(1H, m), 4.23-4.31(2H, m), 4.33-4.45(2H, m), 4.52(1H, dd, J=10.8, 3.0 Hz), 4.64(1H, m), 5.97(1H, td, J=, 55.1, 3.4 Hz), 6.10(1H, s), 6.76(1H, d, J=9.2 Hz), 6.99(1H, 8.6 Hz), 7.49(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.79(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
545		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.58 (2H, t, J=5.2 Hz), 0.68 (2H, t, J=5.3 Hz), 1.66 (2H, m), 2.88 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=5.4, 16.7 Hz), 3.74 (2H, s), 3.82 (2H, q, J=8.7 Hz), 4.21-4.24 (4H, m), 4.57 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
546		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39(2H, m), 4.18(1H, m), 4.27(1H, m), 4.31-4.47(3H, m), 4.85(1H, m), 5.39(1H, d, J=3.1Hz), 5.98(1H, td, J=, 55.1, 3.5 Hz), 6.11(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.6 Hz), 7.04(1H, m), 7.56(1H, m), 7.57(1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 502 [M+H]+
547 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47(3H, m), 1.51(3H, m), 2.17(1H, m), 2.31(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 4.7 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 4.08-4.13(2H, m), 4.21-4.34(3H, m), 4.63(1H, m), 6.04(1H, s), 6.92(1H, d, J=8.5 Hz), 6.96(1H, m), 7.38(1H, d, J=2.0 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 385 [M+H]+
547 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47(3H, m), 1.51(3H, m), 2.17(1H, m), 2.31(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 4.7 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 4.08-4.13(2H, m), 4.21-4.34(3H, m), 4.63(1H, m), 6.04(1H, s), 6.92(1H, d, J=8.5 Hz), 6.96(1H, m), 7.38(1H, d, J=2.0 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 385 [M+H]+
548		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.37 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.11-3.24 (3H, m), 3.93 (1H, m), 4.11-4.24 (4H, m), 4.35 (1H, dd, J = 3.0, 11.1 Hz), 4.60 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 445 [M+H]+
549		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06(3H, t, J=7.5 Hz), 1.67-1.88(2H, m), 2.07(1H, m), 2.18(1H, m), 3.10(1H, dd, J=17.6, 4.5 Hz), 3.39(1H, dd, J=17.6, 6.5 Hz), 4.02-4.19(3H, m), 4.22-4.36(2H, m), 4.75(1H, m), 6.00(1H, s), 6.90(1H, d, J=7.7 Hz), 7.28(1H, d, J=8.5 Hz), 7.48(1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 397 [M+H]+

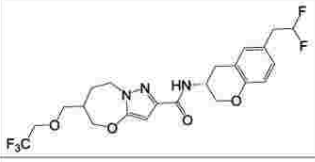
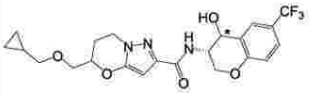
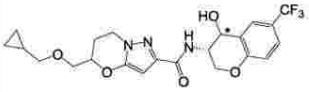
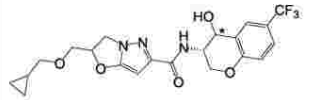
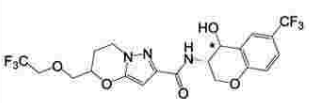
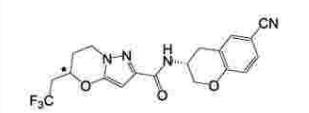
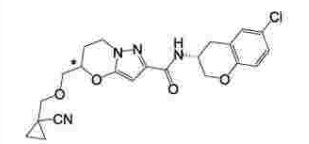
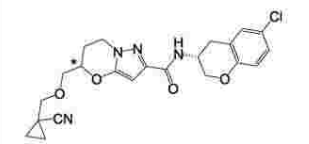
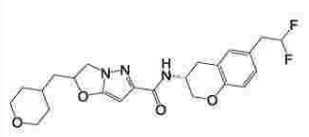
【２２２１】

【表７１】

実施例	構造式	NMR	MS
550		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39(1H, m), 2.48(1H, m), 3.12(1H, dd, J=17.6, 4.8 Hz), 3.40(1H, dd, J=17.6, 5.6 Hz), 4.13-4.37(4H, m), 4.77(1H, m), 5.57(1H, dd, J=9.5, 2.4 Hz), 6.13(1H, s), 6.94(1H, d, J=7.4 Hz), 7.11(1H, dd, J=10.2, 8.5 Hz), 7.21(1H, d, J=7.4Hz), 7.29(1H, d, J=8.5 Hz), 7.37(1H, m), 7.44-7.52(2H, m).	ESI-MS m/z: 463 [M+H]+
551		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34(2H, m), 2.98(1H, dd, J=17.7, 4.4 Hz), 3.11(1H, dd, J=17.7, 5.3 Hz), 3.83(3H, s), 4.19-4.32(3H, m), 4.39(1H, m), 4.66(1H, m), 5.97(1H, td, J=, 54.8, 3.4 Hz), 6.09(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.6 Hz), 6.73(1H, d, J=8.8 Hz), 6.92(1H, d, J=7.2 Hz), 7.38(1H, d, J=8.8 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
552 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.71(2H, m), 1.11(2H, m), 2.16-2.36(2H, m), 2.90(1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.6, 5.3 Hz), 3.77-3.84(3H, m), 3.89(1H, dd, J=10.5,5.1 Hz), 4.10(1H, m), 4.16-4.33(3H, m), 4.39(1H, m), 4.63(1H, m), 6.03(1H, s), 6.92(1H, m), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 7.39(1H, m), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
552 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.71(2H, m), 1.11(2H, m), 2.16-2.36(2H, m), 2.90(1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.6, 5.3 Hz), 3.77-3.84(3H, m), 3.89(1H, dd, J=10.5,5.1 Hz), 4.10(1H, m), 4.16-4.33(3H, m), 4.39(1H, m), 4.63(1H, m), 6.03(1H, s), 6.92(1H, m), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 7.39(1H, m), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
553		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98(2H, m), 1.31(2H, m), 2.16-2.39(2H, m), 2.93(1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz), 3.19(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.54(2H, m), 3.74(1H, dd J=20.4, 5.0 Hz), 3.84(1H, dd, J=10.4,4.8 Hz), 4.11(1H, m), 4.17-4.29(3H, m), 4.39(1H, m), 4.64(1H, m), 6.02(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.98(1H, d, J=7.9 Hz), 7.33(1H, d, J=1.4 Hz), 7.38(1H, dd, J=8.5, 1.4 Hz).	ESI-MS m/z: 477 [M+H]+
554 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98(2H, m), 1.31(2H, m), 2.16-2.39(2H, m), 2.93(1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz), 3.19(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.54(2H, m), 3.74(1H, dd J=20.4, 5.0 Hz), 3.84(1H, dd, J=10.4,4.8 Hz), 4.11(1H, m), 4.17-4.29(3H, m), 4.39(1H, m), 4.64(1H, m), 6.02(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.98(1H, d, J=7.9 Hz), 7.33(1H, d, J=1.4 Hz), 7.38(1H, dd, J=8.5, 1.4 Hz).	ESI-MS m/z: 477 [M+H]+
554 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98(2H, m), 1.31(2H, m), 2.16-2.39(2H, m), 2.93(1H, dd, J=16.8, 4.6 Hz), 3.19(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.54(2H, m), 3.74(1H, dd J=20.4, 5.0 Hz), 3.84(1H, dd, J=10.4,4.8 Hz), 4.11(1H, m), 4.17-4.29(3H, m), 4.39(1H, m), 4.64(1H, m), 6.02(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.98(1H, d, J=7.9 Hz), 7.33(1H, d, J=1.4 Hz), 7.38(1H, dd, J=8.5, 1.4 Hz).	ESI-MS m/z: 477 [M+H]+
555		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.74 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=4.4, 16.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.3, 16.7 Hz), 3.59-3.68 (2H, m), 3.74-3.85 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 4.64 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+
556		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.73 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=3.4, 16.2 Hz), 3.20 (1H, dd, J=5.2, 16.9 Hz), 3.60-3.68 (2H, m), 3.73-3.85 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.22-4.33 (4H, m), 4.65 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 493 [M+H]+

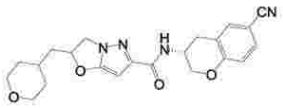
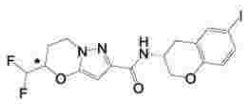
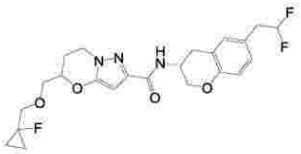
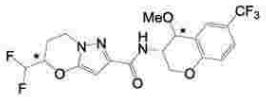
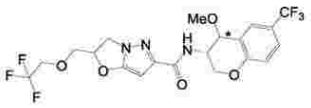
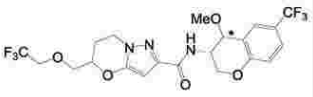
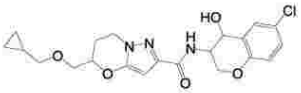
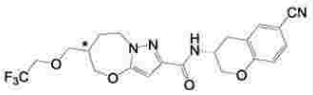
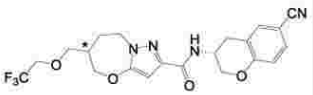
【２２２２】

【表７２】

実施例	構造式	NMR	MS
557		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.73 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.64-3.68 (2H, m), 3.72-3.82 (3H, m), 4.08 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.28-4.33 (2H, m), 4.61 (1H, m), 5.88 (1H, dt, 4.7, 53.7 Hz), 6.23 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=13.1 Hz).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
558		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20-0.24 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.07 (1H, m), 2.08-2.27 (2H, m), 3.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.53 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J = 5.2, 10.4 Hz), 3.93-4.23 (3H, m), 4.31-4.39 (2H, m), 4.62 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.04 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.55 (1H, s).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
559		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.19-0.23 (2H, m), 0.54-0.57 (2H, m), 1.06 (1H, m), 1.61 (1H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 3.36 (2H, dd, J = 1.6, 6.9 Hz), 3.65 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J = 5.1, 10.5 Hz), 4.07 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.28-4.38 (2H, m), 4.44 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.76 (1H, s), 6.01 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
560		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.20 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 1.03 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.37 (2H, dd, J = 1.3, 6.9 Hz), 3.74-3.82 (2H, m), 4.14-4.36 (4H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, s), 5.41 (1H, m), 5.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
561		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.25 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.84-3.98 (4H, m), 4.05-4.23 (3H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 4.62 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.05 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.53 (1H, s).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
562		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19(1H, m), 2.36(1H, m), 2.50(1H, m), 2.71(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.7, 4.7 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 4.09-4.33(4H, m), 4.53(1H, m), 4.62(1H, m), 6.03(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 6.94(1H, m), 7.38(1H, d, J=2.0 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 407 [M+H]+
563 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98(2H, m), 1.32(2H, m), 2.18-2.36(2H, m), 2.85(1H, dd, J=16.8, 4.3 Hz), 3.14(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.55(2H, m), 3.76(1H, ddd, J=10.5,4.8, 1.2 Hz), 3.83(1H, dd, J=10.5,5.1 Hz), 4.10(1H, m), 4.16-4.28(3H, m), 4.38(1H, m), 4.61(1H, m), 6.01(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 6.99(1H, d, J=7.8 Hz), 7.04(1H, d, J=2.6 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz).	ESI-MS m/z: 443 [M+H]+
563 (Isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98(2H, m), 1.32(2H, m), 2.18-2.36(2H, m), 2.85(1H, dd, J=16.8, 4.3 Hz), 3.14(1H, dd, J=16.7, 5.3 Hz), 3.55(2H, m), 3.76(1H, ddd, J=10.5,4.8, 1.2 Hz), 3.83(1H, dd, J=10.5,5.1 Hz), 4.10(1H, m), 4.16-4.28(3H, m), 4.38(1H, m), 4.61(1H, m), 6.01(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 6.99(1H, d, J=7.8 Hz), 7.04(1H, d, J=2.6 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz).	ESI-MS m/z: 443 [M+H]+
564		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30-1.45 (2H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.86 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 4.1, 16.9 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 4.5, 17.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.5, 16.8 Hz), 3.39-3.44 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.95-4.01 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 2.9 Hz), 4.34 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.88 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+

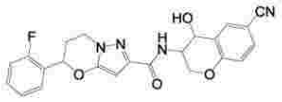
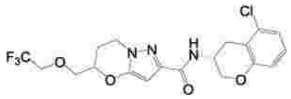
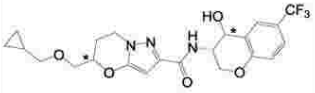
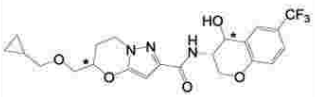
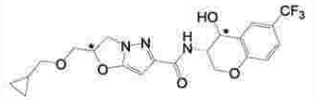
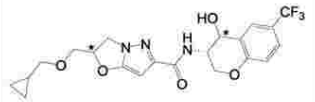
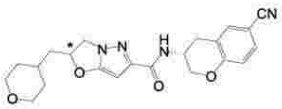
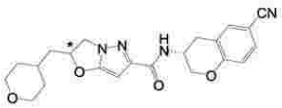
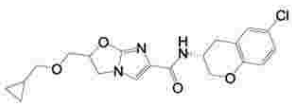
【２２２３】

【表７３】

実施例	構造式	NMR	MS
565		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31-1.45 (2H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.87 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J = 5.2, 16.6 Hz), 3.38-3.45 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.95-4.01 (2H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.34 (1H, m), 4.63 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
566		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25-2.40 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 5.3, 16.8 Hz), 4.08-4.22 (3H, m), 4.27 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.96 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+
567		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.70(2H, m), 1.10(2H, m), 2.14-2.33(2H, m), 2.86(1H, dd, J=17.4, 4.4 Hz), 3.04(2H, td, 17.4, 4.5 Hz), 3.16(1H, dd, J=16.7, 5.5 Hz), 3.75-3.85(3H, m), 3.88(1H, dd, J=10.6,5.1 Hz), 4.08(1H, m), 4.14-4.27(3H, m), 4.39(1H, m), 4.61(1H, m), 5.88(1H, tt, J=56.4, 4.6 Hz), 6.02(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.3 Hz), 6.94(1H, d, J=2.0 Hz), 7.00(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.03(1H, m).	ESI-MS m/z: 466 [M+H]+
568		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.36(2H, m), 3.49(3H, m), 4.18(1H, m), 4.24-4.46(5H, m), 4.67(1H, m), 5.98(1H, td, J=, 54.3, 3.5 Hz), 6.10(1H, s), 6.97(1H, d, J=8.3 Hz), 7.21(1H, d, J=8.5 Hz), 7.51(1H, d, J=8.3 Hz), 7.52(1H, m).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
569		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.49 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.91-4.00 (4H, m), 4.21-4.29 (3H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 4.70 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50-7.51 (2H, m).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
570		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.29 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.86-3.99 (4H, m), 4.14 (1H, m), 4.24-4.32 (3H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.39 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.51 (2H, m).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
571		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.22(2H, m), 0.55(2H, m), 1.06(1H, m), 1.46(1H, m), 2.09-2.33(2H, m), 3.35-3.39(2H, m), 3.66(1H, m), 3.76(1H, m), 3.96-4.31(3.5H, m), 4.31-4.46(2H, m), 4.60(0.5H,m), 4.67(0.5H, m), 4.84(0.5H, m), 5.99(0.5H, s), 6.04(0.5H, s), 6.78-6.89(1H, m), 7.03(1H, m), 7.14-7.22(1H, m), 7.24-7.37(1H, m).	ESI-MS m/z: 434 [M+H]+
572 (Isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.73 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=5.0, 17.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J=4.9, 16.8 Hz), 3.59-3.67 (2H, m), 3.74-3.85 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.24-4.34 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+
572 (Isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.74 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J=4.8, 16.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.60-3.68 (2H, m), 3.75-3.85 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 4.63 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+

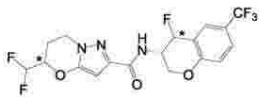
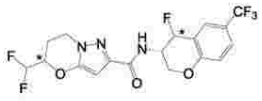
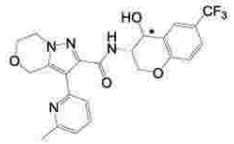
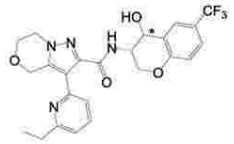
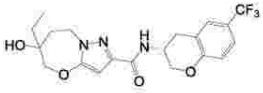
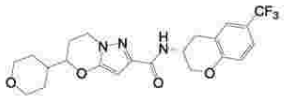
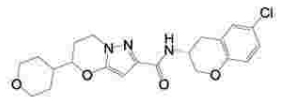
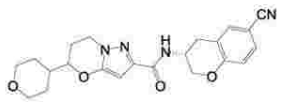
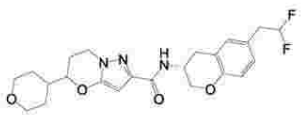
【２２２４】

【表７４】

実施例	構造式	NMR	MS
573		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.44(2H, m), 4.11-4.67(5H, m), 4.53(0.5H, m), 4.65(0.5H, m), 4.75(0.5H, m), .4.92(0.5H, m), 5.56(1H, m), 6.06-6.14(1H, m), 6.92-7.01(1H, m), 7.04-7.15(2H, m), 7.16-7.22(1H, m), 7.37(1H, m), 7.42-7.54(2H, m), 7.70(1H, m).	ESI-MS m/z: 435 [M+H]+
574		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25(2H, m), 2.78-2.94(1H, m), 2.95-3.17(1H, m), 3.84-3.99(4H, m), 4.02-4.40(5H, m), 4.51-4.74(1H, m), 6.04(1H, s), 6.82(1H, m), 6.95-7.03(2H, m), 7.09(1H, m).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+
575 (Isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20-0.24 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.07 (1H, m), 2.11-2.30 (2H, m), 3.25 (1H, s), 3.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 5.2, 10.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 5.2, 10.4 Hz), 4.04-4.26 (3H, m), 4.33-4.40 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.91 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.59 (1H, s).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
575 (Isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20-0.24 (2H, m), 0.53-0.59 (2H, m), 1.07 (1H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 3.23 (1H, s), 3.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 5.2, 10.5 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 5.1, 10.5 Hz), 4.04 (1H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 4.33-4.39 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.60 (1H, s).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
576 (Isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.21 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.95 (1H, s), 3.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.75-3.83 (2H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 4.29-4.36 (2H, m), 4.65 (1H, m), 4.93 (1H, s), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
576 (Isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.21 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 1.03 (1H, m), 3.03 (1H, s), 3.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.79 (2H, dd, J = 1.5, 4.7 Hz), 4.17-4.36 (4H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.41 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
577 (Isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31-1.45 (2H, m), 1.62-1.74 (3H, m), 1.87 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 4.7, 16.7 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.1, 16.8 Hz), 3.41 (2H, dt, J = 2.2, 11.8 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 7.9, 9.8 Hz), 3.95-4.01 (2H, m), 4.26-4.37 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.1, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
577 (Isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31-1.46 (2H, m), 1.63-1.75 (3H, m), 1.87 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 4.5, 16.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.4, 16.9 Hz), 3.42 (1H, dt, J = 2.2, 11.8 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 8.0, 9.8 Hz), 3.96-4.01 (2H, m), 4.26-4.36 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
578		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.14-0.19 (2H, m), 0.49-0.56 (2H, m), 1.00 (1H, m), 2.82 (1H, d, J =4.6, 16.7 Hz), 3.12 (1H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 3.76-3.78 (2H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 4.18-4.25 (2H, m), 4.57 (1H, m), 5.35 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.02-7.08 (3H, m), 7.27 (1H, s).	ESI-MS m/z: 404 [M+H]+

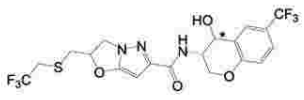
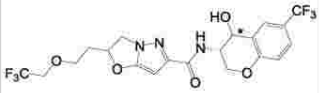
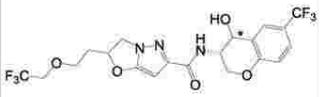
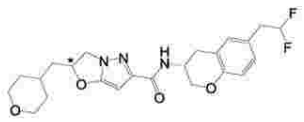
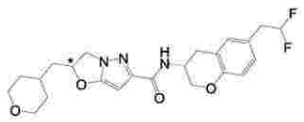
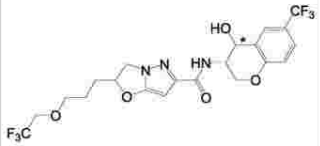
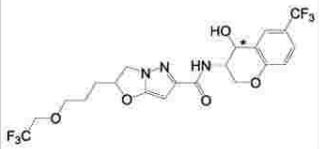
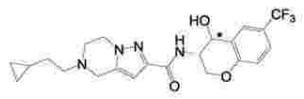
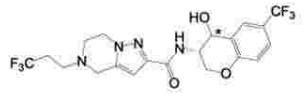
【２２２５】

【表７５】

実施例	構造式	NMR	MS
579 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39(2H, m), 4.06-4.15(1H, m), 4.20(1H, m), 4.33-4.40(2H, m), 4.42(1H, m), 4.78(1H, m), 5.51(1H, dd, J=54.9, 2.0 Hz), 6.00(1H, m), 6.13(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.6 Hz), 7.17(1H, d, J=8.8 Hz), 7.58(1H, d, J=8.6 Hz), 7.63(1H, m).	ESI-MS m/z: 436 [M+H]+
579 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.44(2H, m), 4.11(1H, m), 4.24(1H, m), 4.33-4.48(3H, m), 4.70(1H, m), 5.42(1H, dd, J=54.9, 2.0 Hz), 5.95(1H, m), 6.08(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 7.08(1H, d, J=8.6 Hz), 7.58(1H, d, J=8.6 Hz), 7.65(1H, m).	ESI-MS m/z: 436 [M+H]+
580		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.53 (3H, s), 3.31 (1H, s), 4.07-4.35 (6H, m), 4.67 (1H, m), 4.94 (1H, d, J=3.6 Hz), 5.03 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.0 Hz).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
581		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.01 (1H, s), 4.12-4.37 (6H, m), 4.67 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.09 (2H, d, J=3.3 Hz), 6.99 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.7 Hz).	ESI-MS m/z: 489 [M+H]+
582		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, dt, J=3.6, 11.4 Hz), 1.26-1.61 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.22 (1H, d, J=4.7 Hz), 2.92 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=4.8, 12.2 Hz), 4.02 (1H, d, J=12.3 Hz), 4.15 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.33 (1H, m), 4.65 (1H, m, J=4.0 Hz), 6.26 (1H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 426 [M+H]+
583		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41-1.61(3H, m), 1.88(2H, m), 2.08(1H, m), 2.19(1H, m), 2.92(1H, dd, J=16.7, 4.4 Hz), 3.20(1H, dd, J=16.7, 4.9 Hz), 3.41(2H, m), 3.95(1H, m), 4.04(3H, m), 4.14-4.29(3H, m), 4.64(1H, m), 5.99(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.97(1H, m), 7.33(1H, m), 7.37(1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 452 [M+H]+
584		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41-1.64(3H, m), 1.88(2H, m), 2.06(1H, m), 2.20(1H, m), 2.84(1H, dd, J=16.3, 4.4 Hz), 3.15(1H, dd, J=16.3, 4.9 Hz), 3.41(2H, m), 3.94(1H, m), 4.04(3H, m), 4.14-4.25(3H, m), 4.59(1H, m), 5.98(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.7 Hz), 6.99(1H, m), 7.04(1H, d, J=2.1 Hz), 7.08(1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 418 [M+H]+
585		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44-1.63(3H, m), 1.88(2H, m), 2.07(1H, m), 2.20(1H, m), 2.90(1H, dd, J=16.7, 4.7 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 4.6 Hz), 3.41(2H, m), 3.96(1H, m), 4.05(3H, m), 4.14-4.34(3H, m), 4.64(1H, m), 6.00(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 6.94(1H, m), 7.38(1H, d, J=2.0 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
586		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45-1.63(3H, m), 1.89(2H, m), 2.07(1H, m), 2.19(1H, m), 2.90(1H, dd, J=16.7, 4.2 Hz), 3.04(2H, td, J=17.4, 4.4 Hz), 3.16(1H, dd, J=16.7, 4.8 Hz), 3.42(2H, m), 3.94(1H, m), 4.04(3H, m), 4.13-4.24(3H, m), 4.61(1H, m), 5.88(1H, tt, J=53.3, 4.5 Hz), 5.99(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.3 Hz), 6.95(1H, d, J=1.8 Hz), 7.00(1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz), 7.03(1H, m).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+

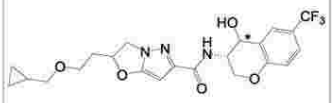
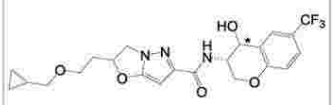
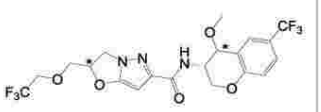
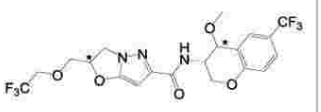
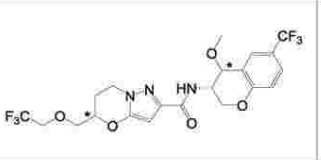
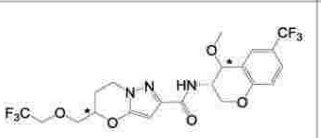
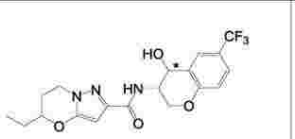
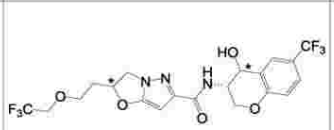
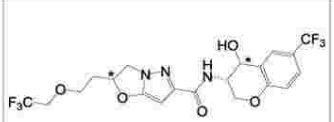
【２２２６】

【表７６】

実施例	構造式	NMR	MS
587		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.99 (1H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.21 (2H, q, J = 9.7 Hz), 4.11 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.33-4.41 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, s), 5.51 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 1.8, 6.5 Hz).	ESI-MS m/z: 498 [M+H]+
588		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.22 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.81-3.87 (4H, m), 3.97 (1H, m), 4.20 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.35 (2H, dd, J = 3.6, 10.8 Hz), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.62 (1H, s).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
589		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.23 (2H, m), 3.49 (1H, m), 3.79-3.86 (4H, m), 3.96 (1H, m), 4.28-4.37 (2H, m), 4.47-4.51 (2H, m), 4.75 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.99-7.02 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.64 (1H, s).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
590 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30-1.45 (2H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.86 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 4.1, 16.7 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 4.5, 17.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.5, 16.8 Hz), 3.41 (2H, dt, J = 2.2, 11.8 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 7.9, 9.7 Hz), 3.95-4.00 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 2.9 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 8.2, 9.7 Hz), 4.62 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.88 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
590 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31-1.46 (2H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.86 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 4.0, 16.7 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 4.5, 17.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.3, 16.8 Hz), 3.40 (2H, dt, J = 2.1, 17.7 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 8.0, 9.7 Hz), 3.95-4.00 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 2.8 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 8.2, 9.7 Hz), 4.62 (1H, m), 5.37 (1H, m), 5.87 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
591		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.84(2H, m), 1.99(2H, m), 3.26(1H, m), 3.69(2H, m), 3.77-4.01(3H, m), 4.17-4.36(3H, m), 4.61(1H, m), 4.91(1H, t, J=4.2 Hz), 5.32(1H, m), 5.89(1H, m), 6.94(1H, d, J=8.6 Hz), 7.29(1H, d, J=8.3 Hz), 7.47(1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.61(1H, m).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
592		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.81(2H, m), 1.99(2H, m), 3.53(1H, m), 3.68(2H, m), 3.77-3.93(3H, m), 4.26-4.37(3H, m), 4.44(1H, m), 4.49(1H, m), 4.75(1H, t, J=3.9 Hz), 5.32(1H, m), 5.87(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.7 Hz), 7.01(1H, m), 7.48(1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.64(1H, d, J=2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
593		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.05-0.08 (2H, m), 0.45-0.48 (2H, m), 0.71 (1H, m), 1.45-1.51 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.86 (1H, d, J=4.8 Hz), 2.93-2.94 (2H, m), 3.69 (2H, d, J=4.2 Hz), 4.15-4.25 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.67 (1H, m), 4.93 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.63 (1H, m).	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+
594		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.36-2.42 (2H, m), 2.79-2.86 (3H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.17-4.24 (3H, m), 4.36 (1H, dd, J=3.8, 11.5 Hz), 4.67 (1H, m), 4.94 (1H, t, J=3.9 Hz), 6.55 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.64 (1H, m).	ESI-MS m/z: 478 [M+H]+

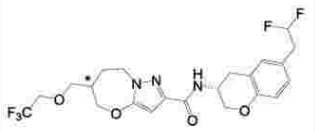
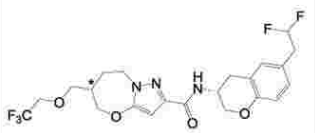
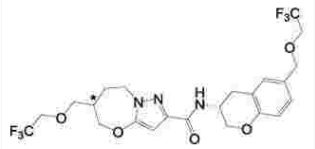
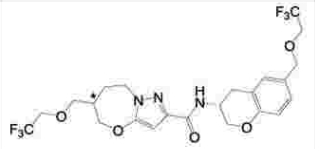
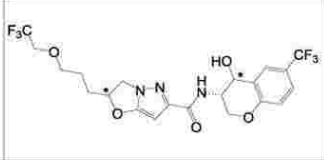
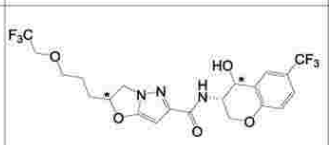
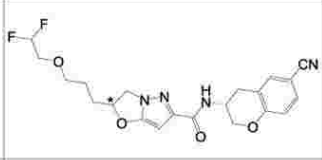
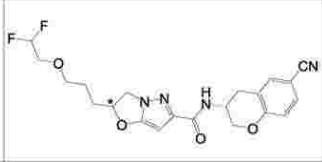
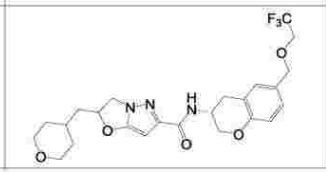
【２２２７】

【表７７】

実施例	構造式	NMR	MS
595		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.21 (2H, m), 0.51-0.56 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.27 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.99 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 9.1, 10.6 Hz), 4.31-4.36 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H,, s), 5.46 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.62 (1H, s).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
596		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.15-0.20 (2H, m), 0.48-0.55 (2H, m), 1.02 (1H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 3.21-3.33 (3H, m), 3.62 (2H, q, J = 5.5 Hz), 4.00 (1H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 4.44 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 1.8, 11.4 Hz), 4.75 (1H, s), 5.45 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.64 (1H, s).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
597 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.49 (3H, s), 3.94 (2H, q, J = 8.5 Hz), 3.99 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.23-4.29 (3H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 4.70 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49-7.52 (2H, m).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
597 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.49 (3H, s), 3.94 (2H, q, J = 8.5 Hz), 3.99 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.21-4.29 (3H, m), 4.32-4.41 (2H, m), 4.69 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49-7.51 (2H, m).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
598 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.29 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.86-4.00 (4H, m), 4.14 (1H, m), 4.25-4.32 (3H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.39 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49-7.51 (2H, m).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
598 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-2.29 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.86-3.99 (4H, m), 4.15 (1H, m), 4.24-4.32 (3H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.39 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50-7.51 (2H, m).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
599		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06(3H, t, J=7.5 Hz), 1.72(1H, m), 1.81(1H, m), 2.01(1H, m), 2.13(1H, m), 3.84(1H, m), 4.00(1H, m), 4.04-4.25(3H, m), 4.35(1H, dd, J=10.7, 3.5 Hz), 4.62(1H, m), 4.90(1H, t, J=3.9 Hz), 6.02(1H, s), 6.92(1H, d, J=8.6 Hz), 7.34(1H, d, J=8.1 Hz), 7.47(1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.51(1H, d, J=2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 412 [M+H]+
600 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.25 (2H, m), 2.92 (1H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 3.98 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 8.8, 10.8 Hz), 4.33-4.39 (2H, m), 4.65 (1H, m), 4.93 (1H, s), 5.46 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.64 (1H, s).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
600 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.26 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.81-3.87 (4H, m), 3.99 (1H, dd, J = 7.8, 10.1 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 9.0, 10.8 Hz), 4.33-4.37 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, s), 5.45 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+

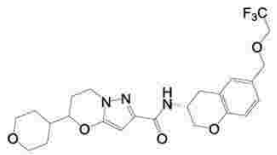
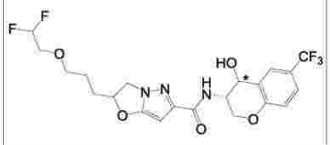
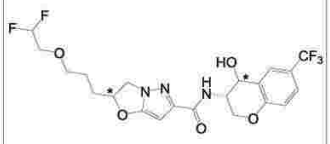
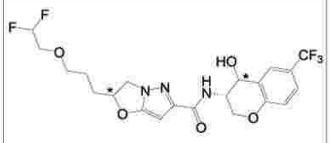
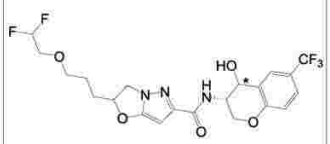
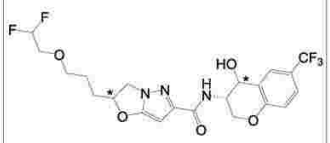
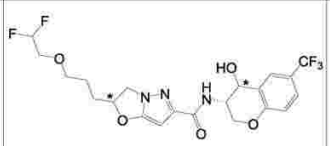
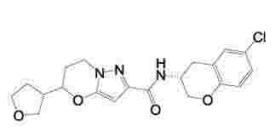
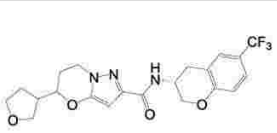
【２２２８】

【表７８】

実施例	構造式	NMR	MS
601 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.73 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=4.4, 16.9 Hz), 3.04 (2H, dt, J=4.5, 17.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.4, 16.8 Hz), 3.59-3.67 (2H, m), 3.74-3.85 (3H, m), 4.08 (1H, m), 4.18-4.19 (2H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 4.61 (1H, m), 5.81 (1H, tt, J=4.5, 85.1 Hz), 6.23 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.01 (2H, dd, J=2.2, 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
601 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.73 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=4.4, 16.7 Hz), 2.99-3.09 (2H, m, J=7.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.4, 16.8 Hz), 3.58-3.67 (2H, m), 3.73-3.85 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.18-4.19 (2H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 4.61 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J=4.5, 56.8 Hz), 6.23 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.04 (2H, m).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
602 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.73 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J=4.3, 16.8 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.4, 16.6 Hz), 3.59-3.67 (2H, m), 3.75-3.85 (5H, m), 4.08 (1H, m), 4.20 (2H, d, J=2.9 Hz), 4.27-4.33 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 538 [M+H]+
602 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.72 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J=4.1, 16.4 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.3, 16.8 Hz), 3.58-3.66 (2H, m), 3.73-3.86 (5H, m), 4.09 (1H, m), 4.21 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.27-4.33 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 538 [M+H]+
603 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.84(2H, m), 1.99(2H, m), 3.42(1H, d, J=4,9 Hz), 3.69(2H, m),3.77-3.87(3H, m), 4.20(1H, dd, J=10.7, 9.2 Hz), 4.27(1H, dd, J=10.7, 9.8 Hz), 4.34(1H, dd, J=10.8, 3.0 Hz), 4.61(1H, m), 4.91(1H, t, J=4.2 Hz), 5.32(1H, m), 5.89(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.6 Hz), 7.29(1H, d, J=8.3 Hz), 7.47(1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.61(1H, d, J=1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
603 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.84(2H, m), 1.99(2H, m), 3.42(1H, d, J=4,9 Hz), 3.69(2H, m),3.77-3.87(3H, m), 4.17-4.28(2H, m), 4.34(1H, dd, J=10.8, 3.0 Hz), 4.61(1H, m), 4.91(1H, t, J=4.2 Hz), 5.32(1H, m), 5.89(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.6 Hz), 7.29(1H, d, J=8.3 Hz), 7.47(1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.61(1H, d, J=1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
604 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.79(2H, m), 1.99(2H, m), 2.89(1H, dd, J=16.8, 4.5 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.9, 5.1 Hz), 3.52-3.73(4H, m), 3.89(1H, dd, J=9.8, 7.7 Hz), 4.23-4.30(2H, m), 4.33(1H, dd, J=9.8, 8,3 Hz), 4.64(1H, m), 5.38(1H, m), 5.85(1H, tt, J=55.4, 4.0 Hz), 5.89(1H, s), 6.92(1H, d, J=7.7 Hz), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 7.38(1H, d, J=2.1 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 433 [M+H]+
604 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.79(2H, m), 1.99(2H, m), 2.89(1H, dd, J=16.8, 4.5 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.9, 5.1 Hz), 3.52-3.73(4H, m), 3.89(1H, dd, J=9.8, 7.7 Hz), 4.23-4.30(2H, m), 4.33(1H, dd, J=9.8, 8,3 Hz), 4.64(1H, m), 5.38(1H, m), 5.85(1H, tt, J=55.4, 4.0 Hz), 5.89(1H, s), 6.92(1H, d, J=7.7 Hz), 6.93(1H, d, J=8.5 Hz), 7.38(1H, d, J=2.1 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz).	ESI-MS m/z: 433 [M+H]+
605		1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33-1.43 (2H, m), 1.62-1.75 (3H, m), 1.86 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 4.0, 16.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 5.6, 16.6 Hz), 3.41 (2H, t, J = 11.2 Hz), 3.78-3.87 (3H, m), 3.97-4.01 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 2.9 Hz), 4.33 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.63 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+

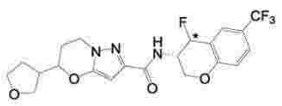
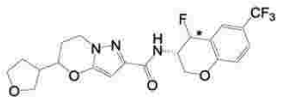
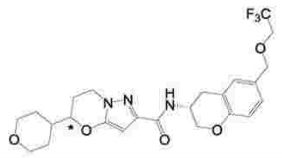
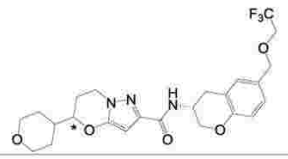
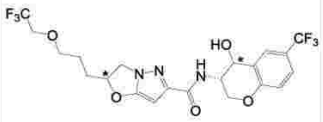
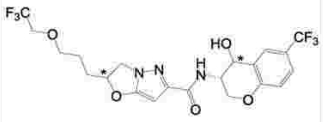
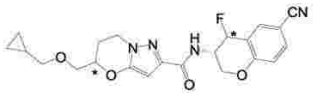
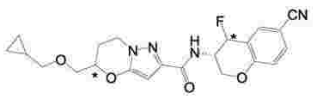
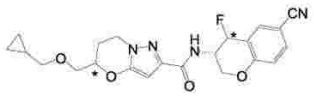
【２２２９】

【表７９】

実施例	構造式	NMR	MS
606		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44-1.66(3H, m), 1.82-1.97(2H, m), 2.07(1H, m), 2.19(1H, m), 2.87(1H, dd, J=16.7, 4.2 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.79(1H, d, J=8.7 Hz), 3.85(1H, d, J=8.7 Hz), 3.94(1H, m), 3.99-4.08(3H, m), 4.14-4.24(3H, m), 4.57(2H, s), 4.62(1H, m), 5.98(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.87(1H, d, J=8.3 Hz), 7.05(1H, d, J=1.8 Hz), 7.12(1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
607		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80(2H, m), 2.00(2H, m), 3.55-3.72(4H, m), 3.76(1H, m), 3.83-3.96(1H, m), 4.07-4.24(2H, m), 4.34(1H, dd, J=10.7. 3.6 Hz), 4.63(1H, m), 4.92(1H, m), 5.33(1H, m), 5.86(1H, tt, J=55.6, 4.0), 5.86(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.28(1H, m), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.60(0.5H, d, J=1.8 Hz), 7.63(0.5H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
608 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80(2H, m), 2.00(2H, m), 3.36(1H, br s), 3.55-3.72(4H, m), 3.84(1H, dd, J=9.9, 7.7 Hz), 4.15-4.39(3H, m), 4.62(1H, m), 4.92(1H, m), 5.33(1H, m), 5.86(1H, tt, J=55.6, 4.0), 5.89(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.28(1H, d, J=8.1 Hz), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.63(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
608 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80(2H, m), 2.00(2H, m), 3.44(1H, br s), 3.55-3.72(4H, m), 3.84(1H, dd, J=9.9, 7.7 Hz), 4.15-4.39(3H, m), 4.62(1H, m), 4.92(1H, m), 5.33(1H, m), 5.86(1H, tt, J=55.6, 4.0), 5.89(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.28(1H, d, J=8.1 Hz), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.63(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
609		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.57-1.80(2H, m), 1.90(2H, m), 3.46-3.65(4H, m), 3.74-3.85(2H, m), 4.20-4.30(2H, m), 4.38(1H, m), 4.67(1H, m), 4.92(1H, m), 5.25(1H, m), 5.78(1H, m), 5.80(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.6 Hz), 6.96(1H, m), 7.40(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.58(1H, m).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
610 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80(2H, m), 2.00(2H, m), 3.55-3.72(4H, m), 3.84(1H, br s), 3.84(1H, dd, J=9.9, 7.7 Hz), 4.20(1H, dd, J=10.8, 9.1 Hz), 4.29(1H, dd, J=8.7, 8.3 Hz), 4.34(1H, dd, J=10.7. 3.6 Hz), 4.62(1H, m), 4.92(1H, m), 5.33(1H, m), 5.86(1H, tt, J=55.6, 4.0), 5.89(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.28(1H, d, J=8.1 Hz), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.63(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
610 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80(2H, m), 2.00(2H, m), 3.55-3.72(4H, m), 3.84(1H, dd, J=9.9, 7.7 Hz), 4.06(1H, br s), 4.20(1H, dd, J=10.8, 9.1 Hz), 4.29(1H, dd, J=8.7, 8.3 Hz), 4.34(1H, dd, J=10.7. 3.6 Hz), 4.62(1H, m), 4.92(1H, m), 5.33(1H, m), 5.86(1H, tt, J=55.6, 4.0), 5.89(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.28(1H, d, J=8.1 Hz), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.63(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 492 [M+H]+
611		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66(1H, m), 1.90-2.29(3H, m), 2.56(1H, m), 2.84(1H, dd, J=16.9, 4.2 Hz), 3.14(1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 3.60-3.99(4H, m), 4.00-4.23(5H, m), 4.60(1H, m), 5.97-6.01(1H, m), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 7.00(1H, d, J=8.7 Hz), 7.03(1H, d, J=2.5 Hz), 7.07(1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz).	ESI-MS m/z: 404 [M+H]+
612		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66(1H, m), 1.90-2.29(3H, m), 2.55(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.8, 4.4 Hz), 3.19(1H, dd, J=16.8, 5.2 Hz), 3.60-3.99(4H, m), 4.00-4.29(5H, m), 4.64(1H, m), 5.98-6.02(1H, m), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.98(1H, d, J=7.8 Hz), 7.33(1H, d, J=1.8 Hz), 7.38(1H, dd, J=8.5, 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 438 [M+H]+

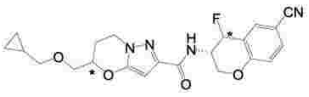
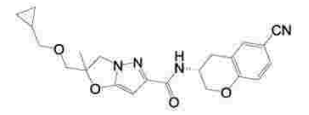
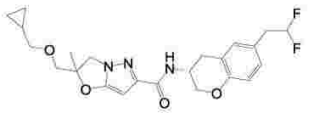
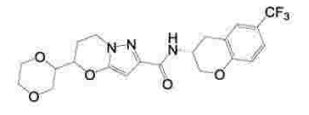
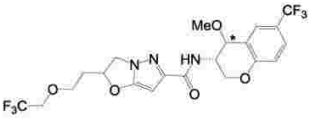
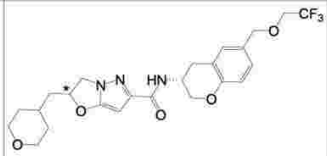
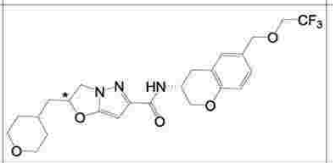
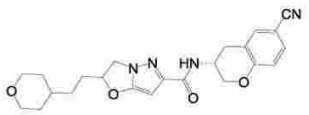
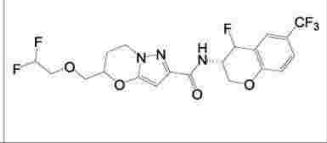
【２２３０】

【表８０】

実施例	構造式	NMR	MS
613		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.6(1H, m), 1.87-2.33(3H, m), 2.56(1H, m), 3.58-4.20(8H, m), 4.21-4.50(2H, m), 4.65-4.87(1H, m), 5.33-5.62(1H, m), 5.96-6.07(1H, m), 6.95(0.5H, m), 7.00-7.10(1H, m), 7.18(0.5H, m), 7.55-7.68(1H, m).	ESI-MS m/z: 456 [M+H]+
614		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.6(1H, m), 1.87-2.33(3H, m), 2.56(1H, m), 3.58-4.20(8H, m), 4.21-4.50(2H, m), 4.65-4.87(1H, m), 5.33-5.62(1H, m), 5.96-6.07(1H, m), 6.93(0.5H, m), 6.99-7.09(1H, m), 7.18(0.5H, m), 7.56-7.68(1H, m).	ESI-MS m/z: 456 [M+H]+
615 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44-1.66(3H, m), 1.82-1.97(2H, m), 2.07(1H, m), 2.19(1H, m), 2.87(1H, dd, J=16.7, 4.2 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.79(1H, d, J=8.7 Hz), 3.85(1H, d, J=8.7 Hz), 3.94(1H, m), 3.99-4.08(3H, m), 4.14-4.24(3H, m), 4.57(2H, s), 4.62(1H, m), 5.98(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.87(1H, d, J=8.3 Hz), 7.05(1H, d, J=1.8 Hz), 7.12(1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
615 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44-1.66(3H, m), 1.82-1.97(2H, m), 2.07(1H, m), 2.19(1H, m), 2.87(1H, dd, J=16.7, 4.2 Hz), 3.17(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.79(1H, d, J=8.7 Hz), 3.85(1H, d, J=8.7 Hz), 3.94(1H, m), 3.99-4.08(3H, m), 4.14-4.24(3H, m), 4.57(2H, s), 4.62(1H, m), 5.98(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 6.87(1H, d, J=8.3 Hz), 7.05(1H, d, J=1.8 Hz), 7.12(1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
616 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.70-1.92(2H, m), 1.96-2.07(2H, m), 3.60-3.75(2H, m), 3.80(2H, m), 3.88(1H, m), 4.07(1H, br s), 4.27-4.34(2H, m), 4.43-4.54(2H, m), 4.75(1H, m), 5.31(1H, m), 5.87(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.03(1H, d, J=7.6 Hz), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.64(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
616 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.70-1.92(2H, m), 1.96-2.07(2H, m), 3.60-3.75(2H, m), 3.80(2H, m), 3.88(1H, m), 4.07(1H, br s), 4.27-4.34(2H, m), 4.43-4.54(2H, m), 4.75(1H, m), 5.31(1H, m), 5.87(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.6 Hz), 7.03(1H, d, J=7.6 Hz), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.64(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
617 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.23(2H, m), 0.57(2H, m), 1.07(1H, m), 2.14-2.37(2H, m), 3.39(2H, d, J=6.9 Hz), 3.68(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 3.78(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 4.05-4.48(5H, m), 4.62-4.98(1H, m), 5.48(1H, dd, J=54.2, 1.7 Hz), 6.06(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.8 Hz), 7.16(1H, m), 7.60(1H, dt, J=8.8, 1.7 Hz), 7.68(1H, t, J=1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
617 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.23(2H, m), 0.57(2H, m), 1.07(1H, m), 2.14-2.37(2H, m), 3.39(2H, d, J=6.9 Hz), 3.68(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 3.78(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 4.05-4.48(5H, m), 4.62-4.98(1H, m), 5.48(1H, dd, J=54.2, 1.7 Hz), 6.06(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.8 Hz), 7.16(1H, m), 7.60(1H, dt, J=8.8, 1.7 Hz), 7.68(1H, t, J=1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
617 (isomer C)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.23(2H, m), 0.57(2H, m), 1.07(1H, m), 2.14-2.37(2H, m), 3.39(2H, d, J=6.9 Hz), 3.68(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 3.78(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 4.05-4.48(5H, m), 4.62-4.98(1H, m), 5.48(1H, dd, J=54.2, 1.7 Hz), 6.06(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.8 Hz), 7.16(1H, m), 7.60(1H, dt, J=8.8, 1.7 Hz), 7.68(1H, t, J=1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+

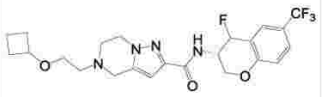
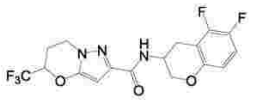
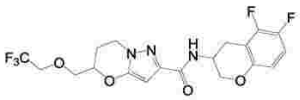
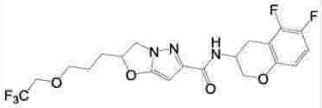
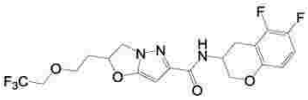
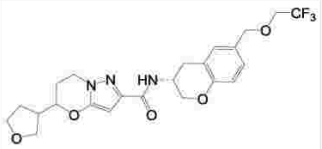
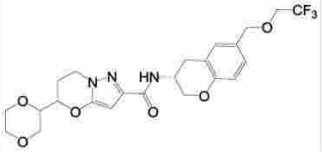
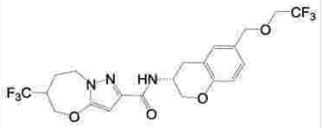
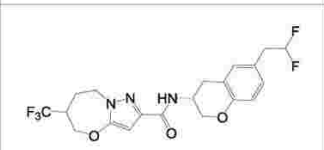
【２２３１】

【表８１】

実施例	構造式	NMR	MS
617 (isomer D)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.23(2H, m), 0.57(2H, m), 1.07(1H, m), 2.14-2.37(2H, m), 3.39(2H, d, J=6.9 Hz), 3.68(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 3.78(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 4.05-4.48(5H, m), 4.62-4.98(1H, m), 5.48(1H, dd, J=54.2, 1.7 Hz), 6.06(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.8 Hz), 7.16(1H, m), 7.60(1H, dt, J=8.8, 1.7 Hz), 7.68(1H, t, J=1.7 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
618		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.11-0.20 (2H, m), 0.46-0.55 (2H, m), 0.99 (1H, m), 1.60 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J = 4.5, 16.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.2, 16.8 Hz), 3.35 (2H, dd, J = 3.9, 6.8 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 2.0, 10.4 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 3.6, 10.4 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 1.9, 9.8 Hz), 4.23-4.35 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 409 [M+H]+
619		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.11-0.20 (2H, m), 0.46-0.55 (2H, m), 0.99 (1H, m), 1.60 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 4.2, 16.8 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 4.5, 17.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.4, 16.8 Hz,), 3.34 (2H, dd, J = 4.8, 6.8 Hz), 3.56-3.65 (2H, m), 3.89 (1H, dd, J = 3.8, 9.8 Hz), 4.19 (2H, s), 4.32 (1H, dd, J = 3.4, 9.8 Hz), 4.62 (1H, m), 5.72-6.03 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (2H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
620		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13(1H, m), 2.32(1H, m), 2.91(1H, dd, J=16.8, 4.4 Hz), 3.19(1H, dd, J=16.8, 5.4 Hz), 3.60-3.91(7H, m), 4.07(1H, m), 4.15-4.30(4H, m), 4.64(1H, m), 6.04(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.6 Hz), 6.98(1H, d, J=8.0 Hz), 7.32(1H, d, J=1.8 Hz), 7.38(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 454 [M+H]+
621		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.28 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.81-3.88 (4H, m), 4.02 (1H, m), 4.25-4.29 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.41 (1H, m), 4.69 (1H, m), 5.46 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49-7.51 (2H, m).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
622 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30-1.45 (2H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 5.5, 16.7 Hz), 3.41 (2H, dt, J = 2.2, 11.8 Hz), 3.78-3.86 (3H, m), 3.95-4.01 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 2.9 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 8.2, 9.7 Hz), 4.56 (2H, s), 4.62 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
622 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31-1.45 (2H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.86 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 5.5, 16.8 Hz), 3.42 (2H, dt, J = 2.2, 11.8 Hz), 3.78-3.87 (3H, m), 3.95-4.01 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 2.9 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 8.2, 9.7 Hz), 4.56 (2H, s), 4.62 (1H, m), 5.37 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 496 [M+H]+
623		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.23-1.38 (4H, m), 1.45-1.54 (3H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J = 4.5, 17.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 5.2, 16.6 Hz), 3.37 (2H, t, J = 11.7 Hz), 3.88 (1H, m), 3.96 (2H, dd, J = 4.0, 11.3 Hz), 4.24-4.34 (3H, m), 4.64 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 423 [M+H]+
624		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18-2.31(2H, m), 3.70-3.92(4H, m), 4.02-4.21(2H, m), 4.22-4.46(3H, m), 4.66-4.83(1H, m), 5.35-5.59(1H, m), 5.70-6.06(1H, m), 6.03(0.5H, s), 6.07(0.5H, s), 6.93(0.5H, m), 7.03(0.5H, m), 7.07(0.5H, m), 7.18(0.5H, m), 7.53-7.69(2H, m).	ESI-MS m/z: 480 [M+H]+

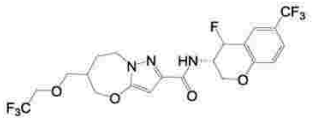
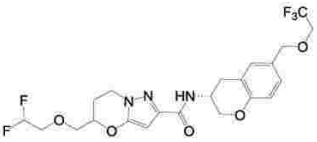
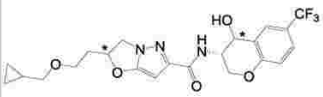
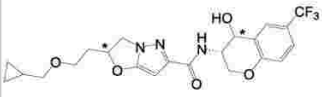
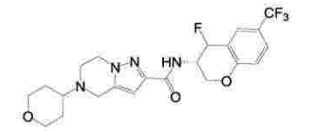
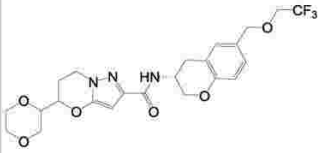
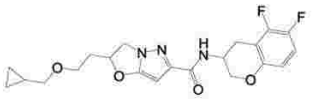
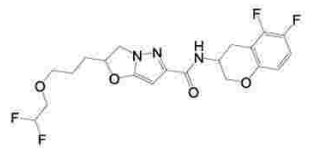
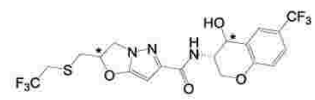
【２２３２】

【表８２】

実施例	構造式	NMR	MS
625		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45-1.57 (1H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 2.93-3.07 (2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.69-4.86 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 483 [M+H]+
626		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35-2.54(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.8, 3.9 Hz), 3.11(1H, dd, J=16.8, 5.7 Hz), 4.10-4.21(3H, m), 4.27(1H, m), 4.53-4.69(2H, m), 6.14(1H, s), 6.62(1H, m), 6.95(1H, q, J=9.3 Hz), 7.00(1H, m).	ESI-MS m/z: 404 [M+H]+
627		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19-2.29(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.8, 4.1 Hz), 3.11(1H, dd, J=16.8, 5.7 Hz), 3.83-3.99(4H, m), 4.06-4.25(4H, m), 4.37(1H, m), 4.63(1H, m), 6.04(1H, s), 6.61(1H, m), 6.94(1H, q, J=9.3 Hz), 7.00(1H, m).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
628		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69-1.94(2H, m), 1.95-2.11(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.8, 3.6 Hz), 3.10(1H, dd, J=16.8, 5.7 Hz), 3.82(2H, m), 3.69(2H, m), 3.89(1H, m), 4.10-4.21(2H, m), 4.34(1H, m), 4.64(1H, m), 5.33(1H, m), 5.89(1H, s), 6.61(1H, m), 6.94(1H, q, J=9.3 Hz), 6.98(1H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
629		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.24(2H, m), 2.91(1H, dd, J=16.8, 3.9 Hz), 3.10(1H, dd, J=16.8, 5.6 Hz), 3.78-3.88(4H, m), 3.98(1H, m), 4.10-4.21(2H, m), 4.36(1H, m), 4.64(1H, m), 5.45(1H, m), 5.91(1H, s), 6.61(1H, m), 6.94(1H, q, J=9.3 Hz), 6.99(1H, m).	ESI-MS m/z: 448 [M+H]+
630		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69(1H, m), 1.91-2.31(3H, m), 2.57(1H, m), 2.88(1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 3.19(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.60-4.26(11H, m), 4.55-4.72(3H, m), 5.98-6.04(1H, m), 6.88(1H, m), 7.04(1H, m), 7.06(1H, s), 7.13(1H, m).	ESI-MS m/z: 482 [M+H]+
631		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16(1H, m), 2.40(1H, m), 2.88(1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 3.95(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.46-3.90 (8H, m), 3.99-4.28(6H, m), 4.58(2H, s), 4.63(1H, m), 6.02(1H, s), 6.88(1H, m), 7.04(1H, m), 7.07(1H, s), 7.13(1H, m).	ESI-MS m/z: 498 [M+H]+
632		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.19 (1H, dd, J=5.1, 17.0 Hz), 3.76-3.86 (3H, m), 4.08 (1H, m), 4.20-4.21 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.53-4.57 (3H, m), 4.62 (1H, m), 6.28 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=2.1, 8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 494 [M+H]+
633		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.04 (2H, dt, J=4.5, 17.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.4, 16.7 Hz), 3.80 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.19 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.46 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.28 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00-7.02 (2H, m).	ESI-MS m/z: 446 [M+H]+

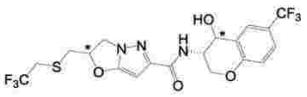
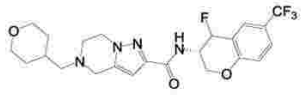
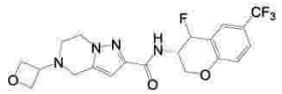
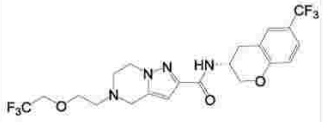
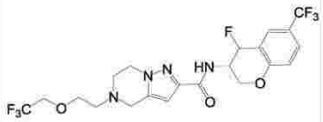
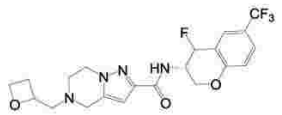
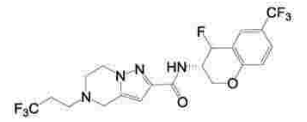
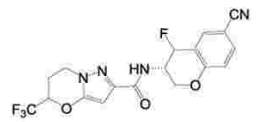
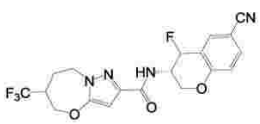
【２２３３】

【表８３】

実施例	構造式	NMR	MS
634		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.77 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.58-4.85 (11H, m), 5.47 (1H, m), 6.25 (1H, m), 6.91-7.19 (2H, m), 7.57-7.66 (2H, m).	ESI-MS m/z: 512 [M+H]+
635		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.16-2.27(2H, m), 2.87(1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 3.18(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.71-3.88(6H, m), 4.02-4.25(4H, m), 4.36(1H, m), 4.57(2H, s), 4.62(1H, m), 5.70-6.06(1H, m), 6.02(1H, s), 6.87(1H, d, J=8.3 Hz), 7.01(1H, m), 7.04(1H, d, J=1.8 Hz), 7.12(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 506 [M+H]+
636 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.21 (2H, m), 0.49-0.56 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.09-2.23 (2H, m), 3.08 (1H, s), 3.23-3.31 (2H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J = 8.9, 10.9 Hz), 4.31-4.36 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.46 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.63 (1H, s).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
636 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18-0.21 (2H, m), 0.52-0.56 (2H, m), 1.03 (1H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 3.09 (1H, s), 3.24-3.31 (2H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 4.01 (1H, dd, J = 7.9, 10.0 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 9.1, 10.8 Hz), 4.28-4.36 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.45 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 468 [M+H]+
637		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.68-1.74 (3H, m), 1.84-1.91 (3H, m), 2.83 (1H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 3.38-3.46 (2H, m), 3.90-4.54 (6H, m), 4.68-4.86 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 6.96-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 469 [M+H]+
638		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13(1H, m), 2.34(1H, m), 2.88(1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 3.95(1H, dd, J=16.7, 5.4 Hz), 3.46-3.90 (8H, m), 3.59-4.28(6H, m), 4.58(2H, s), 4.63(1H, m), 6.05(1H, s), 6.88(1H, m), 7.04(1H, m), 7.07(1H, s), 7.13(1H, m).	ESI-MS m/z: 498 [M+H]+
639		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18(2H, m), 0.53(2H, m), 1.02(1H, m), 2.06-2.25(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.8, 3.9 Hz), 3.10(1H, dd, J=16.8, 5.7 Hz), 3.22-3.31(2H, m), 3.58-3.66(2H, m), 4.02(1H, m), 4.09-4.21(2H, m), 4.34(1H, m), 4.63(1H, m), 5.45(1H, m), 5.90(1H, s), 6.61(1H, m), 6.94(1H, q, J=9.3 Hz), 6.99(1H, m).	ESI-MS m/z: 420 [M+H]+
640		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.70-1.89(2H, m), 1.90-2.06(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.8, 3.6 Hz), 3.10(1H, dd, J=16.8, 5.7 Hz), 3.55-3.71(4H, m), 3.89(1H, m), 4.09-4.21(2H, m), 4.33(1H, m), 4.64(1H, m), 5.33(1H, m), 5.68-6.02(1H, m), 5.89(1H, s), 6.61(1H, m), 6.94(1H, q, J=9.3 Hz), 6.98(1H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
641 (isomer A)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.95 (1H, s), 3.14 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.21 (2H, q, J = 9.8 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 7.1, 10.1 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 9.0, 10.8 Hz), 4.33-4.39 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.51 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 498 [M+H]+

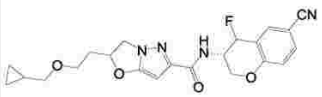
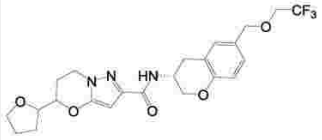
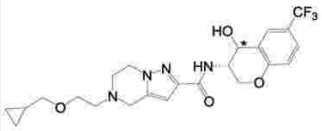
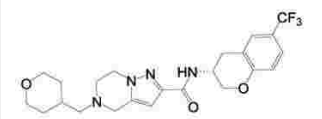
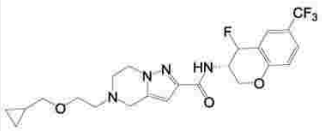
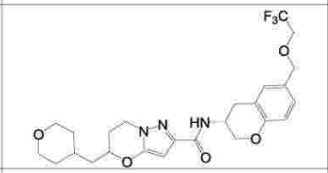
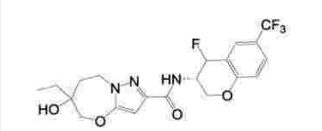
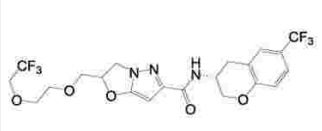
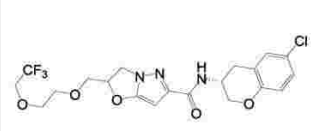
【２２３４】

【表８４】

実施例	構造式	NMR	MS
641 (isomer B)		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.95 (1H, s), 3.13 (2H, dd, J = 1.9, 5.6 Hz), 3.21 (2H, q, J = 9.7 Hz), 4.12 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 8.9, 10.9 Hz), 4.33-4.41 (2H, m), 4.64 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.51 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.9 Hz).	ESI-MS m/z: 498 [M+H]+
642		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26-1.84 (5H, m), 2.47 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.09-4.46 (4H, m), 4.69-4.87 (1H, m), 5.38-5.58 (1H, m), 6.53-6.58 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 483 [M+H]+
643		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89-2.95 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 3.84 (1H, m), 4.09-4.44 (5H, m), 4.69-4.82 (4H, m), 5.39-5.59 (1H, m), 6.55-6.59 (1H, m), 6.96-7.23 (2H, m), 7.57-7.66 (2H, m).	ESI-MS m/z: 441 [M+H]+
644		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.83 (2H, t, J=5.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J=4.7, 17.4 Hz), 3.03 (2H, m), 3.21 (1H, dd, J=5.5, 16.8 Hz), 3.78 (2H, s), 3.81-3.90 (4H, m), 4.14 (2H, m), 4.26 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz).	ESI-MS m/z: 493 [M+H]+
645		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.81-2.88 (2H, m), 2.95-3.09 (2H, m), 3.71-3.91 (6H, m), 4.09-4.49 (4H, m), 4.69-4.87 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.51-6.56 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 511 [M+H]+
646		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.42-2.53 (1H, m), 2.63-2.80 (2H, m), 2.91-3.08 (3H, m), 3.69-3.85 (2H, m), 4.08-4.57 (5H, m), 4.66-4.86 (2H, m), 5.04-5.13 (1H, m), 5.38-5.58 (1H, m), 6.48-6.55 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 455 [M+H]+
647		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.31-2.46 (2H, m), 2.79-3.02 (4H, m), 3.70-3.76 (2H, m), 4.09-4.48 (4H, m), 4.69-4.87 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.53-6.57 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 481 [M+H]+
648		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.39-2.54(2H, m),4.06-4.28(2H, m), 4.28-4.46(2H, m), 4.62(1H, m), 4.78(1H, m), 5.50(1H, dd, J=54.1, 1.8 Hz), 6.17(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.6 Hz), 7.15(1H, d, J=8.8 Hz), 7.61(1H, dt, J=8.6, 2.0 Hz), 7.68(1H, t, J=2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 411 [M+H]+
649		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91-2.03(2H, m), 2.36(1H, m), 2.85(1H, m), 3.86(1H, m), 4.07-4.24(2H, m), 4.39(1H, m), 4.48-4.64(1H, m), 4.79(1H, m), 5.50(1H, dd, J=54.0, 1.8 Hz), 6.32(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.6 Hz), 7.15(1H, d, J=8.8 Hz), 7.61(1H, dt, J=8.6, 2.0 Hz), 7.69(1H, t, J=2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 425 [M+H]+

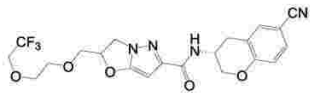
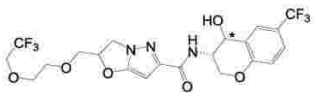
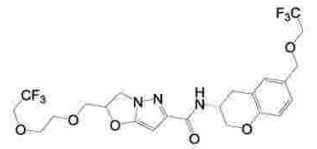
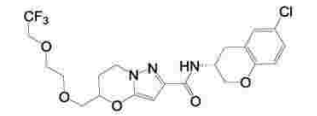
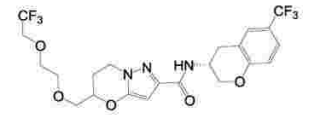
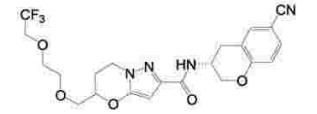
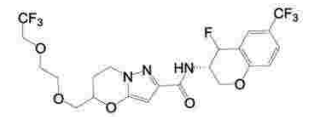
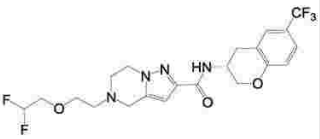
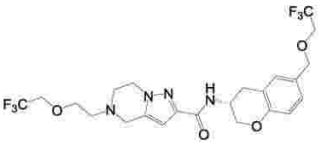
【２２３５】

【表８５】

実施例	構造式	NMR	MS
650		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.23(2H, m), 0.57(2H, m), 1.08(1H, m), 2.14-2.37(2H, m), 3.39(2H, d, J=6.9 Hz), 3.68(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 3.78(1H, dd, J=10.2, 5.2 Hz), 4.05-4.48(5H, m), 4.69-4.85(1H, m), 5.48(1H, dd, J=54.0, 2.0 Hz), 6.06(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.6 Hz), 7.16(1H, d, J=8.9 Hz), 7.60(1H, dt, J=8.6, 2.0 Hz), 7.68(1H, t, J=2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 427 [M+H]+
651		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.86-1.99(3H, m), 2.03-2.18(2H, m), 2.70-2.90(1H, m), 3.15(1H, m), 3.77-4.24(11H, m), 4.46-4.65(3H, m), 5.80-6.04(1H, m), 6.86(1H, dd, J=8.2, 7.0Hz), 7.02(1H, m), 7.04(1H, br s), 7.12(1H, m).	ESI-MS m/z: 482 [M+H]+
652		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.20 (2H, m), 0.55 (2H, m), 1.07 (1H, m), 2.82 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.98-3.06 (3H, m), 3.31 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.66 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.79 (2H, d, J=3.9 Hz), 4.16-4.24 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.93 (1H, t, J=4.2 Hz), 6.53 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.63 (1H, m).	ESI-MS m/z: 481 [M+H]+
653		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.78 (1H, m), 2.40 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.89-2.95 (3H, m), 3.21 (1H, dd, J=5.3, 16.5 Hz), 3.39 (2H, td, J=1.9, 11.8 Hz), 3.65 (2H, s), 3.97 (2H, dd, J=3.5, 12.0 Hz), 4.12 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.22-4.29 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.7 Hz).	ESI-MS m/z: 465 [M+H]+
654		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.17-0.23 (2H, m), 0.51-0.58 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 3.29-3.33 (2H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 4.09-4.45 (4H, m), 4.69-4.87 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 483 [M+H]+
655		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.42 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.69-1.93 (3H, m), 2.00-2.19 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J = 4.0, 16.9 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 5.6, 17.0 Hz), 3.39-3.45 (2H, m), 3.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 3.96-3.98 (2H, m), 4.02-4.22 (4H, m), 4.29 (1H, m), 4.55-4.63 (3H, m), 5.99 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
656		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.93-1.01 (3H, m), 1.52-1.63 (2H, m), 1.75-1.99 (2H, m), 2.29 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.99-4.47 (5H, m), 4.76 (1H, m), 5.43 (0.4H, m), 5.51 (0.6H, d, J = 54.4 Hz), 6.25 (0.4H, s), 6.29 (0.6H, s), 6.91-7.19 (2H, m), 7.52-7.66 (2H, m).	ESI-MS m/z: 444 [M+H]+
657		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.88 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.70-3.85 (8H, m), 4.14-4.33 (4H, m), 4.64 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, m).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+
658		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.83 (1H, dd, J=4.2, 16.9 Hz), 3.14 (1H, dd, J=5.3, 16.5 Hz), 3.71-3.85 (8H, m), 4.14-4.19 (3H, m), 4.30 (1H, dt, J=2.9, 9.3 Hz), 4.60 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.80 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.08 (1H, m).	ESI-MS m/z: 476 [M+H]+

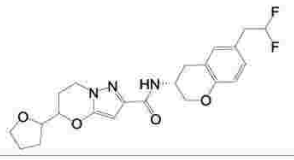
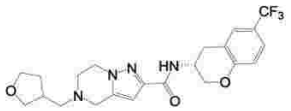
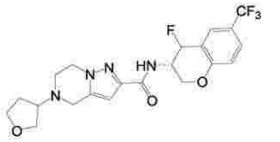
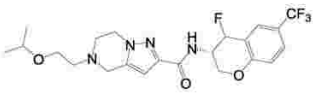
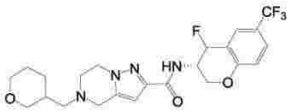
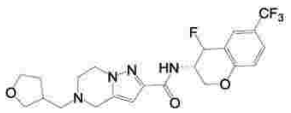
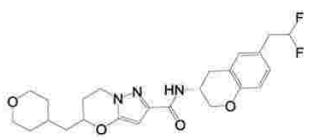
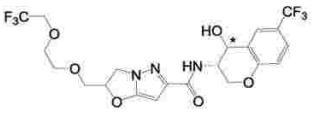
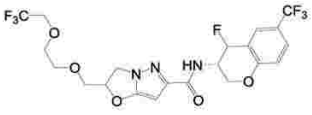
【２２３６】

【表８６】

実施例	構造式	NMR	MS
659		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89 (1H, dd, J=4.4, 16.9 Hz), 3.17 (1H, dd, J=5.3, 16.8 Hz), 3.71-3.86 (8H, m), 4.18-4.33 (4H, m), 4.63 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.92-6.94 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, m).	ESI-MS m/z: 467 [M+H]+
660		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.88 (1H, d, J=4.9 Hz), 3.74-3.76 (4H, m), 3.80-3.87 (4H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 4.65 (1H, m), 4.92 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.92 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.24 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.65 (1H, m).	ESI-MS m/z: 526 [M+H]+
661		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.84 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.71-3.85 (10H, m), 4.09-4.32 (4H, m), 4.56-4.64 (3H, m), 5.40 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.86 (1H, m), 6.99-7.14 (3H, m).	ESI-MS m/z: 554 [M+H]+
662		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.27(2H, m), 2.84(1H, dd, J=17.8, 4.6Hz), 3.14(1H, dd, J=17.8, 7.7Hz), 3.72(3H, m), 3.79(3H, m), 3.88(2H, m), 4.04-4.13(1H, m), 4.15-4.26(3H, m), 4.36(1H, m), 4.60(1H, m), 6.02(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.7 Hz), 7.00(1H, d, J=8.8 Hz), 7.04(1H, d, J=2.6 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
663		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.28(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.6, 4.4Hz), 3.20(1H, dd, J=16.6, 5.3Hz), 3.72(3H, m), 3.79(3H, m), 3.88(2H, m), 4.04-4.13(1H, m), 4.15-4.29(3H, m), 4.36(1H, m), 4.63(1H, m), 6.02(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.6 Hz), 6.97(1H, d, J=7.8 Hz), 7.33(1H, d, J=1.8 Hz), 7.38(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 524 [M+H]+
664		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.28(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.6, 5.1Hz), 3.15(1H, dd, J=16.6, 5.4Hz), 3.72(3H, m), 3.79(3H, m), 3.89(2H, m), 4.04-4.13(1H, m), 4.15-4.29(3H, m), 4.36(1H, m), 4.63(1H, m), 6.02(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.4 Hz), 6.94(1H, m), 7.38(1H, d, J=2.0 Hz), 7.42(1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz).	ESI-MS m/z: 481 [M+H]+
665		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.12-2.32(2H, m), 3.66-3.97(9H, m), 4.03-4.21(2H, m), 4.22-4.27(3H, m), 4.63-4.87(1H, m), 5.33-5.61(1H, m), 6.01(0.5H, s), 6.06(0.5H, s), 6.94(0.5H, m), 6.99-7.10(1H, m), 7.18(0.5H, m), 7.54-7.67(1H, m).	ESI-MS m/z: 542 [M+H]+
666		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.81 (2H, t, J=5.3 Hz), 2.93 (1H, dd, J=4.5, 16.8 Hz), 3.02 (2H, td, J=2.0, 5.4 Hz), 3.21 (1H, dd, J=5.4, 16.8 Hz), 3.66-3.77 (6H, m), 4.14 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.21-4.30 (2H, m), 4.65 (1H, m), 5.88 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, m).	ESI-MS m/z: 475 [M+H]+
667		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.82-2.91 (3H, m), 3.02 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.0, 17.0 Hz), 3.77-3.90 (8H, m), 4.14 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.17-4.24 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.05 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz).	ESI-MS m/z: 537 [M+H]+

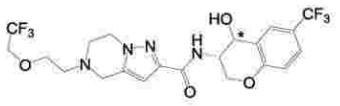
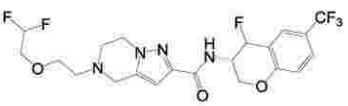
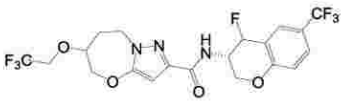
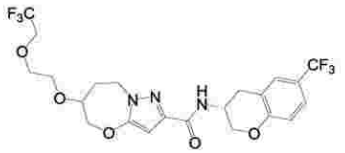
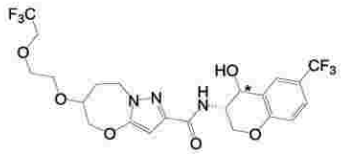
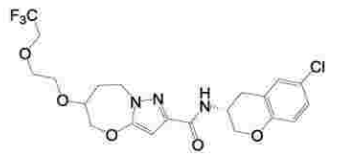
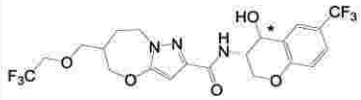
【２２３７】

【表８７】

実施例	構造式	NMR	MS
668		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.86-2.40(5H, m), 2.71-2.88(2H, m), 2.96-3.20(3H, m), 3.15(1H, m), 3.76-4.24(7H, m), 4.43-4.45(1H, m), 5.69-6.03(1H, m), 5.99-6.03(1H, m), 6.83(1H, m), 6.93(1H, br s), 6.97-7.06(2H, m).	ESI-MS m/z: 434 [M+H]+
669		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.46-2.55 (3H, m), 2.87-2.99 (3H, m), 3.21 (1H, dd, J=5.5, 16.6 Hz), 3.56 (1H, dd, J=4.8, 8.7 Hz), 3.69 (2H, t, J=4.3 Hz), 3.75 (1H, q, J=8.2 Hz), 3.82-3.90 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.22-4.29 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.5 Hz).	ESI-MS m/z: 451 [M+H]+
670		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.87-1.99 (1H, m), 2.08-2.19 (1H, m), 2.81-3.07 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.62-4.04 (6H, m), 4.09-4.48 (4H, m), 4.69-4.85 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.52-6.56 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 455 [M+H]+
671		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.15-1.19 (6H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 3.54-3.65 (3H, m), 3.74-3.80 (2H, m), 4.09-4.45 (4H, m), 4.69-4.87 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.50-6.55 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 471 [M+H]+
672		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18-1.30 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 2.78-3.00 (2H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 3.56-3.73 (2H, m), 3.83-3.98 (2H, m), 4.07-4.47 (4H, m), 4.69-4.87 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.50-6.54 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 483 [M+H]+
673		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.48-2.57 (3H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.54-3.91 (6H, m), 4.09-4.45 (4H, m), 4.68-4.87 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 469 [M+H]+
674		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.42 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.00-2.19 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.04 (2H, dt, J = 4.4, 17.4 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 5.3, 17.0 Hz), 3.42 (2H, tt, J = 1.8, 11.8 Hz), 3.95-3.99 (2H, m), 4.03-4.21 (4H, m), 4.30 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 4.5, 56.7 Hz), 5.99 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 6.99-7.01 (2H, m).	ESI-MS m/z: 462 [M+H]+
675		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.39 (1H, m), 3.71-3.85 (8H, m), 4.18 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.99-7.02 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.65 (1H, m).	ESI-MS m/z: 526 [M+H]+
676		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.72-3.91 (8H, m), 4.07-4.44 (4H, m), 4.68-4.84 (1H, m), 5.36-5.58 (2H, m), 5.92 (1H, m), 6.89-7.13 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 528 [M+H]+

【２２３８】

【表８８】

実施例	構造式	NMR	MS
677		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.85 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.02-3.08 (3H, m), 3.78-3.90 (6H, m), 4.16 (2H, m), 4.22 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.92 (1H, t, J=4.2 Hz), 6.54 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.62 (1H, s).	ESI-MS m/z: 509 [M+H]+
678		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.79-2.86 (2H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 3.65-3.80 (6H, m), 4.08-4.47 (4H, m), 4.69-4.87 (1H, m), 5.38-5.59 (1H, m), 5.72-6.04 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.95-7.22 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 493 [M+H]+
679		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.01-2.15 (2H, m), 3.90-4.21 (7H, m), 4.34-4.54 (2H, m), 4.76 (1H, m), 5.43 (0.4H, m), 5.51 (0.6H, m), 6.26 (0.4H, s), 6.30 (0.6H, s), 6.90-7.18 (2H, m), 7.57-7.65 (2H, m).	ESI-MS m/z: 498 [M+H]+
680		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96-2.07(2H, m), 2.92(1H, dd, J=16.7, 6.1 Hz), 3.21(1H, br d, J=16.7 Hz), 3.73-4.17(10H, m), 4.19-4.28(2H, m), 4.42(1H, m), 4.65(1H, m), 6.49(1H, s), 6.92-7.02(2H, m), 7.33(1H, br s), 7.39(1H, m).	ESI-MS m/z: 524 [M+H]+
681		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96-2.11(2H, m), 3.03-3.19(1H, m), 3.69-3.85(5H, m), 3.87-4.25(6H, m), 4.29-4.47(2H, m), 4.64(1H, m), 4.92(1H, m), 6.25-6.26(1H, m), 6.97(1H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.32(1H, m), 7.48(1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.64(1H, d, J=1.8 Hz).	ESI-MS m/z: 540 [M+H]+
682		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96-2.11(2H, m), 2.85(1H, m), 3.15(1H, m), 3.72-3.83(5H, m), 3.85-4.23(7H, m), 4.40(1H, m), 4.60(1H, m), 6.24(1H, s), 6.81(1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 6.99(1H, m), 7.04(1H, m), 7.08(1H, m).	ESI-MS m/z: 490 [M+H]+
683		1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.75 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J=4.7, 18.5 Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.76-3.86 (3H, m), 4.13 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.33-4.36 (3H, m), 4.65 (1H, m), 4.93 (1H, brs), 6.25 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, s).	ESI-MS m/z: 510 [M+H]+

【２２３９】

試験例1: ヒトNav1.7阻害活性評価

ヒトNav1.7及びヒトNavβ1サブユニットをHEK293A細胞に安定的に発現させた細胞株を使用した。10%ウシ胎児血清、600 μg/mlゲネチシン、2 μg/mlブラストサイジンSを添加したDulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM)を培養用培地として、37℃、5%CO_2の環境下にT175フラスコ中で培養した。60-80%コンフルエントに達した時点で細胞を剥離し、約0.5-5.0x10^6 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。ヒトNav1.7を介した電流量は、室温下で全自動パッチクランプ装置QPatch16X(ソフィオンバイオサイエンス株式会社)を用いて記録した。細胞外液は、145 mM NaCl、4 mM KCl、1 mM $MgCl_2$、2 mM $CaCl_2$、10 mM Glucose、10 mM 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)、pH7.4を用いた。細胞内液は135 mM CsF、1/5 mM グリコールエーテルジアミン四酢酸(EGTA)/CsOH、10 mM HEPES、10 mM NaCl、pH 7.3を用いた。被験化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)で溶解させ、測定時のDMSO濃度が0.1%になるように細胞外液で希釈した。

【２２４０】
電流応答は25 kHzのサンプリング周波数で取得し、3 kHzのローパスフィルタでノイズを除去した。保持電位は-100 mVにした。リーク電流補正は、試験パルスの前に-120 mVのステップパルスを与えることにより行った。被験化合物による阻害作用を調べるために、次のような試験パルスを与えた。すなわち、-10 mVの脱分極パルスを50ミリ秒間与えた後、-120 mVで500ミリ秒間固定した。約30-40%のチャネルが不活性化される電位で15秒間保持した後に再度-120 mVで100ミリ秒間固定し、最後に-10 mVの脱分極パルスを50ミリ秒間与えた。試験パルスは、被験化合物添加前と添加後に与えた。
被験化合物の阻害作用は、2回目の脱分極パルスにより生じた内向き電流量に基づき決定し、濃度応答曲線から50%阻害濃度(IC_{50})を算出した。被験化合物の阻害作用のIC_{50}値を下記表89～98に示す。
1 μM未満のIC_{50}値を有する化合物は、文字「A」で示され、10 μM未満のIC_{50}値を有する化合物は、文字「B」で示される。
なお、特に注釈がなければ、表中の「実施例」とは、各実施例で製造の目的とした化合物のことを指し、例えば、実施例1の評価結果は、実施例1で製造の目的とした化合物の評価結果を意味する。
【２２４１】
試験例2: ヒトNav1.5阻害活性評価
ヒトNav1.5をHEK293細胞に安定的に発現させた細胞株を使用した。15%ウシ胎児血清、500 μg/mlゲネチシン、100 units/mlペニシリン、100 μg/mlストレプトマイシン、20 mM HEPESを添加したDMEMを培養用培地として、37℃、5%CO_2の環境下にT175フラスコ中で培養した。60-80%コンフルエントに達した時点で、約0.5-5.0x10^6 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。ヒトNav1.5を介した電流量は、室温下で全自動パッチクランプ装置QPatch16Xを用いて記録した。細胞外液は、145 mM NaCl、4 mM KCl、1 mM $MgCl_2$、2 mM $CaCl_2$、10 mM Glucose、10 mM HEPES、pH7.4を用いた。細胞内液は135 mM CsF、1/5 mM EGTA/CsOH、10 mM HEPES、10 mM NaCl、pH 7.3を使用した。被験化合物はDMSOで溶解させ、測定時のDMSO濃度が0.1%になるように細胞外液で希釈した。
【２２４２】
電流応答は25 kHzのサンプリング周波数で取得し、3 kHzのローパスフィルタでノイズを除去した。保持電位は-80 mVにした。リーク電流補正は、試験パルスの前に-100 mVのステップパルスを与えることにより行った。被験化合物によるヒトNav1.5阻害作用を調べるために、心筋細胞の活動電位を模倣した試験パルスを、20回連続で与えた。試験パルスは被験化合物添加前と、添加後に与えた。
【２２４３】
被験化合物の阻害作用は、20回目の脱分極パルスにより生じた内向き電流量に基づき決定し、濃度応答曲線から50%阻害濃度(IC_{50})を算出した。
被験化合物の阻害作用のIC_{50}値を下記表89～98に示す。
1 μM未満のIC_{50}値を有する化合物は、文字「A」で示され、1 μM以上3 μM未満のIC_{50}値を有する化合物は、文字「B」で示され、3 μM以上のIC_{50}値を有する化合物は、文字「C」で示される。
【２２４４】
試験例3: 急性疼痛に対する効果
6週齢のICR系雄性マウスを試験に用いた。被験化合物を1～10 mg/kg経口投与し、マウスを透明な観察用ケージ内で60分間馴化させた。無麻酔下でマウスを軽度に拘束し、80 μg/mL(0.8%エタノール-生理食塩液)のカプサイシン溶液をマウスの右後肢足蹠皮下に20 μL注射した。マウスを観察用ケージに戻し、その直後から5分間、右後肢で生じる疼痛関連行動(舐める、振る)を示した時間を反応時間として計測した。
以下の計算式で、被験化合物の抑制率を求めた。
被験化合物の抑制率(%)＝100 x［1-(被験化合物投与群の反応時間／媒体対照群の反応時

間)]

被験化合物の急性疼痛に対する効果を下記表99に示す。30%以上の抑制率を示す化合物は、文字「A」で示され、20%以上30%未満の抑制率を示す化合物は、文字「B」で示され、10%以上20%未満の抑制率を示すは、文字「C」で示される。

【２２４５】

試験例4: 神経障害性疼痛に対する効果

5週齢のICR系雄性マウスを試験に用いた。イソフルラン麻酔下に、皮膚と筋肉を切開して第6腰椎を露出し、右横突起を取り除いた。第5脊髄神経を周囲の組織から剥離して切断後に、切開部位を縫合した。

足蹠の50%疼痛閾値は、Chaplan SRらの方法(J Neurosci Methods 1994, 53: 55-63)を参考にして、von Frey filament(0.008 g、0.02 g、0.04 g、0.07 g、0.16 g、0.4 g及び0.6 g)を用いて測定した。最初に、足場が格子上の測定ケースにいれて、動物が落ち着くまで馴化させた後、0.07 gのfilamentを足蹠に約3秒間押し当てた。逃避行動が認められた場合には1段階下の刺激強度のfilamentを、逆に、認められなかった場合には1段階上の刺激強度のfilamentを用いて、刺激を与えた。この操作を繰り返して、逃避行動の有無が変化した前後2回分を起点として、合計6回分の結果を記録し、以下の計算式で、50%疼痛閾値を算出した。

$50\%\text{疼痛閾値(g)}=(10^{[Xf+\kappa\delta]}/10000)$

Xfは、最後に使用したfilamentの刺激強度の値(log値)、κは6回分の逃避行動の有無のパターンから導き出される値、δは試験に使用したfilament間の刺激強度(log値)の差の平均値(ここでは0.365)である。

患肢足蹠の50%疼痛閾値が、手術前0.16 g以上に対して、手術1週間後以降に0.08 g以下を示した動物をアロディニア発症動物として、被験物質の評価に用いた。

本発明の化合物、例えば、実施例70、実施例103のisomer A、実施例134のisomer A、実施例161のisomer A、実施例288、実施例290の各化合物は、10 mg/kg以下の用量の単回経口投与で50%疼痛閾値を上昇させており、抗アロディニア作用を示した。

【２２４６】

【表８９】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
1	B	C	38	B	C
2 (isomer A)	A	B	39 (isomer A)	B	B
2 (isomer B)	A	C	39 (isomer B)	B	C
3	A	B	40	B	C
4	B	C	41	B	C
5	A	B	42	B	
6	B	B	43	B	C
7 (isomer A)	A	B	44	B	C
7 (isomer B)	A	C	45	B	
8	A	C	46	B	B
9 (isomer A)	B	C	47	B	C
9 (isomer B)	A	C	48	B	C
10	B		49	B	C
11	A	C	50	B	
12	A	B	51	A	B
13	B		52	A	B
14	B	C	53	B	
15	A		54	B	
16	A	A	55	A	B
17	A	B	56	B	
18	A		57	A	A
19	A	A	58	B	C
20	A	A	59	B	C
21	A	A	60	B	C
22	B	C	61	B	C
23	B	C	62	B	C
24	A		63	B	
25	B	B	64	B	A
26	B	C	65	A	A
27	A	A	66	B	A
28	B	C	67	A	A
29	B	B	68	B	C
30	B	C	69	B	
31	A		70	A	B
32	B	B	71	A	A
33	A	B	72	A	C
34	B	C	73	B	
35	A	B	74 (isomer A)	A	C
36	A	C	74 (isomer B)	A	
37	B	C	75	A	C

【２２４７】

【表９０】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
76	A	C	110	A	C
77	A	C	111 (isomer A)	A	B
78	B	C	111 (isomer B)	A	B
79	B	C	112	A	C
80	A	C	113 (isomer A)	A	B
81	A	C	113 (isomer B)	A	A
82	B		114	B	C
83	A	B	115 (isomer A)	B	C
84	B	C	115 (isomer B)	B	
85	A	C	116	A	
86	A	C	117	A	A
87	B	C	118	A	A
88	A		119	A	
89	A		120	B	
90	A	B	121	B	
91	B	C	122	B	C
92 (isomer A)	A	C	123	B	C
92 (isomer B)	A	C	124 (isomer A)	A	C
93	A		124 (isomer B)	B	C
94	A	B	125	B	C
95 (isomer A)	A	C	126	A	B
95 (isomer B)	A	C	127 (isomer A)	A	C
96	A	B	127 (isomer B)	A	C
97 (isomer A)	A		128	A	B
97 (isomer B)	A	C	129 (isomer A)	A	C
98	A		129 (isomer B)	A	B
99	A		130	B	C
100	B	C	131 (isomer A)	A	B
101 (isomer A)	A	C	131 (isomer B)	B	C
101 (isomer B)	B	C	132	B	
102	A	C	133	A	B
103 (isomer A)	A	C	134 (isomer A)	A	B
103 (isomer B)	B	C	134 (isomer B)	B	C
104	A		135	A	B
105	A	A	136 (isomer A)	A	A
106	A		136 (isomer B)	A	B
107	B		137	A	C
108	A	B	138 (isomer A)	A	
109 (isomer A)	A	B	138 (isomer B)	B	
109 (isomer B)	B	C	139	A	C

【２２４８】

【表９１】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
140 (isomer A)	A	C	167	A	B
140 (isomer B)	A	B	168	B	C
141	A	C	169	A	B
142 (isomer A)	A	B	170 (isomer A)	A	B
142 (isomer B)	A	C	170 (isomer B)	A	A
143	A	C	171	A	B
144 (isomer A)	A		172	B	C
144 (isomer B)	A	C	173 (isomer A)	A	C
145	A	C	173 (isomer B)	B	
146 (isomer A)	B		174	A	C
146 (isomer B)	A	C	175	B	C
147	A	C	176	B	
148 (isomer A)	A		177	A	B
148 (isomer B)	A	C	178	B	C
149	A	B	179	B	
150 (isomer A)	A		180	B	
150 (isomer B)	A	B	181	A	C
151	A	B	182	B	C
152 (isomer A)	A	C	183	B	
152 (isomer B)	A	C	184 (isomer A)	A	B
153 (isomer A)	A	B	184 (isomer B)	B	
153 (isomer B)	A		185	A	C
154 (isomer A)	B		186 (isomer A)	B	C
155	B	C	186 (isomer B)	A	B
156 (isomer A)	A	C	187	A	C
156 (isomer B)	B		188 (isomer A)	A	A
157	B	C	188 (isomer B)	A	C
158 (isomer A)	A	C	189	A	C
158 (isomer B)	B		190 (isomer A)	A	C
159	A	C	190 (isomer B)	A	
160	A	C	191	A	
161 (isomer A)	A	C	192 (isomer B)	A	
161 (isomer B)	B		193	B	
162	A	C	194 (isomer A)	B	
163 (isomer A)	A	B	194 (isomer B)	A	C
163 (isomer B)	B		195	A	C
164	A	C	196 (isomer A)	A	B
165 (isomer A)	A		196 (isomer B)	A	C
165 (isomer B)	B		197	A	C
166	A		198 (isomer A)	B	

【２２４９】

【表９２】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
198 (isomer B)	A	C	224 (isomer B)	A	B
199	B	C	225	A	B
200 (isomer A)	B	C	226 (isomer A)	A	C
200 (isomer B)	A	C	226 (isomer B)	A	B
201	A	B	227	A	B
202 (isomer A)	A	C	228 (isomer A)	A	C
202 (isomer B)	A	A	228 (isomer B)	B	
203	A	C	229	A	B
204 (isomer A)	A	C	230 (isomer A)	A	C
204 (isomer B)	A	B	230 (isomer B)	B	
205	B	C	231	A	C
206 (isomer A)	A		232 (isomer A)	A	B
206 (isomer B)	A	C	232 (isomer B)	A	C
207 (isomer B)	A	B	233	A	A
208	A	A	234 (isomer A)	A	C
209 (isomer A)	B		234 (isomer B)	A	A
209 (isomer B)	A	A	235	B	
210	A		236 (isomer A)	A	B
211 (isomer A)	A		236 (isomer B)	A	B
211 (isomer B)	A	A	237	A	
212	A	C	238 (isomer A)	A	
213 (isomer A)	A	C	238 (isomer B)	A	
213 (isomer B)	A	C	239	A	
214	A	B	240 (isomer A)	B	
215 (isomer A)	A	B	240 (isomer B)	B	
215 (isomer B)	A	B	241 (isomer A)	A	
216	A		242 (isomer A)	A	
217 (isomer A)	A	B	242 (isomer B)	A	
217 (isomer B)	A	A	243	A	C
218	A	C	244 (isomer A)	A	B
219 (isomer A)	B	C	244 (isomer B)	A	A
219 (isomer B)	A	B	245	A	B
220	B	B	246 (isomer A)	A	B
221 (isomer A)	B	C	246 (isomer B)	A	C
221 (isomer B)	A	B	247 (isomer A)	A	B
222	A	C	247 (isomer B)	A	B
223 (isomer A)	B		248 (isomer A)	A	B
223 (isomer B)	A	B	248 (isomer B)	B	
224 (isomer A)	A	C	249	B	

【２２５０】

【表９３】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
250	B		268	A	C
251	A	C	269	A	
252	A	C	270	B	
253 (isomer A)	B		271	B	
253 (isomer B)	B		272	B	C
255 (isomer A)	B		273	A	C
256 (isomer A)	A	C	274	B	
256 (isomer B)	A	B	275	A	B
257 (isomer A)	A	C	276	B	C
257 (isomer B)	A	C	277	B	C
258	A	A	278	A	B
259	A		279	A	C
260	A	C	280	B	A
261	A	A	281	B	C
262	B	C	282	A	B
263	A	B	283	A	A
264	A		284	A	A
265	A	C	285	A	B
266	A	C	286	B	
267	B	A	287	B	C

【２２５１】

【表９４】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
291	B	C	331	B	B
292	A	B	332	B	C
293	B		333	B	C
294	B	C	334	B	B
295	A	C	335	B	
296	B		336	B	B
297	B		337	B	C
298	A	B	338	B	C
299	A		339	B	
300	B		340	B	C
301	B		341	A	
302	B		342	A	
303	A	B	343	A	B
304	B	C	344	A	
305	A	B	345	A	B
306	A		346	B	
307	B	B	347	B	
308	B	B	348	A	
309	B		349	A	B
310	B		350	B	C
311	B	C	351	A	C
312	B	C	352	A	C
313	B	C	353	B	C
314	A		354	B	
315	B		355	A	
316	B	B	356	A	C
317	B	C	357	A	C
318	B	C	358	B	C
319	B		359	A	C
320	B		360	A	C
321	B	C	361	A	C
322	B		362	B	C
323	B		363	B	
324	B	C	364	A	B
325	A	C	365	B	
326	B	C	366	A	B
327	B	C	367	A	
328	B	B	368	B	
329	A		369	B	
330	B		370	B	

【２２５２】

【表９５】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
371	A		411	A	C
372	A		412	A	B
373	B	C	413	A	
374	A	C	414	B	
375	A	C	415	A	B
376	B		416	B	
377	B		417	B	
378	B	C	418	B	
379	A		419	B	
380	B		420	A	
381	B		421	A	C
382	B	C	422	B	C
383	A	C	423	A	
384	A		424	B	
385	B		425	A	C
386	A	C	426	B	C
387	A		427	A	B
388	A		428	A	C
389	A	B	429	B	C
390	B		430	A	
391	A	C	431	A	
392	A	B	432	A	B
393	B		433	A	
394	B		434	A	
395	A		435	A	
396	A		436	A	
397	A		437	A	B
398	B		438	A	
399	A		439	B	
400	A	C	440	B	
401	B	C	441	A	
402	A	C	442	A	
403	A		443	A	
404	A		444	A	
405	A		445	A	C
406	A		446	B	
407	A		447	A	C
408	B		448	A	B
409	A		449	A	
410	A		450	B	C

【２２５３】

【表９６】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
451	A	B	491	B	C
452	B		492	B	C
453	B		493	A	B
454	B	C	494	A	B
455	A		495	A	C
456	A	B	496	A	B
457	A	C	497	A	C
458	A		498	A	
459	A	C	499	A	B
460	A	C	500	B	B
461	A	B	501	B	
462	A	C	502	B	B
463	A		503	B	
464	A	C	504	A	B
465	A		505	A	
466	A	B	506	A	B
467	A		507	A	C
468	A	C	508	A	
469	A		509	B	
470	A	B	510	B	
471	A		511	B	
472	A		512	B	
473	A		513	A	
474	A		514	A	
475	A		515	A	
476	A		516	B	
477	A		517	B	
478	A		518	A	B
479	A		519	B	
480	B		520	A	
481	A	C	521	A	
482	A		522	A	
483	B		523	A	
484	A		524	B	
485	A		525	B	
486	A		526	B	
487	A	B	527	A	
488	B	C	528	B	
489	B	C	529	A	
490	B	C	530	B	C

【２２５４】

【表９７】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
531	B	B	566	A	
532	B	C	567	A	
533	A		568	A	C
534 (isomer A)	B		569	A	
534 (isomer B)	B		570	A	
535	A	C	571	B	
536	B		572(isomer A)	B	C
537	B		572(isomer B)	B	C
538	A	C	573	B	
539	B		574	A	
540	A	B	575(isomer A)	A	B
541	A	C	575(isomer B)	B	
542	B		576(isomer A)	A	C
543	B	C	576(isomer B)	A	C
544	B		577(isomer A)	B	
545	A		577(isomer B)	B	
546	A		578	B	
547 (isomer A)	B	C	579(isomer A)	A	B
547 (isomer B)	B		579(isomer B)	A	
548	B		580	A	
549	B		581	A	
550	A		582	B	
551	B		583	A	
552 (isomer A)	B	C	584	A	
552 (isomer B)	B		585	B	
553	B		586	A	
554 (isomer A)	A	C	587	B	
554 (isomer B)	B		588	A	
555	A		589	B	
556	A		590(isomer A)	A	
557	A		590(isomer B)	A	
558	A		591	A	
559	B		592	B	
560	A		593	B	B
561	B		594	B	
562	B		595	A	
563 (isomer A)	B	B	596	A	
563 (isomer B)	A	C	597(isomer A)	A	C
564	B		597(isomer B)	A	B
565	A		598(isomer A)	A	

【２２５５】

【表９８】

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
598 (isomer B)	A	B	625	A	
599	A		626	B	
600 (isomer A)	B		627	B	
600 (isomer B)	A	B	628	A	
601 (isomer A)	B		629	A	
601 (isomer B)	B	C	630	A	
602 (isomer A)	A	C	631	A	
602 (isomer B)	A		632	A	
603 (isomer A)	A		633	A	
603 (isomer B)	A	C	634	A	
604 (isomer A)	A	B	635	A	
604 (isomer B)	B		636 (isomer A)	A	
605	A		636 (isomer B)	A	
606	A		637	B	
607	A		638	B	
608 (isomer A)	A	C	639	A	
608 (isomer B)	A	C	640	A	
609	B		641 (isomer A)	B	
610 (isomer A)	A	C	641 (isomer B)	B	
610 (isomer B)	B		642	B	
611	A		643	B	
612	B		644	A	
613	A		645	A	
614	A		646	A	
615 (isomer A)	A	B	647	A	
615 (isomer B)	A	C	648	B	
616 (isomer A)	A	B	649	B	
616 (isomer B)	B		650	A	
617 (isomer A)	A	C	651	A	
617 (isomer B)	B		652	B	
617 (isomer C)	B	C	653	B	
617 (isomer D)	B		654	A	
618	B		655	A	
619	B		656	B	
620	A		657	A	
621	A		658	A	
622 (isomer A)	A	C	659	B	
622 (isomer B)	A	C	660	B	
623	A		661	A	
624	A		662	A	

実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}	実施例	NaV1.7 IC_{50}	NaV1.5 IC_{50}
663	A		674	B	
664	B		675	B	
665	A		676	A	
666	B		677	B	
667	A		678	A	
668	B		679	A	
669	B		680	B	
670	A		681	B	
671	A		682	B	
672	A		683	B	C
673	A				

【２２５６】
【表９９】

実施例	抑制率(%)
37	B
40	B
44	A
48	A
60	B
61	B
70	A
74 (isomer A)	A
92 (isomer A)	A
92 (isomer B)	A
101 (isomer A)	C
103 (isomer A)	A
115 (isomer A)	A
129 (isomer A)	A
134 (isomer A)	A
144 (isomer B)	A
161 (isomer A)	A
204 (isomer A)	A
213 (isomer B)	B
244 (isomer A)	B
260	A
288	A
289	C
290	A

【産業上の利用可能性】
【２２５７】
本発明の一般式(I)、一般式(I-E)又は一般式(I-E2)で表されるヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩は、強力なNav1.7阻害活性を有しており、かつ、Nav1.5阻害活性が低減されているため、Nav1.7が関連する種々の疾患の治療剤及び/又は予防剤の有効成分として有用であり、Nav1.5由来の副作用の懸念が少ない。例えば、本発明のヘテロ芳香族アミド誘導体又はその塩は、痛みを伴う種々の疾患の鎮痛薬として有用である。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		ＦＩ		
Ａ６１Ｋ	*31/4985(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4985	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	*31/5365(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5365	
Ａ６１Ｋ	*31/5383(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5383	
Ａ６１Ｋ	*31/553(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/553	
Ａ６１Ｐ	*17/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/04	
Ａ６１Ｐ	*25/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ｃ０７Ｄ	*471/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０６Ａ
Ｃ０７Ｄ	*487/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０８Ａ
Ｃ０７Ｄ	*498/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４１
		Ｃ０７Ｄ	487/04	１４４
		Ｃ０７Ｄ	498/04	１１１

京都府京都市山科区四ノ宮南河原町１４ 科研製薬株式会社 新薬創生センター内
(72)発明者 福島 圭一郎
京都府京都市山科区四ノ宮南河原町１４ 科研製薬株式会社 新薬創生センター内
(72)発明者 古▲高▼ 涼太
京都府京都市山科区四ノ宮南河原町１４ 科研製薬株式会社 新薬創生センター内

審査官 新熊 忠信

(56)参考文献
国際公開第２０１８／１０９０９７（WO，Ａ１）
国際公開第２０１７／００４５００（WO，Ａ１）
国際公開第２０１９／２０４５３７（WO，Ａ１）
国際公開第２０１６／１１７６４７（WO，Ａ１）
国際公開第２００９／１４５７２０（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００９／０１８６９０２（ＵＳ，Ａ１）
STN International，File REGISTRY [online]，Entered STN: 31 Aug 2018，検索日：2019年9月30日，CAS Registry No. 2242295-07-2
STN International，File REGISTRY [online]，Entered STN: 30 Aug 2018，検索日：2019年9月30日，CAS Registry No. 2241890-76-4
STN International，File REGISTRY [online]，Entered STN: 06 Jul 2015，検索日：2019年9月30日，CAS Registry No. 1795487-06-7, 1795267-01-4, 1795259-58-3
STN International，File REGISTRY [online]，Entered STN: 26 Jun 2015，検索日：2019年9月30日，CAS Registry No. 1789032-35-4
STN International，File REGISTRY [online]，Entered STN: 03 Jul 2012，検索日：2019年9月30日，CAS Registry No. 1380773-67-0, 1380748-43-5
STN International，File REGISTRY [online]，Entered STN: 20 Mar 2011，検索日：2019年9月30日，CAS Registry No. 1268946-58-2, 1268944-44-0
STN International，File REGISTRY [online]，Entered STN: 08 Jun 2015，検索日：2019年9月30日，CAS Registry No. 1775525-83-1

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｐ １７／００
Ａ６１Ｐ ２５／００
Ａ６１Ｐ ２９／００
Ａ６１Ｐ ４３／００
Ｃ０７Ｄ ４７１／００－４７１／２２
Ｃ０７Ｄ ４８７／００－４８７／２２
Ｃ０７Ｄ ４９８／００－４９８／２２
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）

CAplus／REGISTRY／MEDLINE／EMBASE／BIOSIS（STN）