(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-508449
(P2025-508449A)
(43)公表日　令和7年3月26日(2025.3.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 307/81	*(2006.01)*	C07D	307/81		4C084
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	4C085
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C086
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	4C206
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	35/00	ZNA	4H045

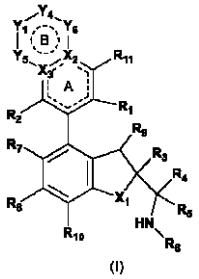
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全405頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-549189(P2024-549189)
(86)(22)出願日　令和5年2月21日(2023.2.21)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月27日(2024.9.27)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/077504
(87)国際公開番号　WO2023/155927
(87)国際公開日　令和5年8月24日(2023.8.24)
(31)優先権主張番号　202210158641.4
(32)優先日　令和4年2月21日(2022.2.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202210344511.X
(32)優先日　令和4年3月31日(2022.3.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202210794926.7
最終頁に続く

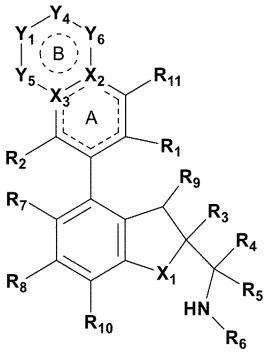
(71)出願人　520415959
上海奕拓醫藥科技有限責任公司
ＥＴＥＲＮ ＢＩＯＰＨＡＲＭＡ （ＳＨＡＮＧＨＡＩ） ＣＯ．， ＬＴＤ．
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
２Ｆ， ＢＵＩＬＤＩＮＧ １３， ＮＯ．８０， １５０５ ＺＵＣＨＯＮＧＺＨＩ ＲＯＡＤ， ＣＨＩＮＡ （ＳＨＡＮＧＨＡＩ） ＰＩＬＯＴ ＦＲＥＥ ＴＲＡＤＥ ＺＯＮＥ， ＰＵＤＯＮＧ ＮＥＷ ＡＲＥＡ， ＳＨＡＮＧＨＡＩ， ２０１２０３ ＰＥＯＰＬＥ’Ｓ ＲＥＰＵＢＬＩＣ ＯＦ ＣＨＩＮＡ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用の阻害剤、その製造、医薬組成物及び使用

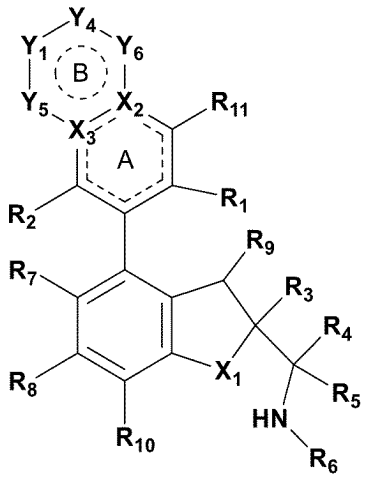
(57)【要約】
本開示は、下記の式Ｉで表されるＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用の阻害剤、その製造、医薬組成物及び使用を提供する。本開示で提供される化合物は、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用の阻害剤として、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患の治療又は予防に使用することができる。


(I)

【化１】


I

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記の式Ｉで表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【化１】



Ｉ

（式において、
X_1は、Ｏ及びＮR_aから選択され、
X_2は、Ｃ及びＮから選択され、
X_3は、Ｃ及びＮから選択され、
Y_5及びY_6は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$、Ｃ（R_{13}）、－ＯＣＨ$_2$－、－Ｎ（R_{12}）ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－及びＮ（R_{12}）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、
Y_1及びY_4は、独立して結合、Ｏ、Ｎ、Ｃ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ＣＨ、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｃ（R_{13}）、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、条件はY_1及びY_4、Y_1及びY_5、Y_4及びY_6は、同時に結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
或いは、Y_1、Y_4及びY_6が任意にＣ（R_{13}）$_2$から選択される場合、同じ炭素原子上の２つのR_{13}は、それらに連結されたＣ原子と一緒に置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリルを構成して環Ｂとスピロ環構造を形成し、
或いは、Y_1又はY_6中の環原子とY_4中の環原子及び前記環原子に連結された置換基は一緒に置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１０員アリール又は置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリールを構成して、環Ｂと縮合環構造を構成し、
或いは、X_2は、Y_6中の環原子とR_{11}に連結された環原子及び前記環原子に連結された置換基は一緒に置換又は非置換の５又は６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の５又は６員ヘテロシクリル、置換又は非置換のフェニル又は置換又は非置換の５又は６員ヘテロアリールを構成して、環Ａ及びＢと三重縮合環構造を構成し、
環Ｂは、５、６又は７員複素環、ベンゼン環又は５、６又は７員ヘテロアリール環であり、環Ｂは、任意選択で１つ又は複数の環形成に関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換されてもよい以外、更に任意選択で１、２又は３つのヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のアルコキシから選択

される置換基により置換され、
　R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
　R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、
　R_3は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
　R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
　R_6は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
　或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、
　R_7は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、
　R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、
　R_9は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
　R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択され、
　R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、
　環形成に関与しない各R_{12}は、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１４員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　環形成に関与しない各R_{13}は、独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換のＣ６～１４アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択されるか、或いは同じ炭素原子上の２つのR_{13}は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、
　R_{13}又はR_{12}が環形成に関与した後、その環原子は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子により置換されてもよく、
　Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　R_aは、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。）
【請求項２】
　環Ａは、ベンゼン環又は６員ヘテロアリール環であることを特徴とする、請求項１に記

載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

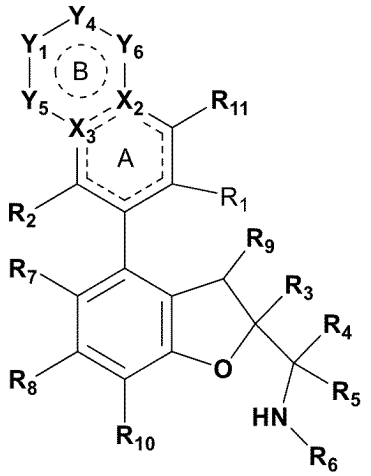
【請求項３】

環Ａは、ベンゼン環又はピリジン環であることを特徴とする、請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項４】

前記式Ｉで表される化合物は、下記の式Ｉａで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化２】

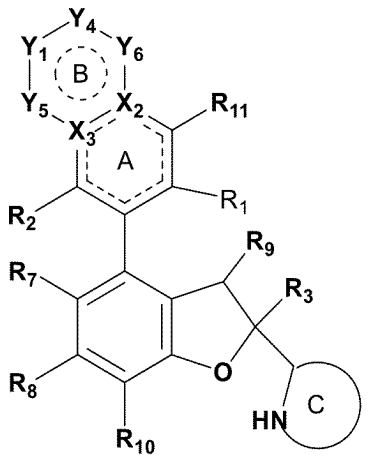


Ｉａ

【請求項５】

前記式Ｉで表される化合物は、下記の式Ｉｂで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化３】



Ｉｂ

（式において、

環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシク

リルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）

【請求項６】

環形成に関与しないR_{12}が存在する場合、それは、それぞれ独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換されることを特徴とする、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項７】

環形成に関与しないR_{12}が存在する場合、それは、それぞれ独立してＨ、アセチル、プロピオニル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～６員ヘテロシクリル、３～５員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換されることを特徴とする、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項８】

環形成に関与しないR_{13}が存在する場合、それは、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、或いは同じ炭素原子上の２つのR_{13}がオキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換されることを特徴とする、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項９】

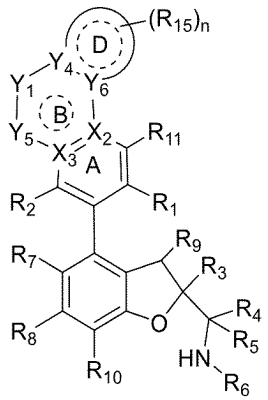
環形成に関与しないR_{13}が存在する場合、それは、それぞれ独立してＨ、フッ素、塩素、Ｃ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～４員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－から選択されることを特徴とする、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項１０】

前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩａで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナン

チオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４】



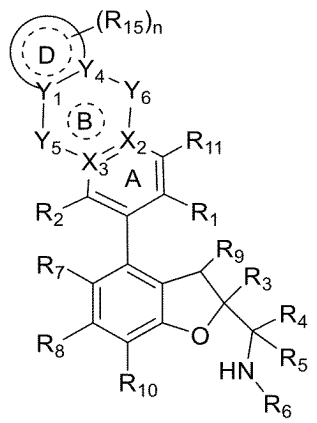
ＩＩａ

（式において、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
ｎは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１１】

前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｂで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化５】



ＩＩｂ

（式において、
Ｙ１は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Ｙ４は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ１５は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
ｎは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１２】
環Ｄは、３～６員シクロヒドロカルビル、４～６員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～８員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～６員ヘテロシクリル及び５～８員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ１５は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０、１又は２であることを特徴とする、請求項１０又は１１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

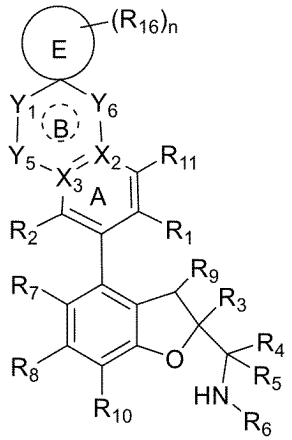
【請求項１３】

Ｒ１５は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０又は１であることを特徴とする、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項１４】

前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｃで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化６】



ＩＩｃ

（式において、

環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

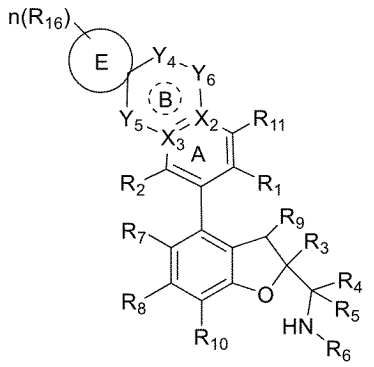
Ｒ１６は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

ｎは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１５】

前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｄで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化７】



ＩＩｄ

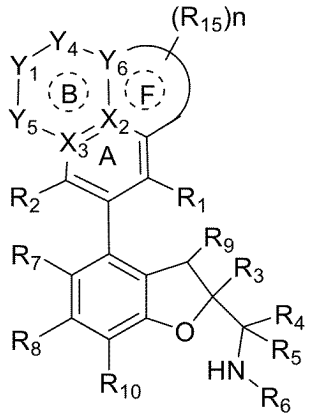
（式において、
環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
ｎは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１６】
環Ｅは、３～６員シクロヒドロカルビル又は４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～６員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ及びアセチルから選択され、ｎは、０又は１であることを特徴とする、請求項１４又は１５に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項１７】
環Ｅは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、オキソラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、アザシクロペンチル又はピペリジニルであり、R_{16}は、Ｈ、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシ及びアセチルから選択され、ｎは、０又は１であることを特徴とする、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項１８】
前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｅで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化８】



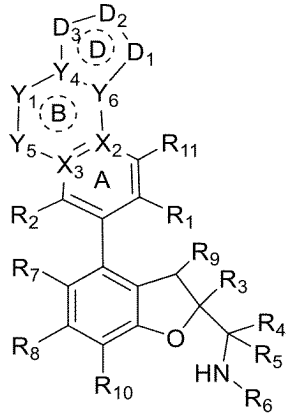
ＩＩｅ

（式において、
X_2は、Ｃであり、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｆは、５又は６員シクロヒドロカルビル、５又は６員ヘテロシクリル、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロシクリル又は５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、また
ｎは、０、１、２又は３である。）

【請求項１９】
環Ｆは、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、及び／又は
R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、且つｎは、０、１又は２であることを特徴とする、請求項１８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項２０】
環Ｆは、５員ヘテロアリールであり、ここで、前記５員ヘテロアリールは、Ｏ及びＮか

ら選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、及び／又は
　Ｒ１５は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０又は１であることを特徴とする、請求項１８又は１９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項２１】
　環Ｆは、ピロリル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル又はイソオキサゾリルであることを特徴とする、請求項１８～２０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項２２】
　前記式ＩＩａの化合物は、下記の式ＩＩＩａで表される構造を有することを特徴とする、請求項１０に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【化９】



ＩＩＩａ

（式において、
　D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲｅ、ＣＲｆ及びＣＲｆＲｇから選択され、
　D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ、（ＣＲｆＲｇ）ｐ、Ｃ（Ｏ）－ＮＲｅ、Ｎ－ＮＲｅ、ＣＲｆ－ＮＲｅ、
【化１０】



から選択され、
　D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ及び（ＣＲｆＲｇ）ｐから選択され、
　条件はD_1及びD_2、D_1及びD_3は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
　各Ｒｅは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～

Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

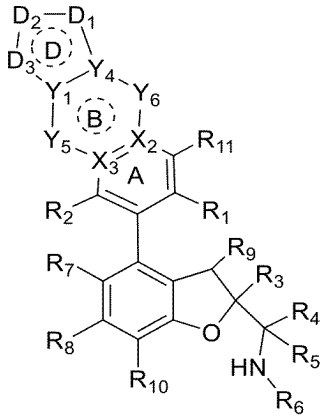
或いは同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、また

各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。）

【請求項２３】

前記式ＩＩｂの化合物は、下記の式ＩＩＩｂで表される構造を有することを特徴とする、請求項１１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化１１】



ＩＩＩｂ

（式において、

Ｄ$_1$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_c$、ＣＲ$_f$及びＣＲ$_f$Ｒ$_g$から選択され、

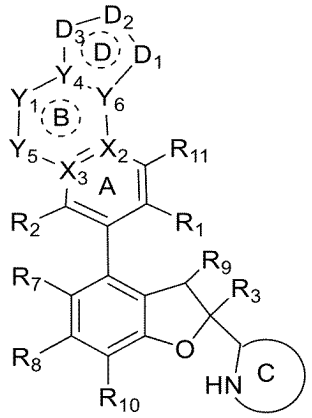
Ｄ$_2$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_c$、（ＣＲ$_f$）$_p$、（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$

、Ｃ（Ｏ）－ＮＲｅ、Ｎ－ＮＲｃ、ＣＲｆ－ＮＲｅ、
【化１２】

及び

から選択され、
Ｄ３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ及び（ＣＲｆＲｇ）ｐから選択され、
条件はＤ１及びＤ２、Ｄ１及びＤ３は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）２－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
各Ｒｅは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各Ｒｆは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各Ｒｇは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
或いは同じ炭素原子上のＲｆ及びＲｇは、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、また
各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。）
【請求項２４】
前記式ＩＩＩａの化合物は、下記の式ＩＶａで表される構造を有することを特徴とする、請求項２２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化１３】

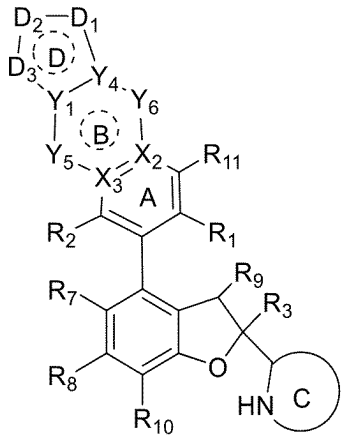


ＩＶａ

（式において、
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）

【請求項２５】
前記式ＩＩＩｂの化合物は、下記の式を有するＩＶｂで表される構造ことを特徴とする、請求項２３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化１４】



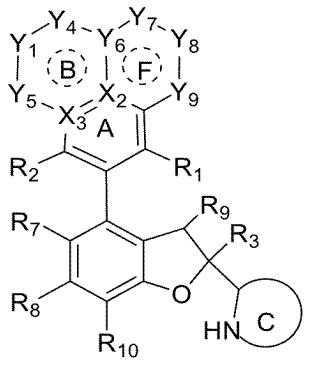
ＩＶｂ

（式において、
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）

【請求項２６】

前記式ＩＩｅの化合物は、下記の式ＩＶｃで表される構造を有することを特徴とする、請求項１８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化１５】



ＩＶｃ

（式において、

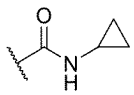
Y_7、Y_8及びY_9は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$及びＣＲ$_f$Ｒ$_g$から選択され、条件はY_7、Y_8及びY_9の中で最大１つのみが結合であり、Y_7及びY_8、Y_8及びY_9は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たし、

各Ｒ$_e$は、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）

－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
　或いは同じ炭素原子上のR_f及びR_gは、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、
　環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）
【請求項２７】
　R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であることを特徴とする、請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項２８】
　R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’であり、前記Ｒ’は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択されることを特徴とする、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項２９】
　R_1は、－Ｃ（Ｏ）NH_2であることを特徴とする、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３０】
　R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3及び
【化１６】



であることを特徴とする、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３１】
　R_2は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択されることを特徴とする、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３２】
　R_2は、Ｈ、ハロゲン及びメトキシから選択されることを特徴とする、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３３】
　R_2は、ハロゲンであることを特徴とする、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３４】
　R_2は、フッ素及び塩素から選択されることを特徴とする、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー

、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３５】
R_2は、フッ素であることを特徴とする、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３６】
R_3は、置換又は非置換のアリール及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択されることを特徴とする、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３７】
R_3は、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換のピリジルから選択されることを特徴とする、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３８】
R_3は、フェニル、フルオロフェニル又はピリジルであることを特徴とする、請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項３９】
R_4及びR_5は、それぞれ独立してH及び置換又は非置換のアルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でO、N及びSから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含むことを特徴とする、請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項４０】
R_4及びR_5は、それぞれ独立してH及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、請求項１～３９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項４１】
R_4及びR_5は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ３アルキルから選択されることを特徴とする、請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項４２】
R_4及びR_5は、それぞれ独立してH及びメチルから選択されることを特徴とする、請求項１～４１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項４３】
R_4及びR_5は、いずれもHであることを特徴とする、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項４４】
R_7及びR_8は、それぞれ独立してH、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ４アルケニル及び置換又は非置換のＣ２～Ｃ４アル

キニルから選択されることを特徴とする、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項４５】

R_7及びR_8は、それぞれ独立してH、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択されることを特徴とする、請求項１～４４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項４６】

R_7及びR_8は、それぞれ独立してフッ素及び塩素から選択されることを特徴とする、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項４７】

R_7は、塩素であり、R_8は、フッ素であることを特徴とする、請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項４８】

R_9は、H、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択されることを特徴とする、請求項１～４７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項４９】

R_9は、H、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びFから選択されることを特徴とする、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項５０】

R_9は、Hであることを特徴とする、請求項１～４９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項５１】

R_{10}は、H、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、請求項１～５０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項５２】

R_{10}は、H、F及びメチルから選択されることを特徴とする、請求項１～５１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項５３】

R_{10}は、Hであることを特徴とする、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項５４】

R_{11}は、H、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、独立してＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項５５】
R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（CH_3）から選択されることを特徴とする、請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項５６】
R_{11}は、Ｈであることを特徴とする、請求項１～５５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項５７】
X_2は、Ｃであることを特徴とする、請求項１～５６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項５８】
X_2は、Ｎであることを特徴とする、請求項１～５６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項５９】
X_3は、Ｃであることを特徴とする、請求項１～５８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６０】
X_3は、Ｎであることを特徴とする、請求項１～５８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６１】
Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－OCH_2－、－$NHCH_2$－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択されることを特徴とする、請求項１～６０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６２】
Y_5は、Ｏであることを特徴とする、請求項１～６１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６３】
Y_5は、ＣＨ又はCH_2であることを特徴とする、請求項１～６１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６４】
Y_5は、ＮＨ又はＮであることを特徴とする、請求項１～６１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６５】
Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、Ｎ、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、CH_2、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－Ｎ（C_2H_4OH）－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）CH_3）－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）C_2H_5）－、－OCH_2－、－$NHCH_2$－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択されることを特徴とする、請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項６６】
Y_1及びY_4は、独立して結合、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、ＣＨ、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、且つ、Y_1及びY_4は、同時に結合又はＯではないことを特徴とする、請求項１～６５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６７】
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール、置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択されることを特徴とする、請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項６８】
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換される－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、請求項１～６７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒

和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

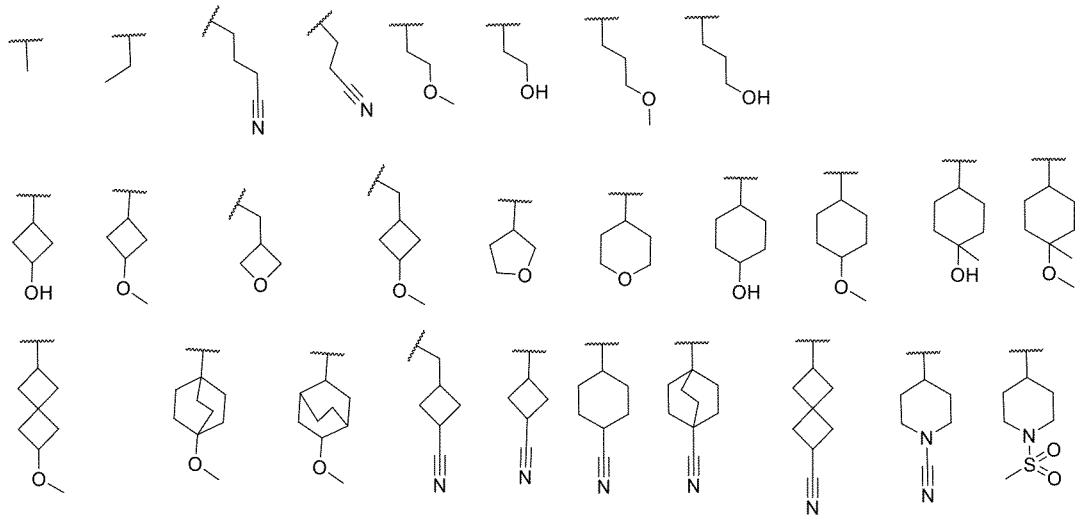
【請求項６９】

R_6は、－Ｌ－Ｗ－Ｚであり、ここで、Ｌは、結合又は置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルであり、Ｗは、結合、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール、置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、Ｚは、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$、シアノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｏ－３～８員シクロヒドロカルビル又は－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルであり、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ又はＣ１～Ｃ４アルキルであることを特徴とする、請求項１～６８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項７０】

前記－Ｌ－Ｗ－Ｚは、下記から選択されることを特徴とする、請求項６９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化１７】



（ここで、波線は結合の連結位置を表す。）

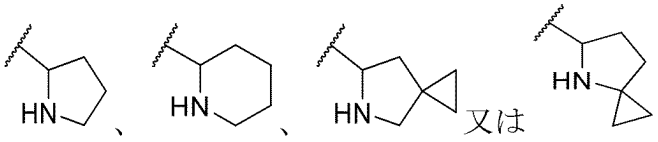
【請求項７１】

R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成することを特徴とする、請求項１～７０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

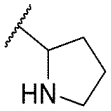
【請求項７２】

R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成することを特徴とする、請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒

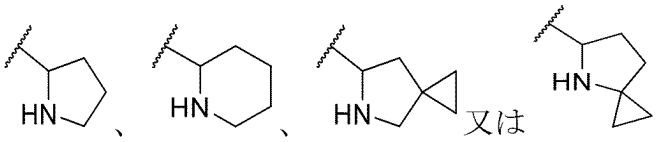
和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【化１８】



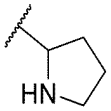
（ここで、波線は結合の連結位置を表す。）
【請求項７３】
Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される
【化１９】



を形成することを特徴とする、請求項１～７２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項７４】
環Ｃは、任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであることを特徴とする、請求項５及び２４～２６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項７５】
環Ｃは、任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基であることを特徴とする、請求項５、２４～２６及び７４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【化２０】



（ここで、波線は結合の連結位置を表す。）
【請求項７６】
環Ｃは、任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される
【化２１】



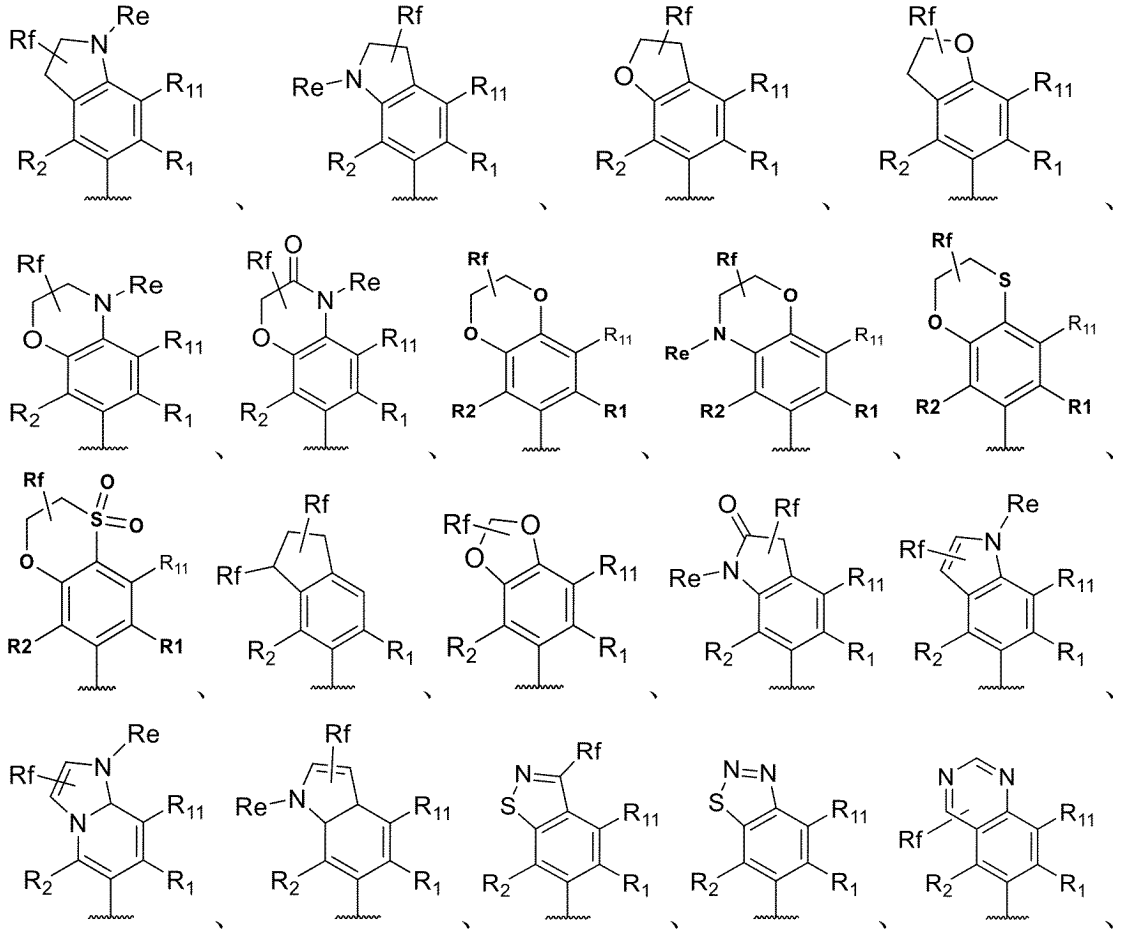
であることを特徴とする、請求項５、２４～２６及び７４～７５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体

、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

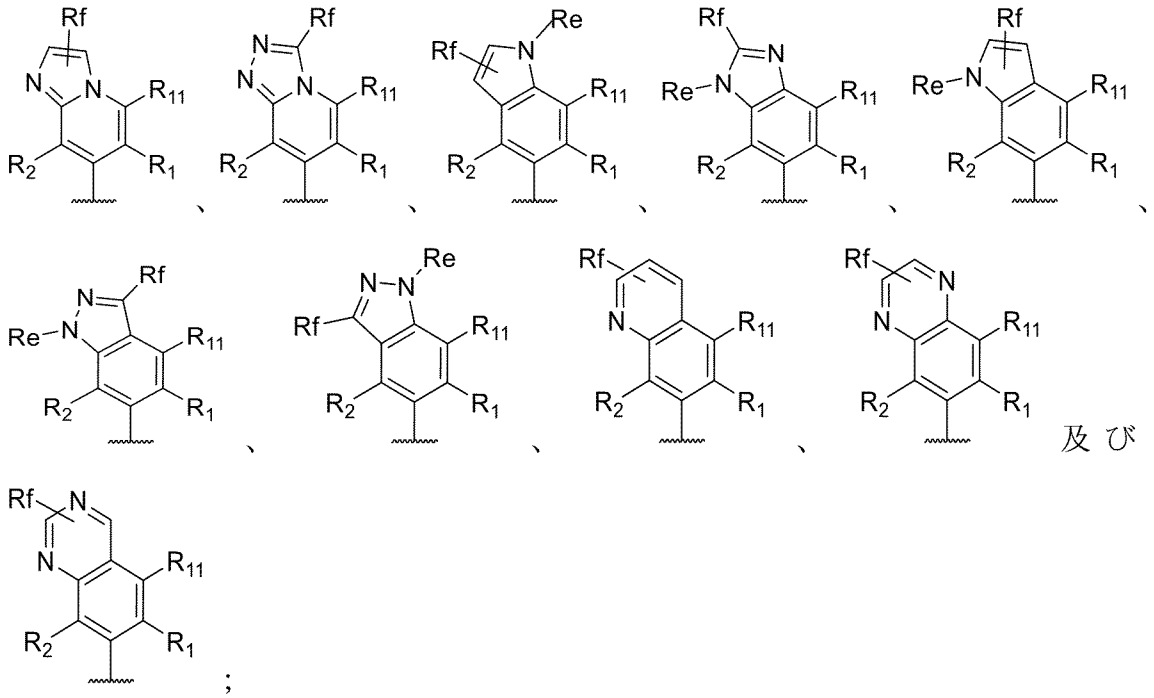
【請求項７７】

前記環Ａと環Ｂ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成することを特徴とする、請求項１～７６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化２２－１】



【化２２－２】



（ここで、R_1は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。）

【請求項７８】

R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2又は－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{11}は、Ｈであり、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2(CH_3)OH$、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、$-NH_2$、$-CH_2OH$、$-(CH_2)_2OH$、$-(CH_2)_2OCH_3$、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択されることを特徴とする、請求項１～７７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項７９】

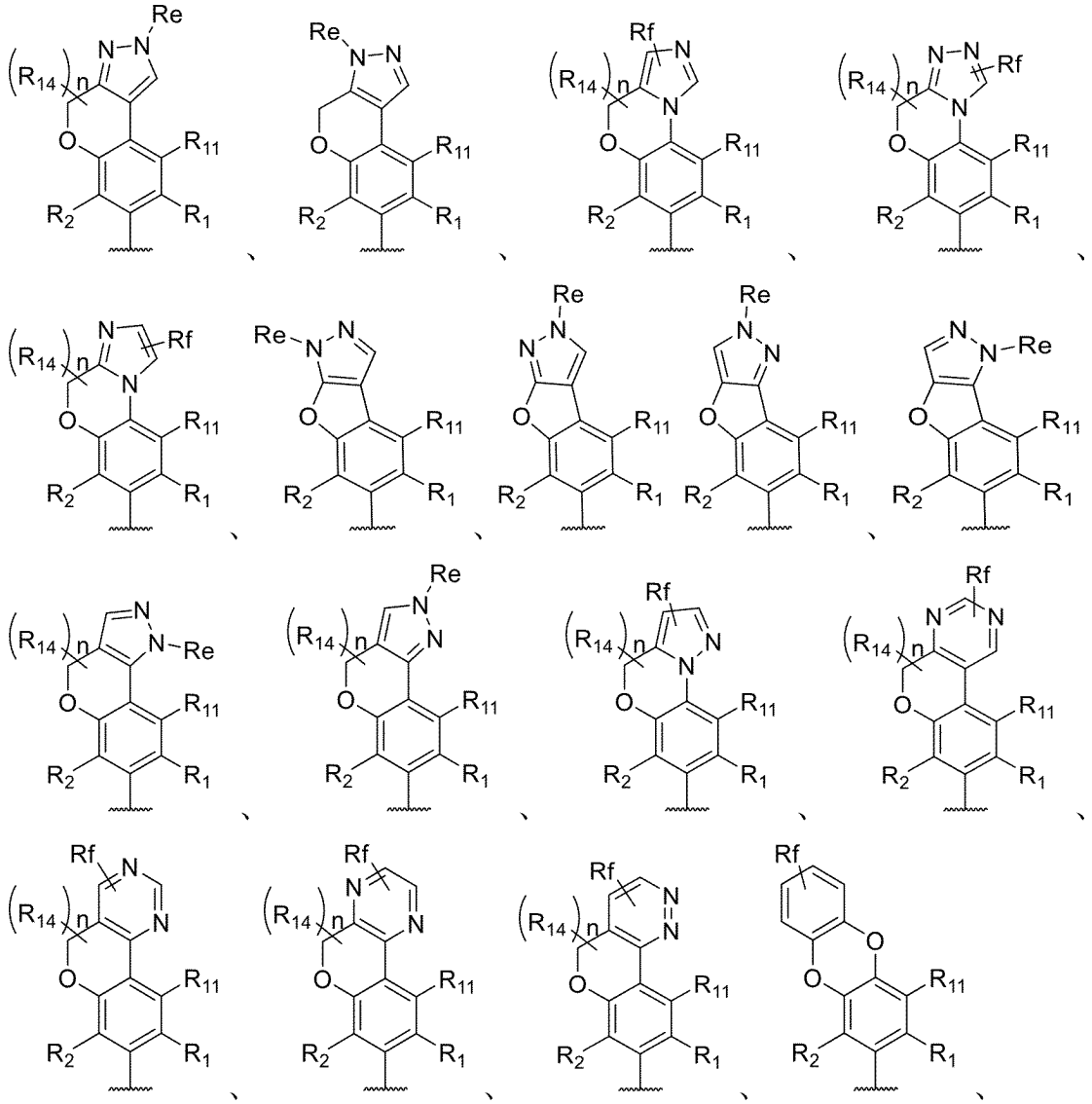
R_1は、－Ｃ（Ｏ）NH_2又は－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈであり、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2(CH_3)OH$、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、シクロプロピル及びアセチルから選択され、R_fは

、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、メトキシ及びメチルから選択されることを特徴とする、請求項１～７８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

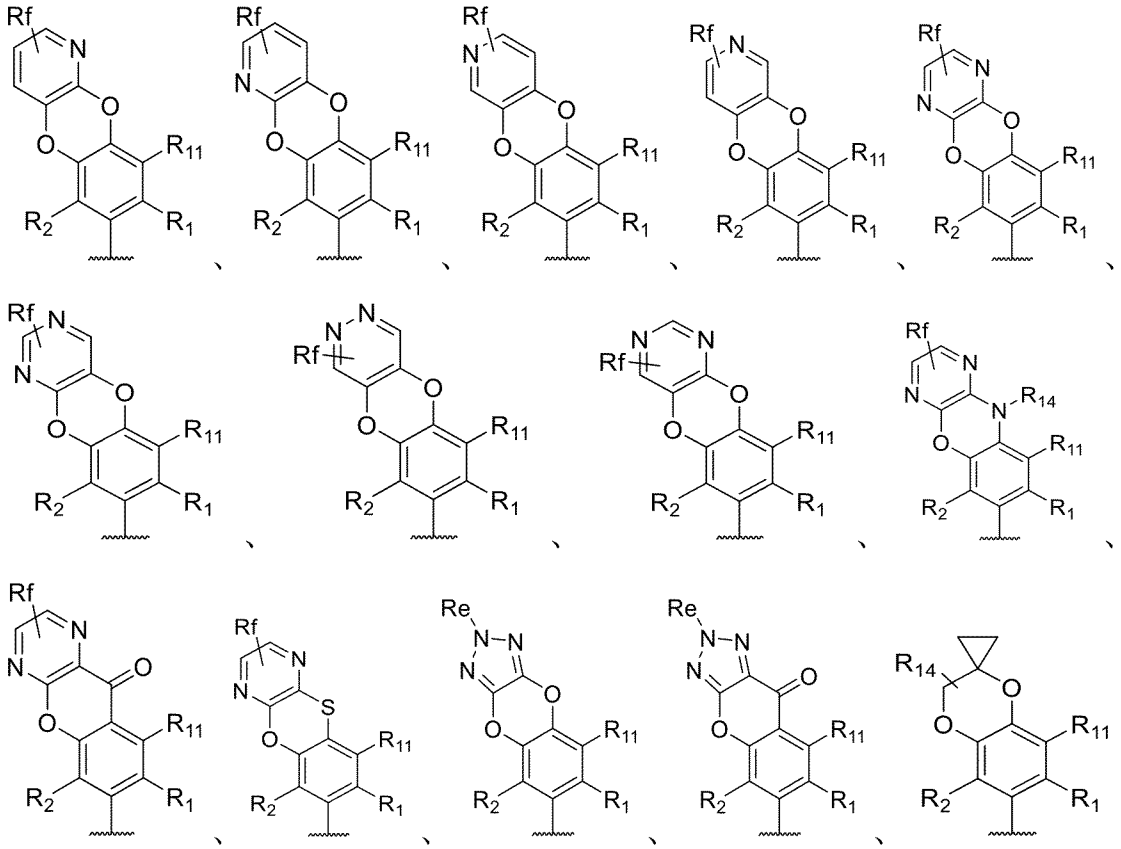
【請求項８０】

前記環Ａと環Ｂ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成することを特徴とする、請求項１～７６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

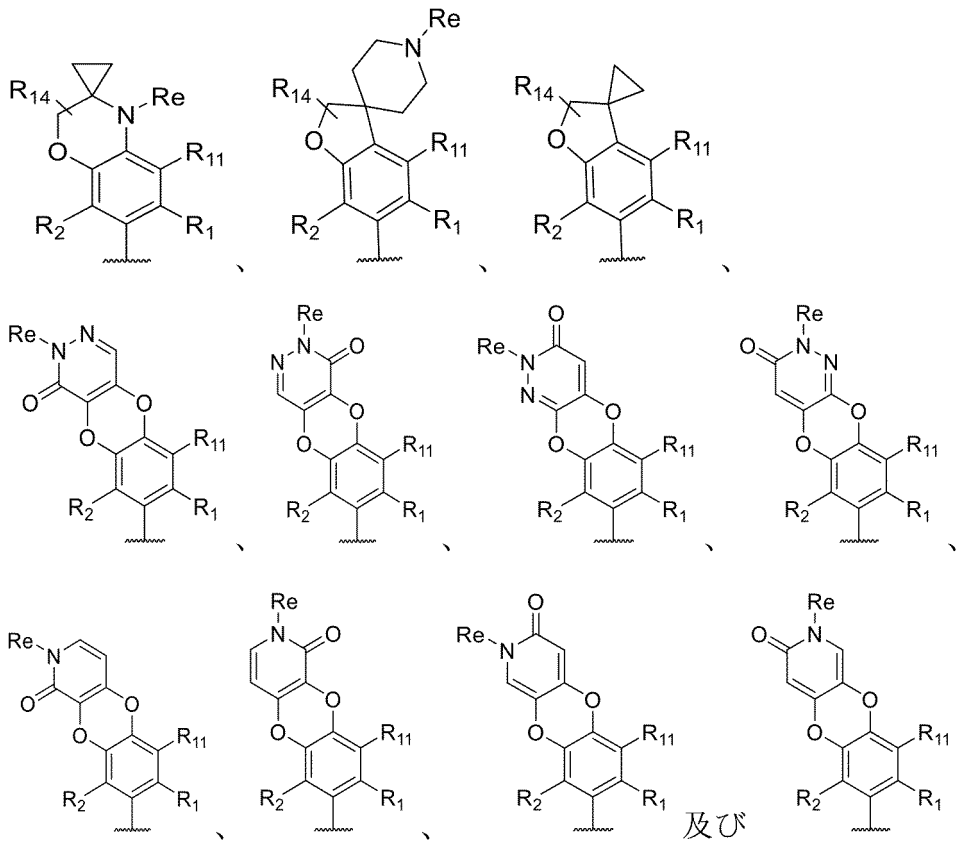
【化２３－１】



【化２３－２】



【化２３－３】


及び

（ここで、R_1は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり

、R_{14}は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。）

【請求項８１】

R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{11}は、Ｈであり、R_{14}は、Ｈ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－CH_2CH_2OH、－CH_2CH_2（CH_3）ＯＨ、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－NH_2、－CH_2OH、－（CH_2）$_2$ＯＨ、－（CH_2）$_2$ＯＣH_3、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択されることを特徴とする、請求項１～７６及び８０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

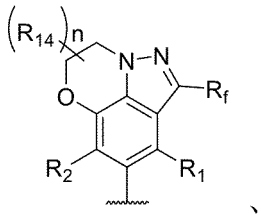
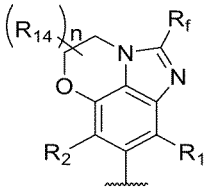
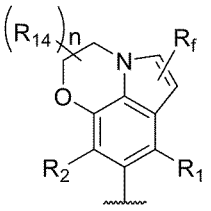
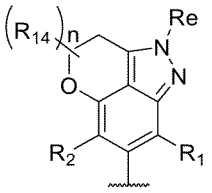
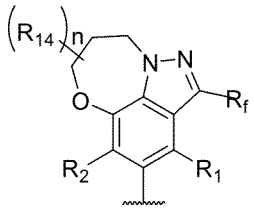
【請求項８２】

R_1は、－Ｃ（Ｏ）NH_2又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈであり、R_{14}は、Ｈであり、R_{16}は、Ｈであり、R_cは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、シクロプロピル、－CH_2CH_2OH、－CH_2CH_2（CH_3）ＯＨ及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－NH_2、メトキシ、－CH_2OH、－（CH_2）$_2$ＯＨ、－（CH_2）$_2$ＯＣH_3及びメチルから選択されることを特徴とする、請求項１～７６及び８０～８１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項８３】

前記環Ａと環Ｂ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成することを特徴とする、請求項１～７６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化２４】


、

、

、

及び


（ここで、R_1は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{14}は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。）

【請求項８４】

R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{14}は、Ｈ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_cは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、－CH_2CH_2OH、－CH_2CH_2（CH_3）ＯＨ、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－NH_2、メトキシ、－CH_2OH、－（CH_2）$_2$ＯＨ、－（CH_2）$_2$ＯＣH_3、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択されることを特徴とする、請求項１～７６及び８３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項８５】

X_2は、Ｃ及びＮから選択され、

X_3は、Ｃ及びＮから選択され、

Y_5及びY_6は、独立してＯ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$、Ｃ（R_{13}）、－ＯＣH_2－、－Ｎ（R_{12}）CH_2－、－CH_2CH_2－及びＮ（R_{12}）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

Y_1は、結合、Ｏ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、

Y_4は、結合、Ｏ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、

環Ｂは、任意選択で１つ又は複数の環形成に関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換されてもよい以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換

のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換されてもよく、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

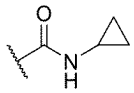
環形成に関与しない各R_{12}は、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

環形成に関与しない各R_{13}は、独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換されるか、或いは同じ炭素原子上の２つのR_{13}は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項１～８４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステ

レオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項８６】
X_2は、Ｃ及びＮから選択され、
X_3は、Ｃ及びＮから選択され、
Y_5は、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、
Y_6は、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、
Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、
Y_4は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、
環Ｂ上のＨは更に、任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換されてもよく、
R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$及び
【化２５】

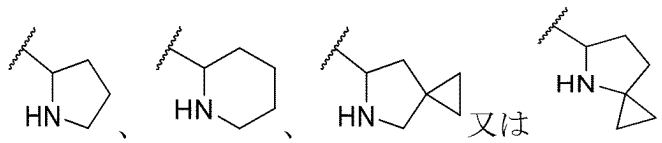


から選択され、
R_2は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
R_3は、フェニルであり、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～

１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化２６】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）から選択されることを特徴とする、請求項１～８５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項８７】

Ｘ$_2$は、Ｃ及びＮから選択され、

Ｘ$_3$は、Ｃ及びＮから選択され、

Ｙ$_1$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、ＣＨ$_2$及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され、

Ｙ$_5$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_2$、ＣＨ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－から選択され、

Ｙ$_4$は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

Ｙ$_6$は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

Ｒ$_{15}$は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

ｎは、０又は１であり、

Ｒ$_1$は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

Ｒ$_2$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ$_3$は、置換又は非置換のアリールから選択され、

Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはＲ$_4$及びＲ$_5$は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式

又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

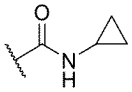
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項１０に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項８８】

R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3及び

【化２７】



から選択され、

R_2は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、

R_3は、フェニルであり、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

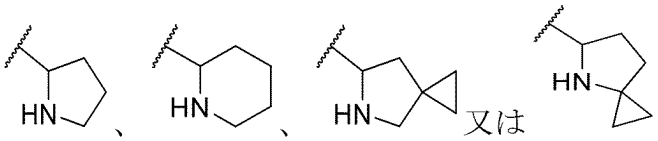
R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル

、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、$-S(O)_2-C_1-C_4$アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、$-S(O)_2-NR'R''$、$-S(O)_2-NH_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化２８】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び$-NH(CH_3)$から選択されることを特徴とする、請求項８７に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項８９】

X_2及びX_3は、Ｃであり、

Y_1は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-C(O)-$、Ｎ、ＮＨ、$-N(CH_3)-$、CH_2、$-CH(CH_3)-$、$-OCH_2-$、$-NHCH_2-$、$-N(CH_3)CH_2-$及び$-CH_2CH_2-$から選択され、

Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-C(O)-$、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ、$-N(CH_3)-$、$-OCH_2-$、$-NHCH_2-$、$-N(CH_3)CH_2-$及び$-CH_2CH_2-$から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

R_{15}は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

ｎは、０又は１であり、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、

Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはＲ４及びＲ５は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

Ｒ６は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

或いは、Ｒ４又はＲ５とＲ６及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、

Ｒ７及びＲ８は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ９は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

Ｒ１０は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

Ｒ１１は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

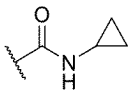
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項１１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項９０】

Ｒ１は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３及び

【化２９】



から選択され、

Ｒ２は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、

Ｒ３は、フェニルであり、

Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

Ｒ６は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）２－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビ

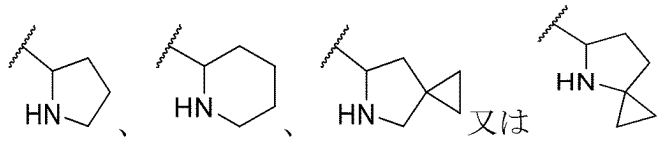
ル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化３０】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）から選択される、ことを特徴とする、請求項８９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項９１】

Ｘ$_2$及びＸ$_3$は、Ｃであり、

Ｙ$_1$は、Ｏ又はＣＨ$_2$から選択され、

Ｙ$_5$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、ＣＨ$_2$及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され、

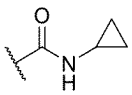
Ｙ$_6$は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_2$、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（ＣＨ$_3$）－から選択され、

Ｒ$_{16}$は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ$_1$は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

Ｒ$_2$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ３は、置換又は非置換のアリールから選択され、
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはＲ４及びＲ５は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ６は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、Ｒ４又はＲ５とＲ６及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
Ｒ７及びＲ８は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ９は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ１０は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ１１は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項１４に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項９２】
Ｒ１は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３及び
【化３１】



から選択され、
Ｒ２は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ３は、フェニルであり、
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ６は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）２－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ

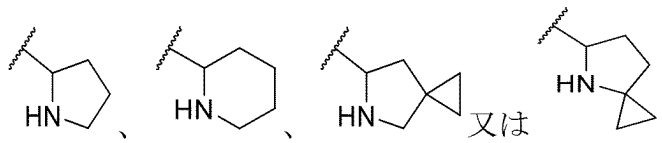
’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

$Ｒ_6$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－$ＮＨ_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－$Ｓ（Ｏ)_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

$Ｒ_6$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－$Ｓ（Ｏ）_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－$Ｓ（Ｏ）_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－$ＮＨ_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、$Ｒ_4$又は$Ｒ_5$と$Ｒ_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化３２】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

$Ｒ_7$及び$Ｒ_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

$Ｒ_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

$Ｒ_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

$Ｒ_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（$ＣＨ_3$）から選択されることを特徴とする、請求項９１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項９３】

$Ｘ_2$及び$Ｘ_3$は、Ｃであり、

$Ｙ_4$は、Ｏ又は$ＣＨ_2$から選択され、

$Ｙ_5$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（$ＣＨ_3$）－、$ＣＨ_2$及び－ＣＨ（$ＣＨ_3$）－から選択され、

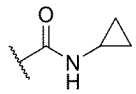
$Ｙ_6$は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、$ＣＨ_2$、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（$ＣＨ_3$）－から選択され、

$Ｒ_{16}$は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

$Ｒ_1$は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

$Ｒ_2$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ

１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_3$は、置換又は非置換のアリールから選択され、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはＲ$_4$及びＲ$_5$は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_9$は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項１５に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項９４】
Ｒ$_1$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$及び
【化３３】



から選択され、
Ｒ$_2$は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ$_3$は、フェニルであり、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハ

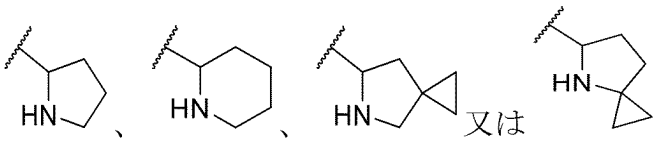
ロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化３４】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

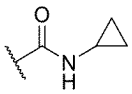
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）から選択されることを特徴とする、請求項９３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項９５】

Ｙ$_1$、Ｙ$_4$及びＹ$_5$は、独立してＯ、ＣＨ、ＣＨ$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、Ｎ、ＮＨ及び－Ｎ（ＣＨ$_3$）－から選択され、

環Ｆは、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、Ｒ$_{15}$は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０又は１であり、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項１８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項９６】
R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3及び
【化３５】



から選択され、
R_2は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
R_3は、フェニルであり、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～

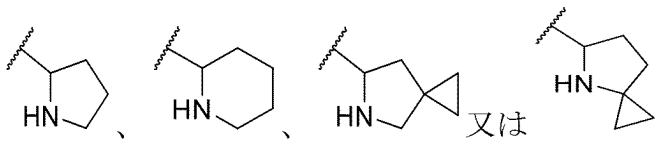
Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化３６】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）から選択されることを特徴とする、請求項９５に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項９７】

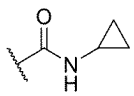
Ｘ$_2$は、Ｃ及びＮから選択され、

Ｘ$_3$は、Ｃ及びＮから選択され、

Ｙ$_1$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、ＣＨ$_2$及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され、

Ｙ$_5$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_2$、ＣＨ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＨＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－から選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_c、CR_fR_gから選択され、
D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_c、Ｎ－NR_c、Ｃ（Ｏ）－NR_c、CR_f－NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_c、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項２２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項９８】
R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$及び
【化３７】



から選択され、
R_2は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
R_3は、フェニルであり、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

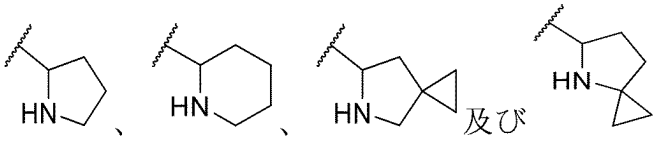
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）（＝Ｎ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）（＝Ｎ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）（＝Ｎ）－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）（＝Ｎ）－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化３８】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

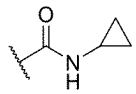
R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）から選択される、ことを特徴とする、請求項９７に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【請求項９９】

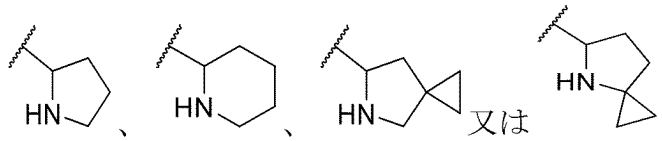
X_2及びX_3は、Ｃであり、
Y_1は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、ＣＨ、CH_2、－ＣＨ（CH_3）－、－OCH_2－、－$NHCH_2$－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択され、
Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－ＣＨ（CH_3）－、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－OCH_2－、－$NHCH_2$－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、
D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、
D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、Ｃ（Ｏ）－NR_e、Ｎ－NR_e、CR_f－NR_e、（CR_f）$_p$及び（CR_fR_g）$_p$から選択され、
D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、（CR_f）$_p$及び（CR_fR_g）$_p$から選択され、R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示すことを特徴とする、請求項２３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【請求項１００】
R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$及び

【化３９】



から選択され、
　R_2は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
　R_3は、フェニルであり、
　R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
　R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
　R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化４０】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してH、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、H、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びFから選択され、

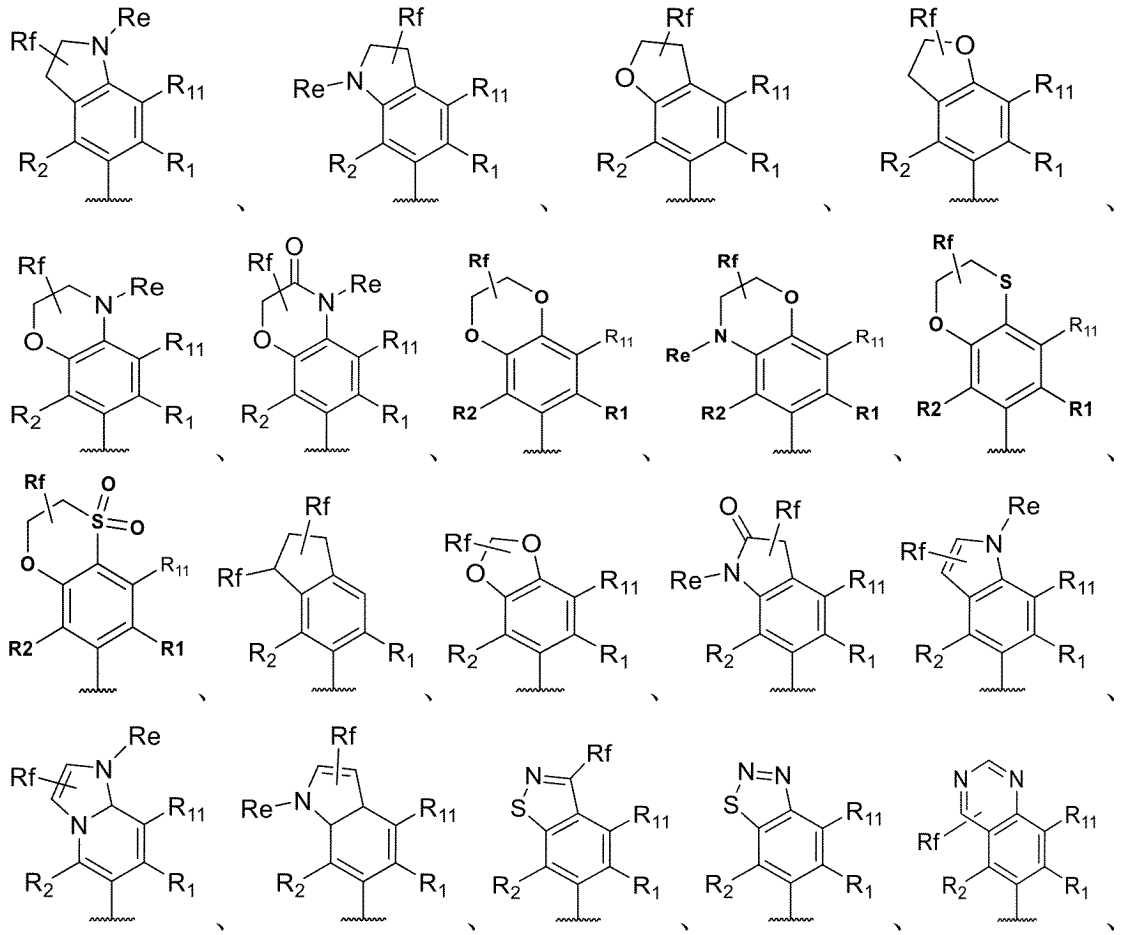
R_{10}は、H、F及びメチルから選択され、

R_{11}は、H、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－NH（CH_3）から選択されることを特徴とする、請求項９９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

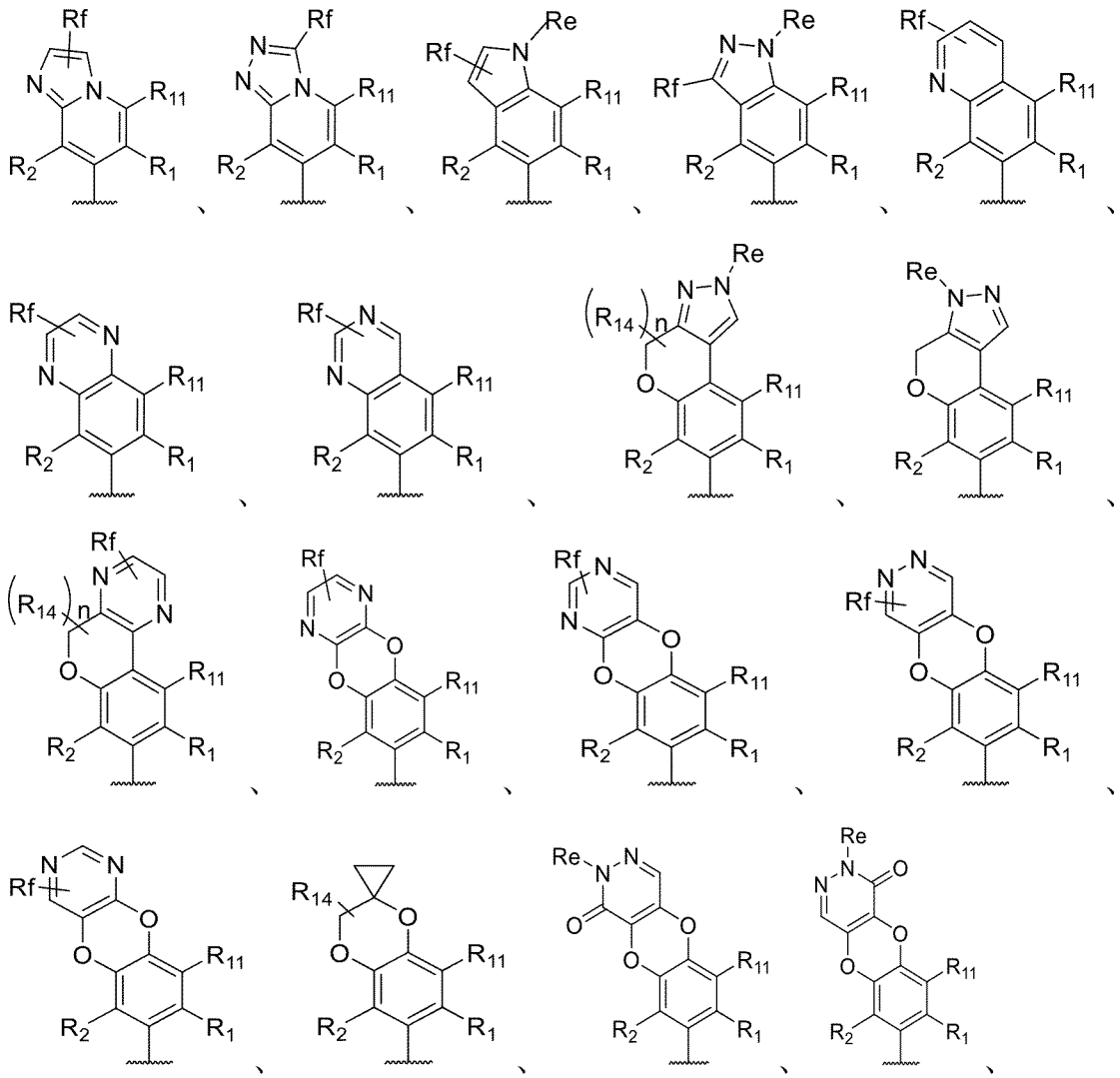
【請求項１０１】

環Aと環B及びその環置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成する、ことを特徴とする、請求項１～１００のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

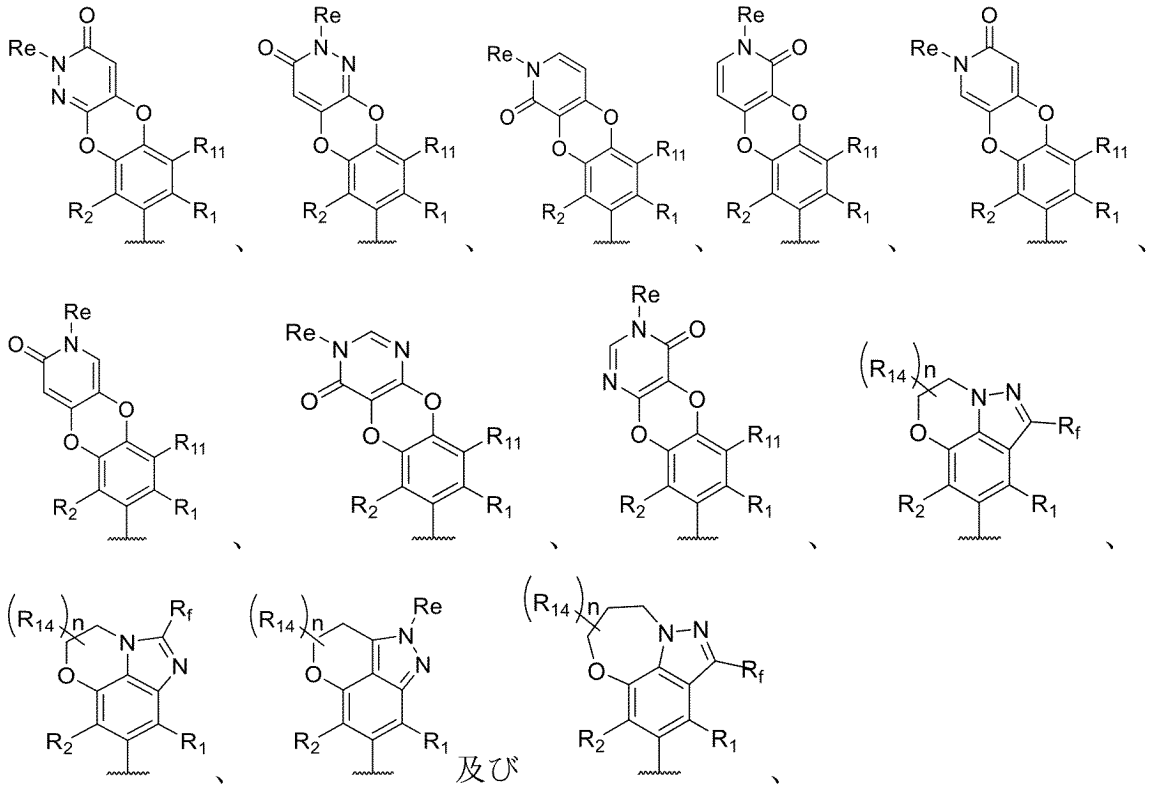
【化４１－１】



【化４１－２】



【化４１－３】



（ここで、R_1は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_{14}は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示し、

X_1は、Ｏであり、

R_3は、非置換フェニル、或いはヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換されるフェニルから選択され、

R_4は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

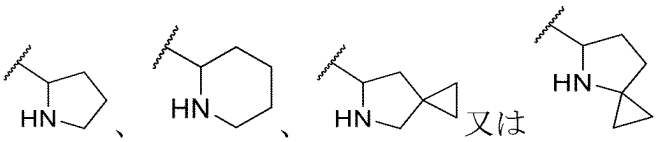
R_5は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_6は、Ｈ、任意選択でヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択される１、２又は３つの置換基により置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される３～８員シクロヒドロカルビル、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環

式又は縮合環式ヘテロシクリル、及び、それぞれ任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１２員架橋シクリル、６～１２員スピロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【化４２】



であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

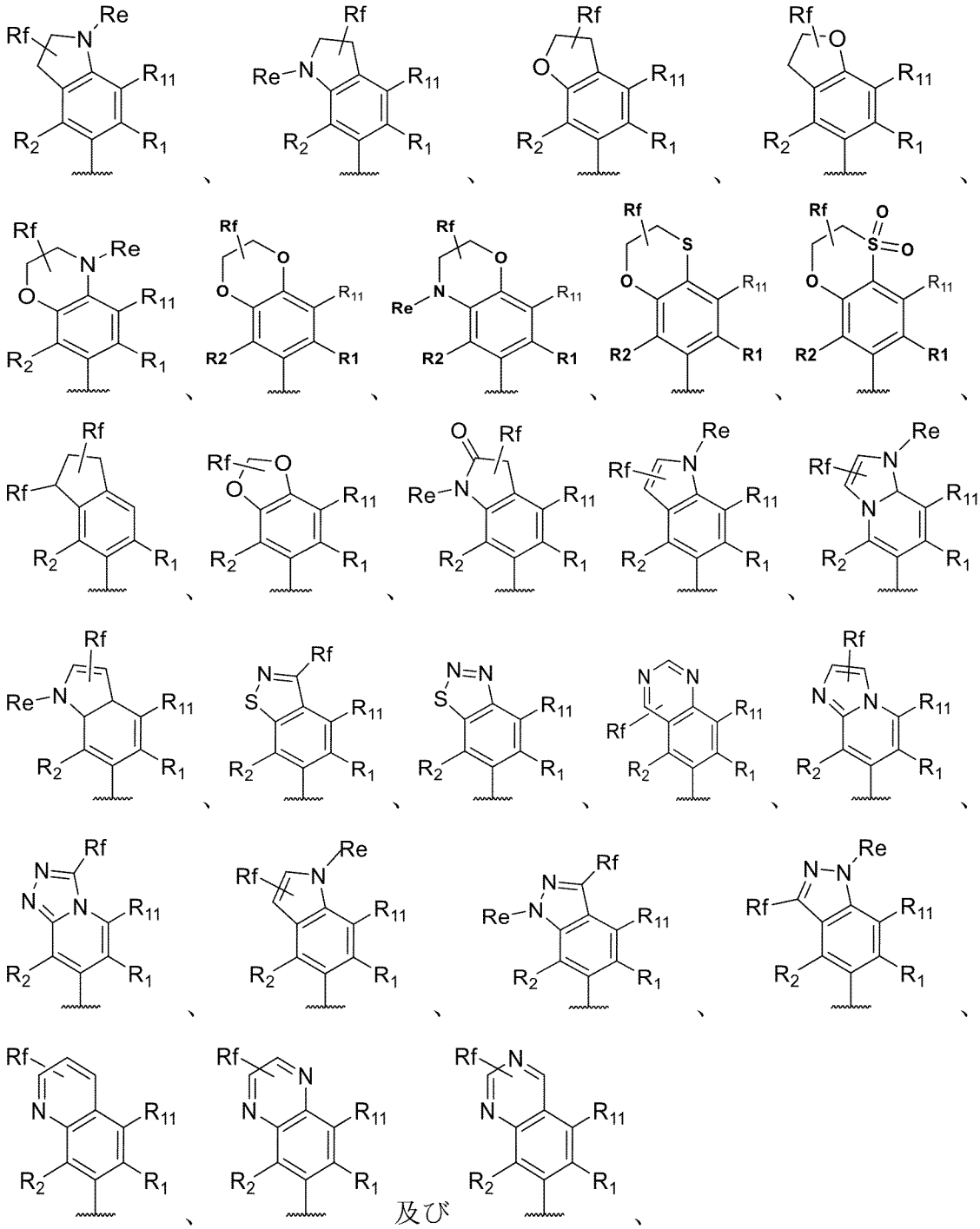
R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択される。）

【請求項１０２】

環Ａと環Ｂ及びその環置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成する、ことを特徴とする、請求項１～１０１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４３】

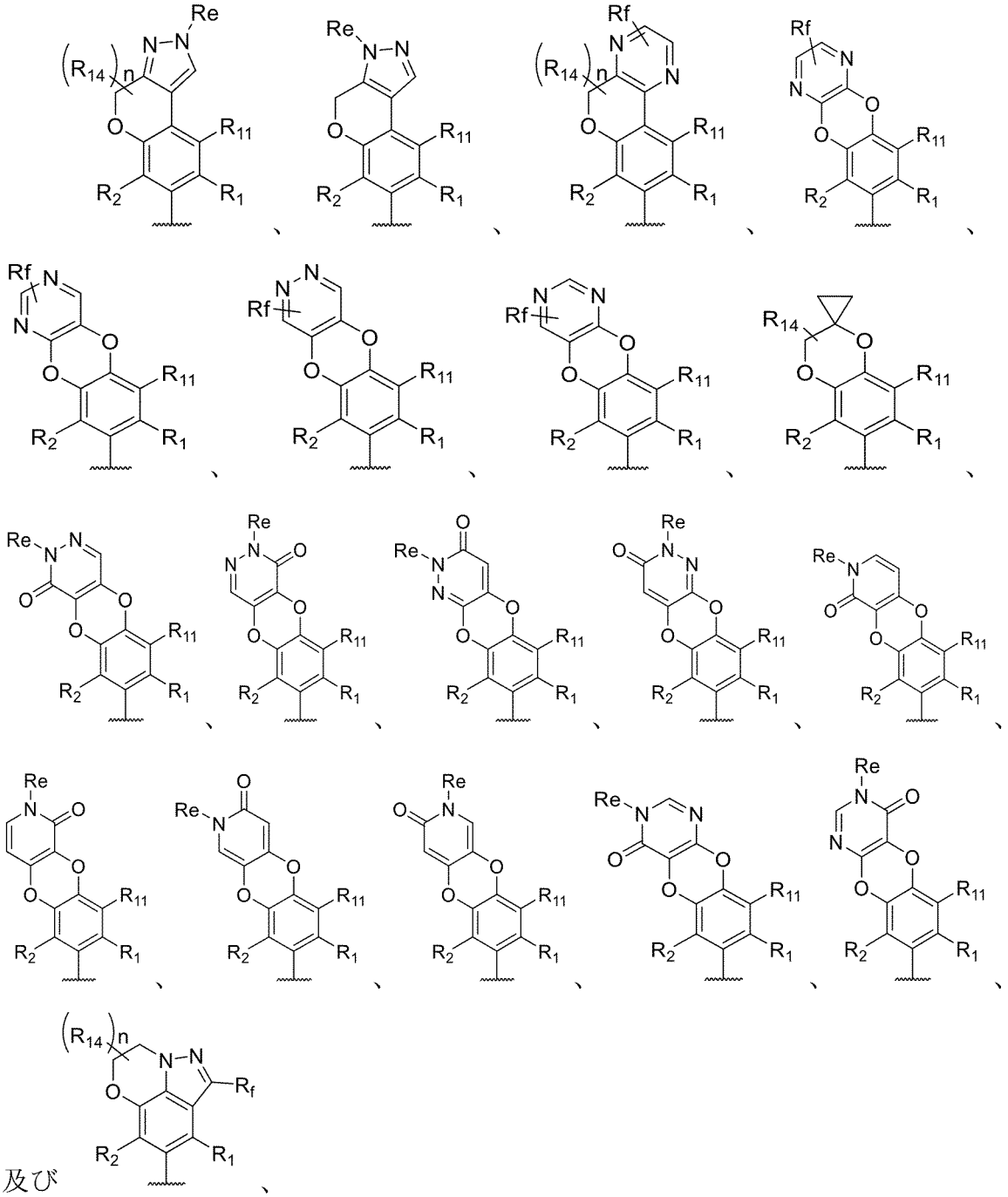


（ここで、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（ＣＨ$_3$）ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、Ｃ１～Ｃ６アルキル及び３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。）

【請求項１０３】

環Ａと環Ｂ及びその環置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成する、ことを特徴とする、請求項１～１０２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４４】



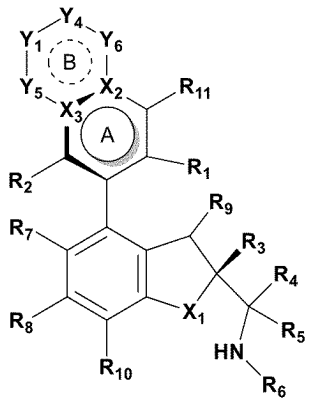
ここで、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_{14}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ及びメチルから選択され、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－CH_2CH_2OH、－CH_2CH_2（CH_3）ＯＨ、－$CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、－C_2H_5、－（CH_2）

２ＯＨ、－（ＣＨ２）２ＯＣＨ３、Ｃ１～Ｃ６アルキル及び３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、メチル及びシクロプロピルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。

【請求項１０４】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１０３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４５】

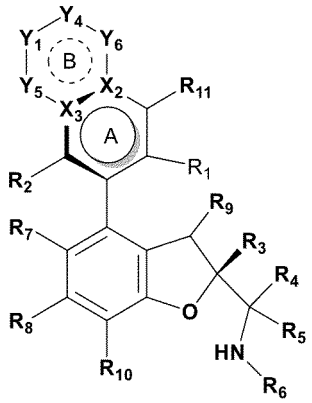


ＸＩ

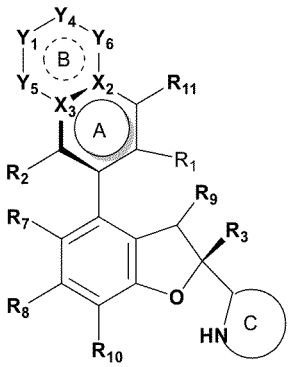
【請求項１０５】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１０４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４６】



ＸＩａ



ＸＩｂ

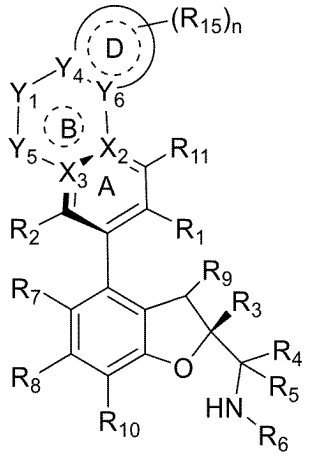
（式において、環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）

【請求項１０６】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１０５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレ

オマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４７】



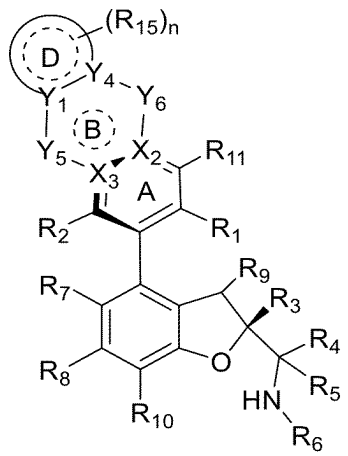
ＸＩＩａ

（式において、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
ｎは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１０７】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１０６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４８】

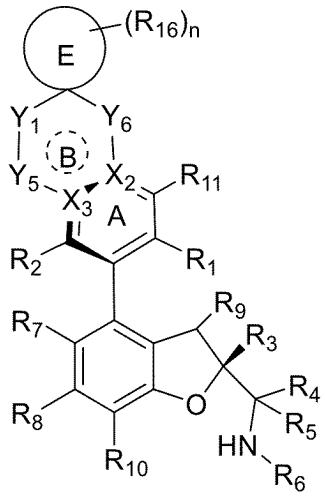


ＸＩＩｂ

（式において、
Ｙ$_1$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Ｙ$_4$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_{15}$は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
ｎは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１０８】
前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１０７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化４９】



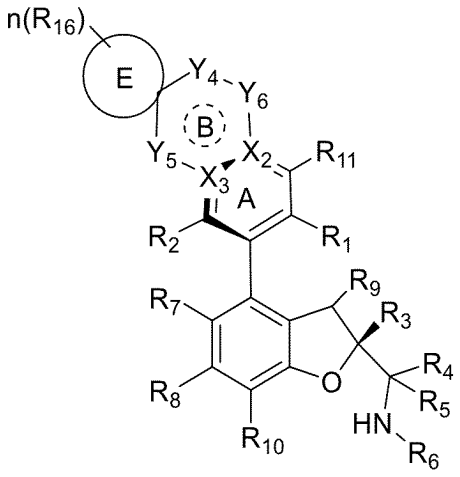
ＸＩＩｃ

（式において、
環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
ｎは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１０９】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１０８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

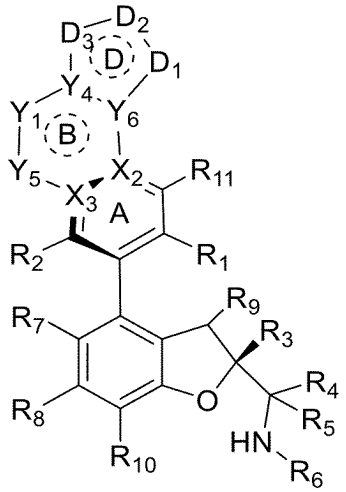
【化５０】



ＸＩＩｄ

（式において、
環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原

子を含み、
　R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
　ｎは、０、１、２、３又は４である。）
【請求項１１０】
　前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１０９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【化５１】



ＸＩＩＩａ

（式において、
　Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
　Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
　環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
　D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、
　D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、Ｃ（Ｏ）－NR_e、Ｎ－NR_e、CR_f－NR_e、
【化５２】

$N{=}{=}N$及び$N{=}{=}C(R_f)$

から選択され、
　D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
　条件はD_1及びD_2、D_1及びD_3は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－$S(O)_2$－ではなく、原子価結合法を満たすことであり、
　各R_cは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－$S(O)_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカル

ビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

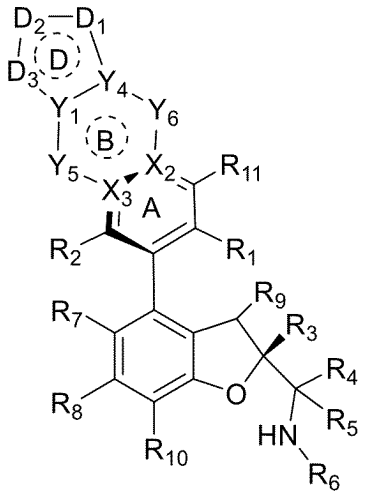
或いは、同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。）

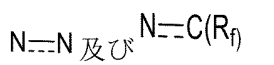
【請求項１１１】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１１０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

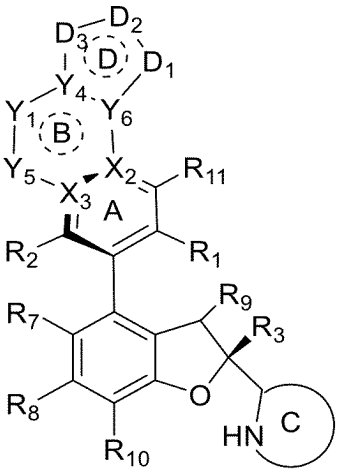
【化５３】



ＸＩＩＩｂ

（式において、
Y_1は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、
D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、Ｃ（Ｏ）－NR_e、Ｎ－NR_e、CR_f－NR_e、
【化５４】

から選択され、
D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
条件はD_1及びD_2、D_1及びD_3は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
各R_eは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各R_fは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各R_gは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基によ

り置換され、
　或いは、同じ炭素原子上のＲｆ及びＲｇは、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、
　各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。）
【請求項１１２】
　前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１１１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【化５５】



ＸＩＶａ

（式において、
　Ｙ４は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
　Ｙ６は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
　環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
　Ｄ１は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、ＣＲｆ及びＣＲｆＲｇから選択され、
　Ｄ２は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ、（ＣＲｆＲｇ）ｐ、Ｃ（Ｏ）－ＮＲｅ、Ｎ－ＮＲｅ、ＣＲｆ－ＮＲｅ、
【化５６】



から選択され、
　Ｄ３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ及び（ＣＲｆＲｇ）ｐから選択され、
　条件はＤ１及びＤ２、Ｄ１及びＤ３は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）２－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
　各Ｒｅは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ

、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは、同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

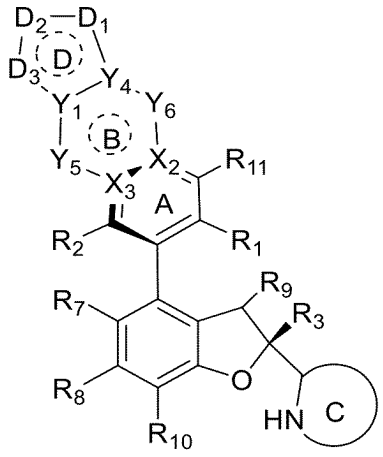
各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２であり、

環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）

【請求項１１３】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１１２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化５７】



ＸＩＶｂ

（式において、
Ｙ$_1$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Ｙ$_4$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｄ$_1$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_c$、ＣＲ$_f$及びＣＲ$_f$Ｒ$_g$から選択され、
Ｄ$_2$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_c$、（ＣＲ$_f$）$_p$、（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$、Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_c$、Ｎ－ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$－ＮＲ$_e$、

【化５８】



から選択され、
Ｄ$_3$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_c$、（ＣＲ$_f$）$_p$及び（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$から選択され、
条件はＤ$_1$及びＤ$_2$、Ｄ$_1$及びＤ$_3$は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
各Ｒ$_e$は、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒ

ドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

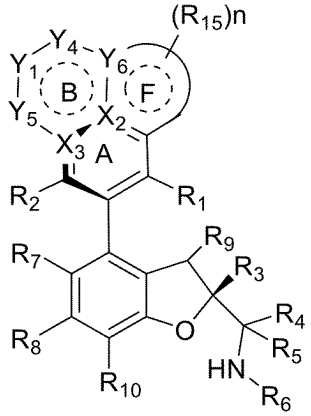
各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２であり、

環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）

【請求項１１４】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１１３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化５９】



ＸＩＩｅ

（式において、

Ｘ$_2$は、Ｃであり、

Ｙ$_6$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｆは、５又は６員シクロヒドロカルビル、５又は６員ヘテロシクリル、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロシクリル又は５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

Ｒ$_{15}$は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ

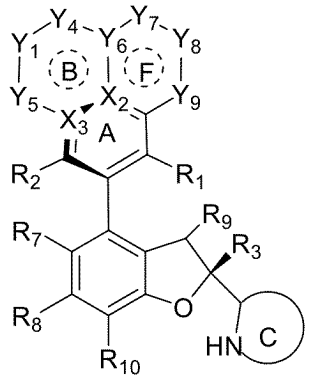
４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

ｎは、０、１、２又は３である。）

【請求項１１５】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１１４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化６０】



ＸＩＶｃ

（式において、

Ｘ$_2$は、Ｃであり、

Ｙ$_6$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｆは、５又は６員シクロヒドロカルビル、５又は６員ヘテロシクリル、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロシクリル又は５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

Ｙ$_7$、Ｙ$_8$及びＹ$_9$は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$及びＣＲ$_f$Ｒ$_g$から選択され、条件はＹ$_7$、Ｙ$_8$及びＹ$_9$の中で最大１つのみが結合であり、Ｙ$_7$及びＹ$_8$、Ｙ$_8$及びＹ$_9$は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たし、

各Ｒ$_e$は、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシ

ル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

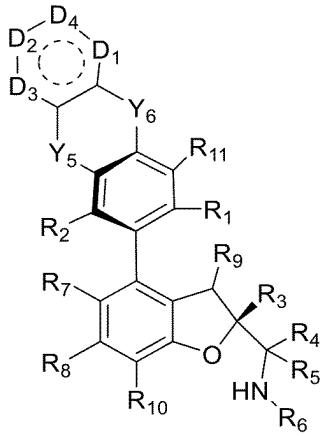
或いは、同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。）

【請求項１１６】

前記化合物は、下記の式ＸＶａで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～１１５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化６１】



ＸＶａ

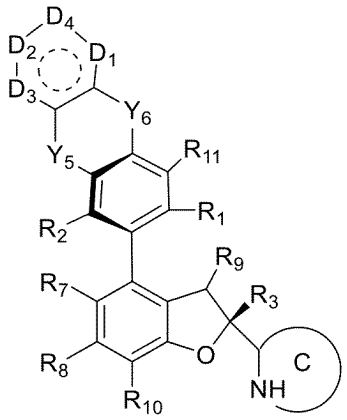
（式において、

Ｄ$_1$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝

Ｏ）から選択され、
　Ｄ$_2$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、
　Ｄ$_3$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、
　Ｄ$_4$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、且つ、ここで、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３及びＤ４が位置する環は原子価結合法を満たし、また、最大２つのＣ（＝Ｏ）及び３つのＮ原子を含み、
　各Ｒ$_e$毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
　Ｙ$_5$及びＹ$_6$は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（Ｒ$_{13}$）、Ｃ（Ｒ$_{13}$）$_2$及びＮ（Ｒ$_{12}$）から選択され、且つ、Ｙ$_5$及びＹ$_6$は同時に結合ではなく、
　Ｒ$_1$は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
　Ｒ$_2$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、
　Ｒ$_3$は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
　Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
　或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～６員ヘテロシクリルを形成し、前記４～６員ヘテロシクリルは、Ｎ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、
　Ｒ$_7$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　Ｒ$_8$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　Ｒ$_9$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
　Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　各ｐは、独立して１、２、３又は４である。）
【請求項１１７】
　前記化合物は、下記の式ＸＶｂで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～１１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、

ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化６２】



ＸＶｂ

（式において、

D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_c$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_4は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、且つ、ここで、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３及びＤ４が位置する環は原子価結合法を満たし、また、最大２つのＣ（＝Ｏ）及び３つのＮ原子を含み、

各Ｒ$_e$は、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

Y_5及びY_6は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（Ｒ$_{13}$）、Ｃ（Ｒ$_{13}$）$_2$及びＮ（Ｒ$_{12}$）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

R_7は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_9は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

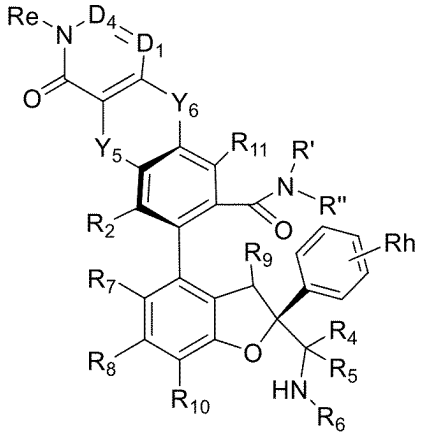
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルであり、

各ｐは、０、１、２、３又は４である。）

【請求項１１８】

前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１～１１７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化６３】



ＸＶａ

（式において、

D_1は、Ｎ及びCR_fから選択され、

D_4は、Ｎ及びCR_fから選択され、且つＤ１及びＤ４は、同時にＮではなく、

R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

各R_fは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

Y_5及びY_6は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置

換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～６員ヘテロシクリルを形成し、前記４～６員ヘテロシクリルは、Ｎ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

R_7は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_9は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

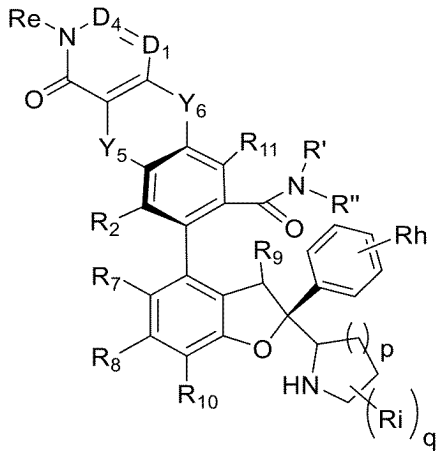
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_hは、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される。）

【請求項１１９】

前記化合物は、下記の式ＸＶＩｂで表される構造を有することを特徴とする、請求項１～１１７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【化６４】



ＸＶＩｂ

（式において、

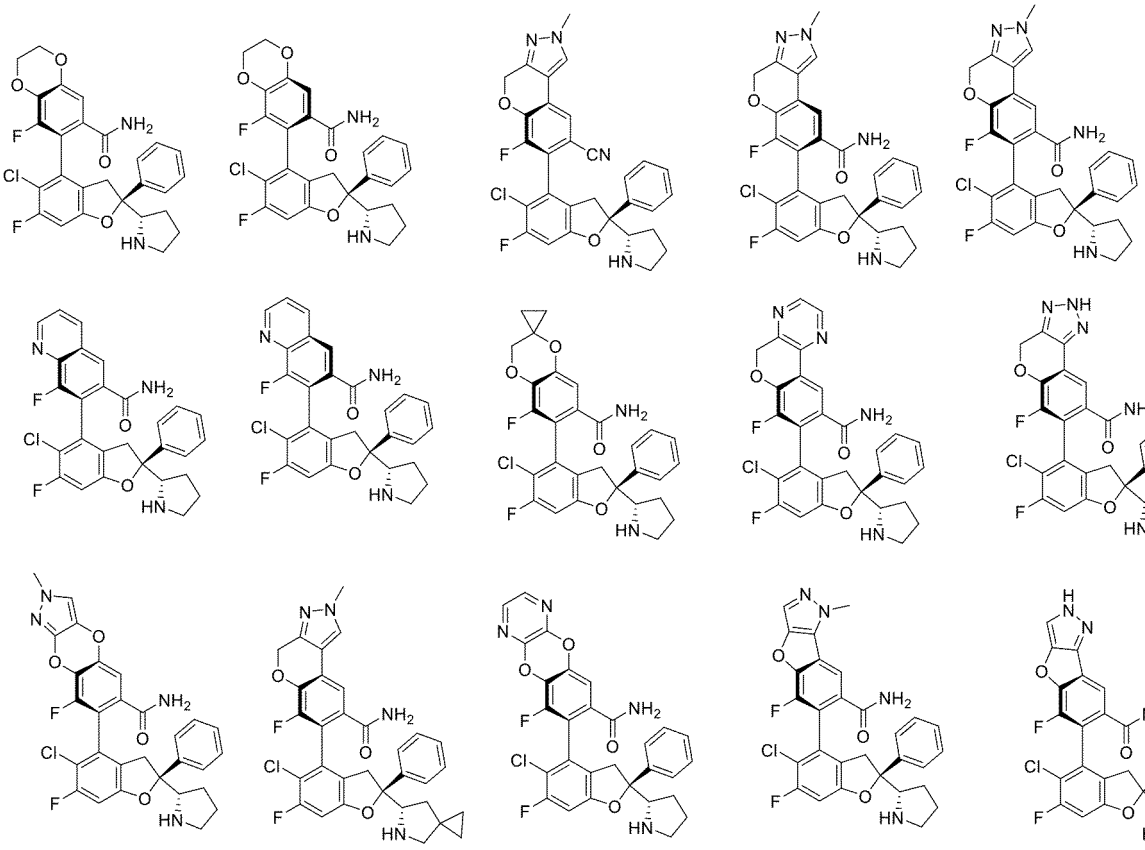
D_1は、Ｎ及びＣR_fから選択され、

D_4は、Ｎ及びＣR_fから選択され、且つ、Ｄ１及びＤ４は、同時にＮではなく、

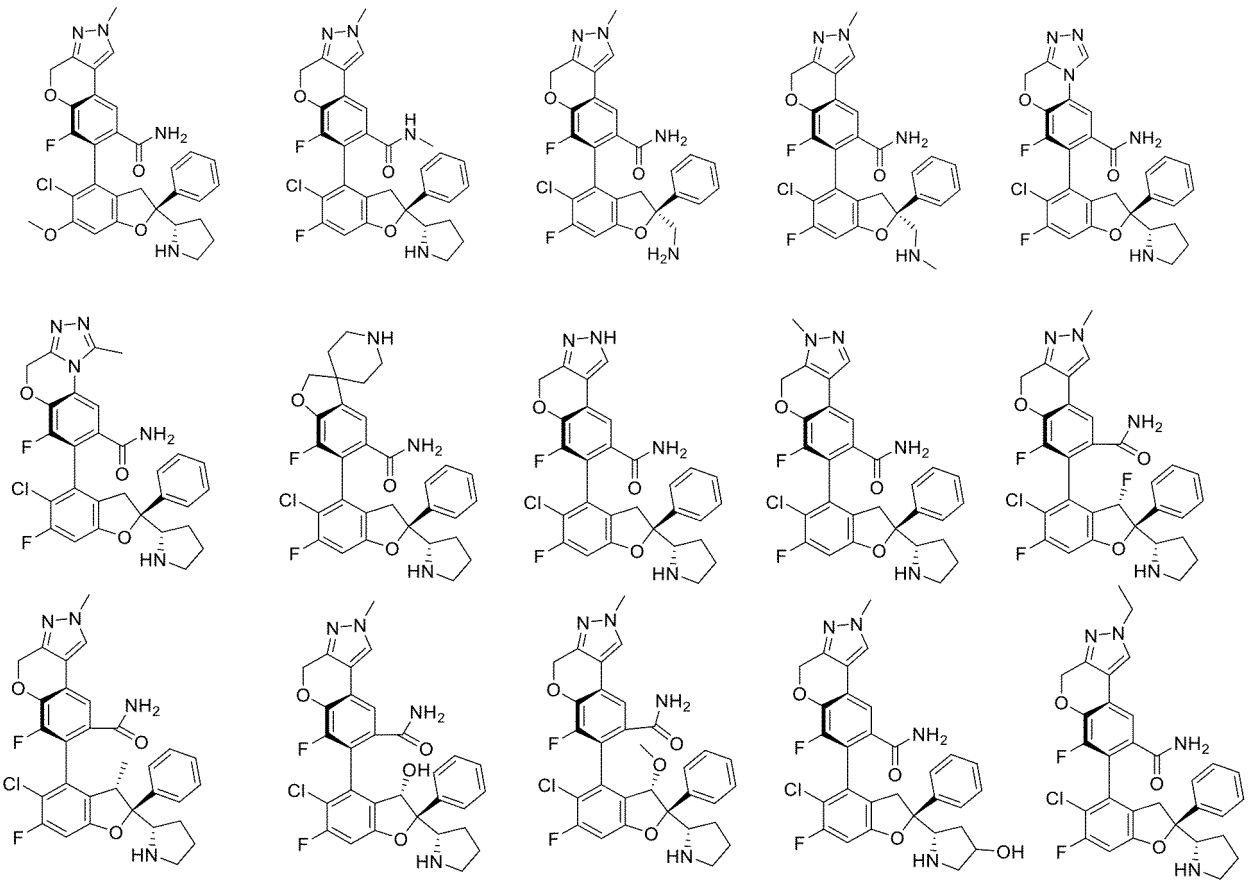
R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、各R_fは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキ

シ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
　Y_5及びY_6は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、
　R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、
　R_7は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　R_9は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
　R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　R_hは、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　R_iは、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
　ｐは、１、２又は３であり、
　ｑは、０、１、２、３又は４である。）
【請求項１２０】
　前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

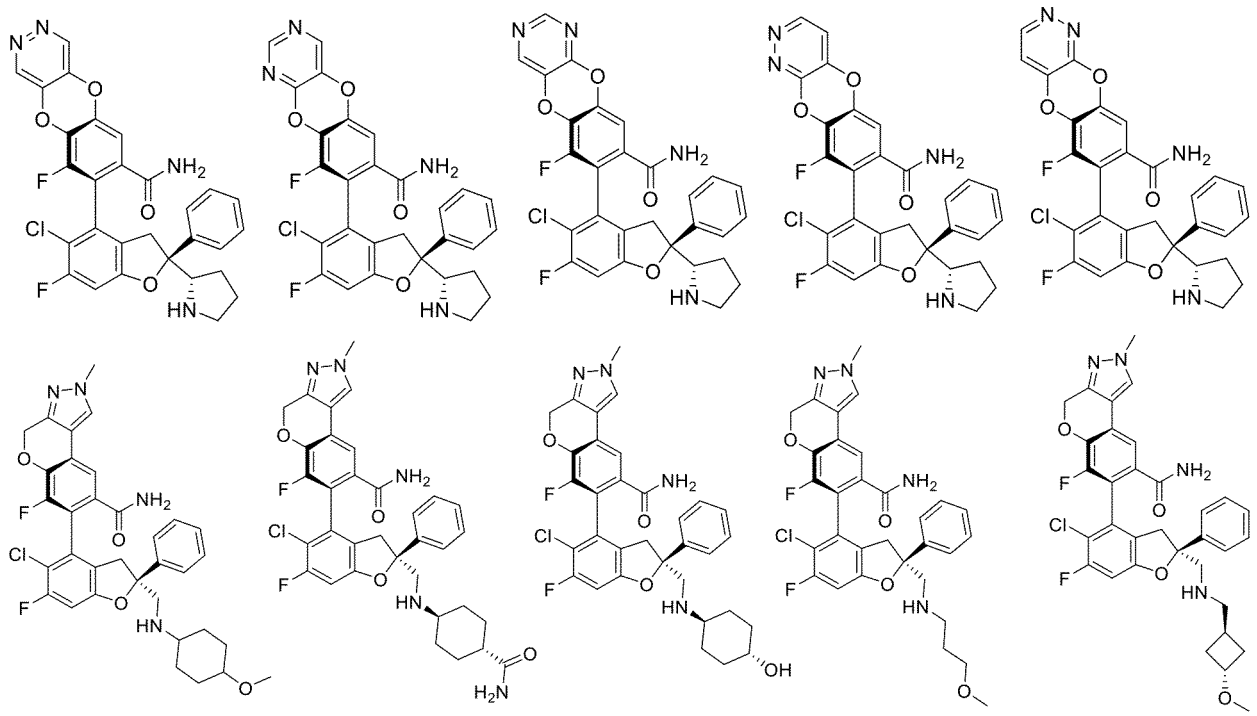
【化６５－１】



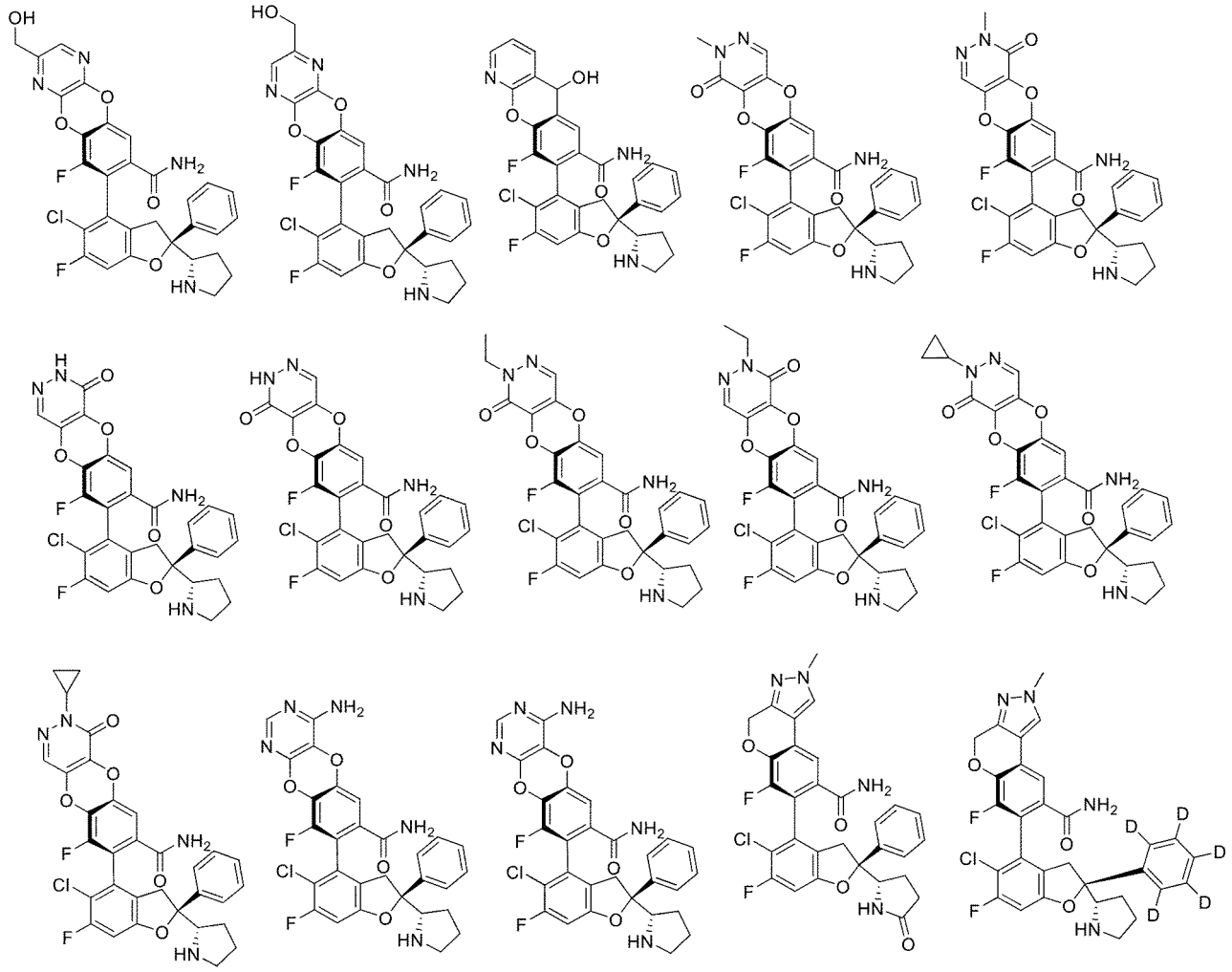
【化６５－２】



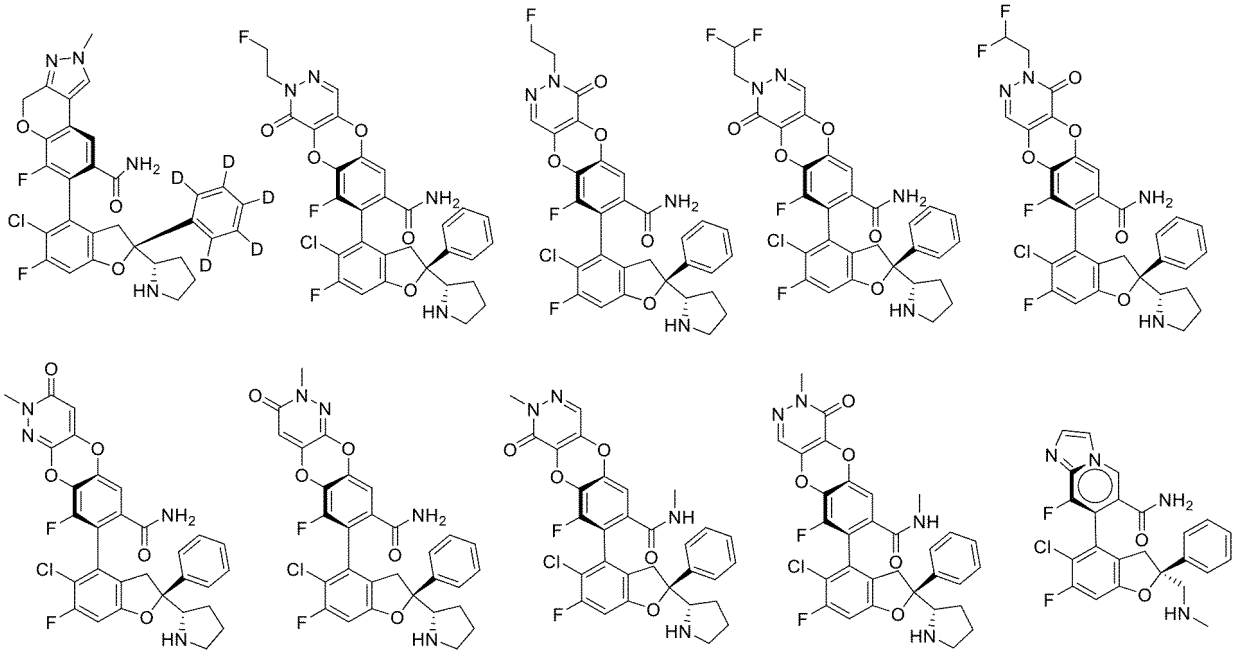
【化６５－３】



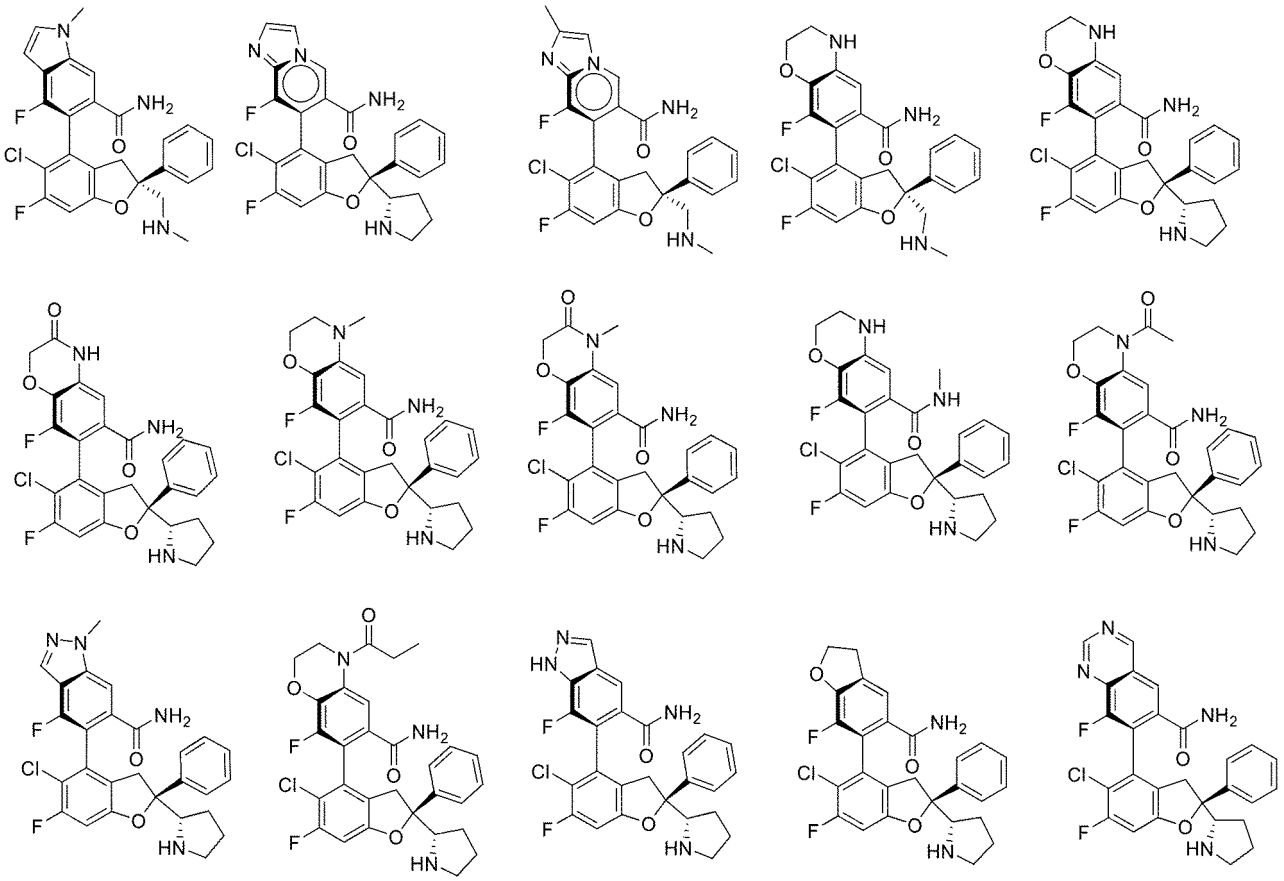
【化６５－４】



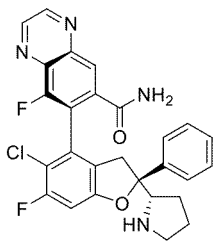
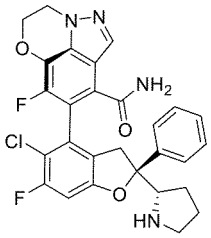
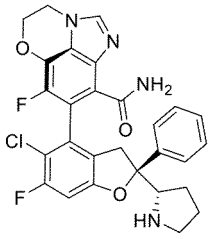
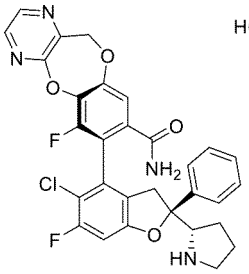
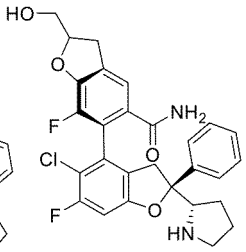
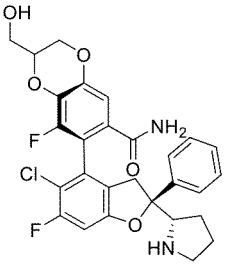
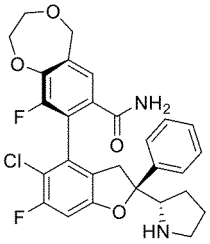
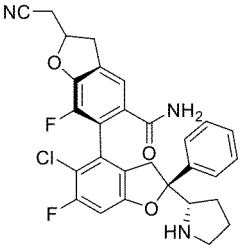
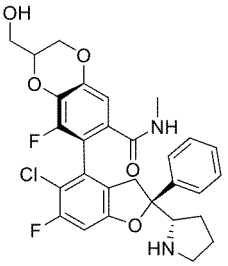
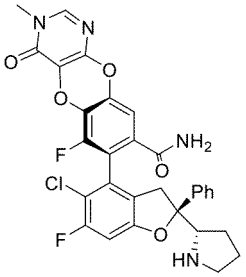
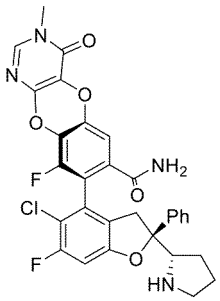
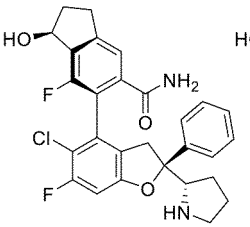
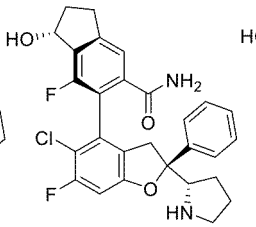
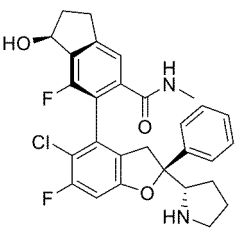
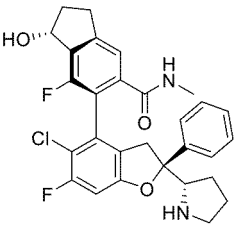
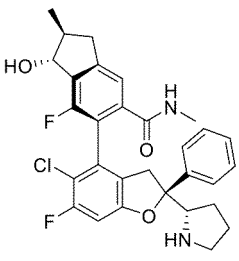
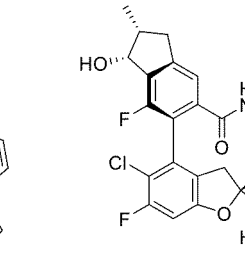
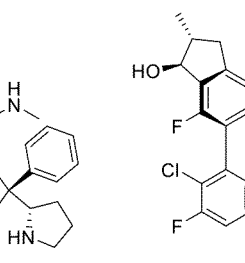
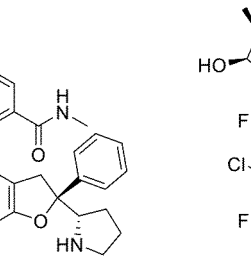
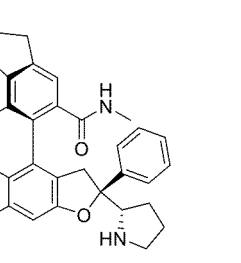
【化６５－５】



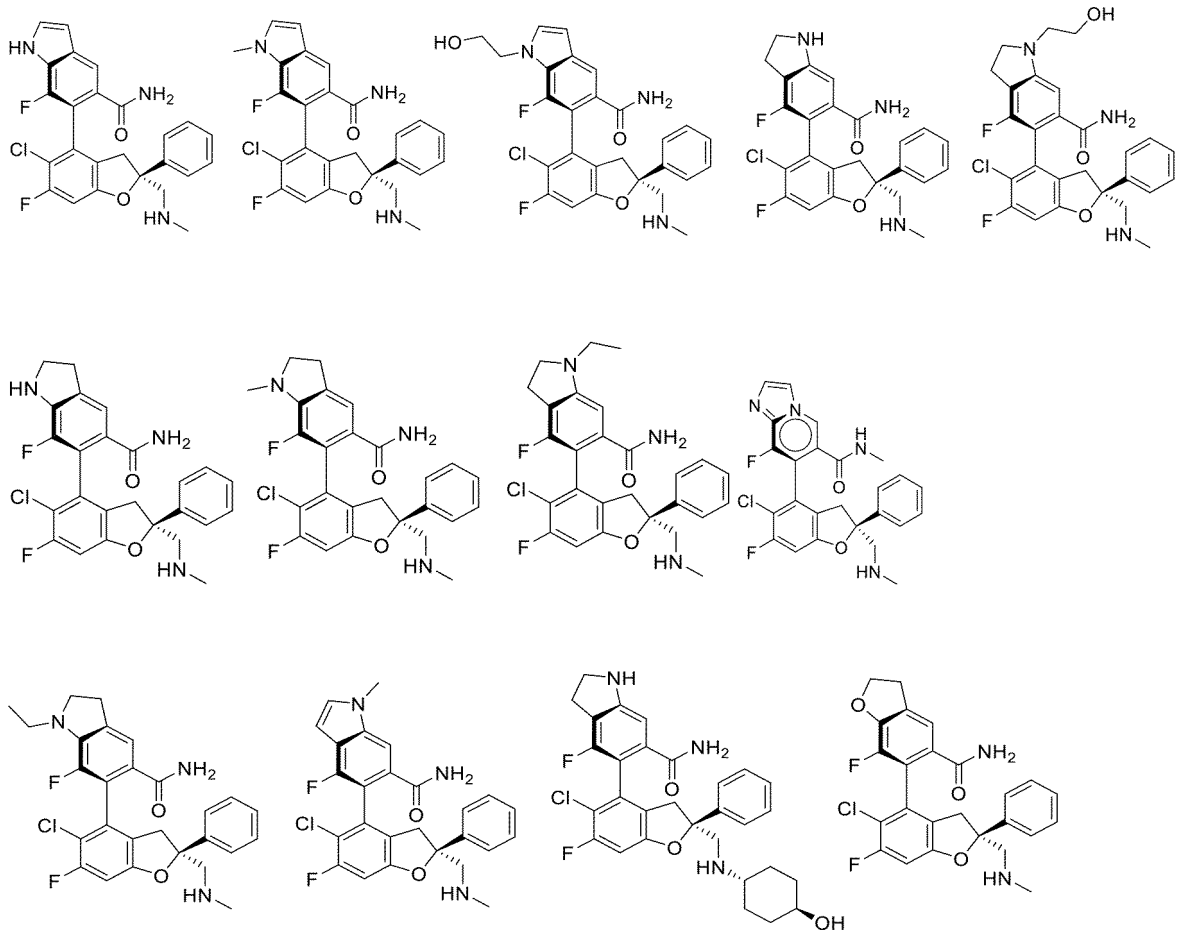
【化６５－６】



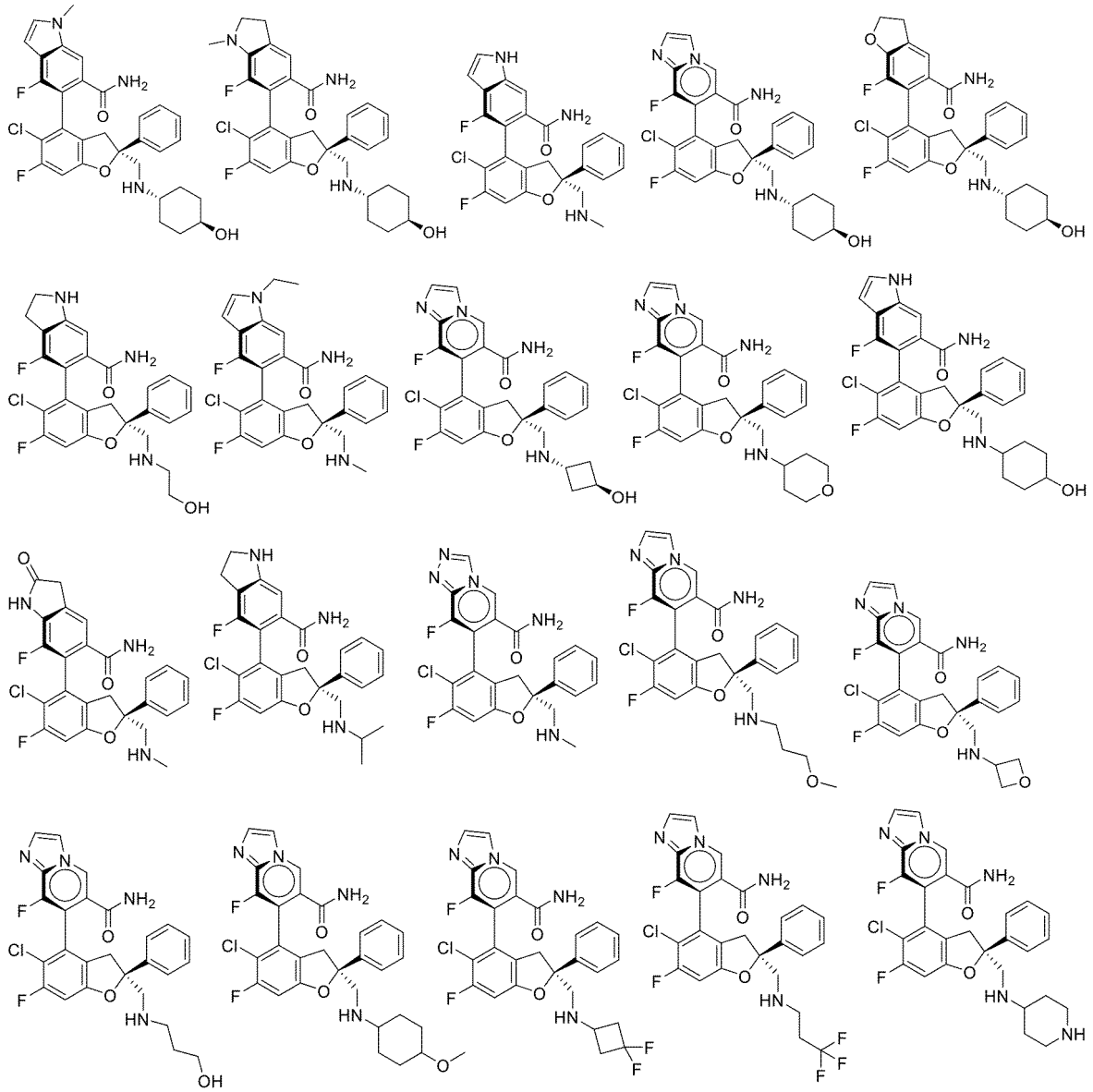
【化６５－７】

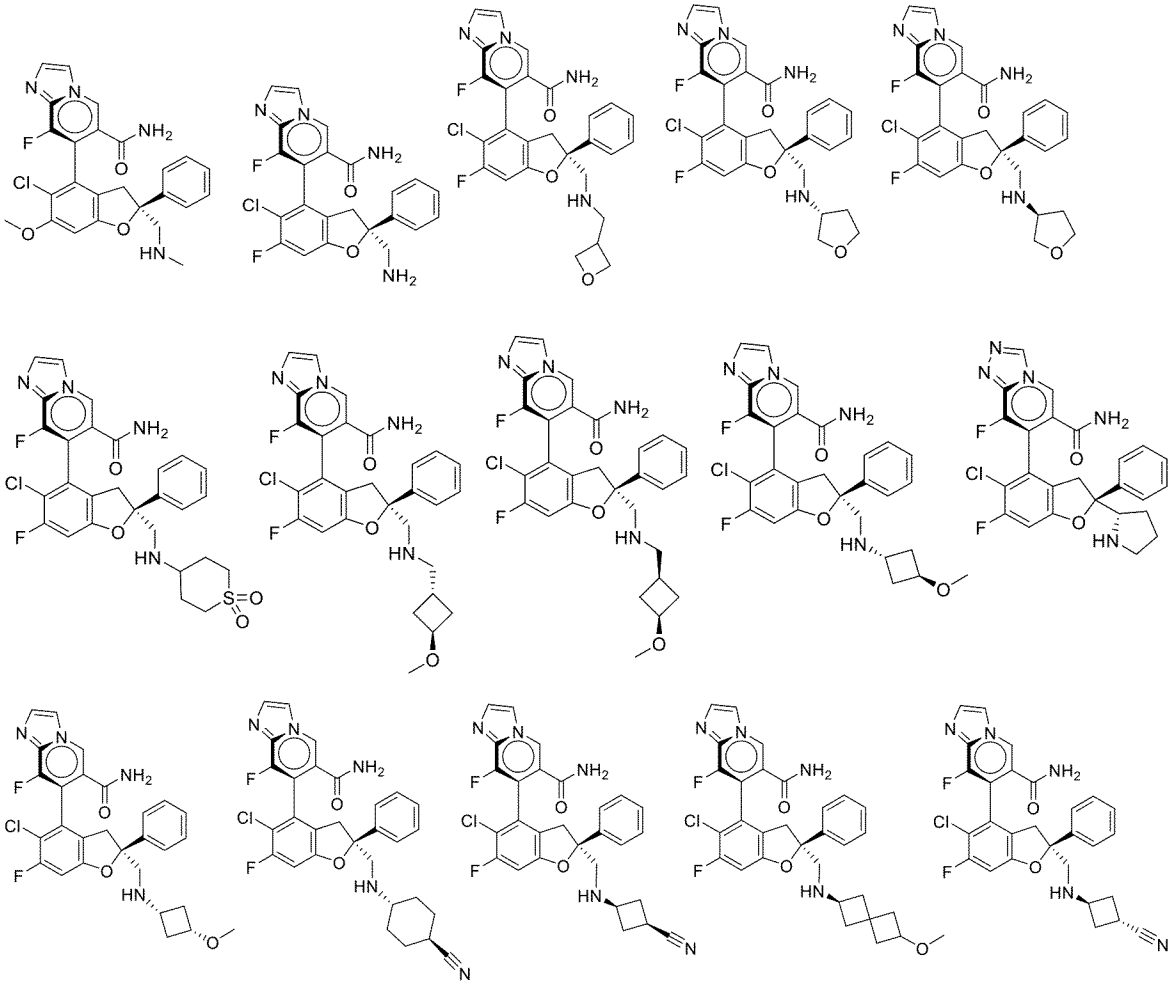
【化６５－８】



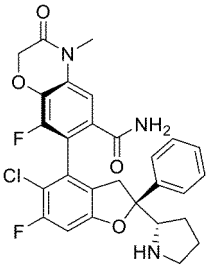
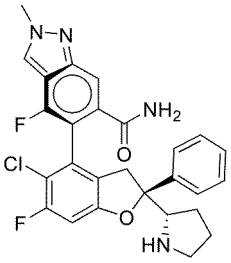
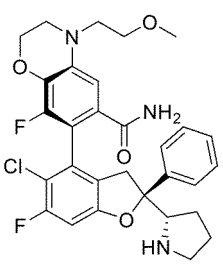
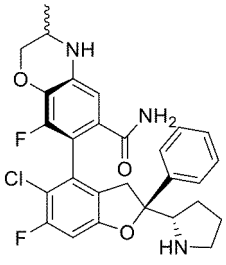
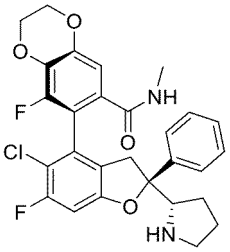
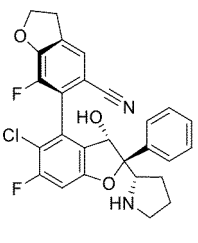
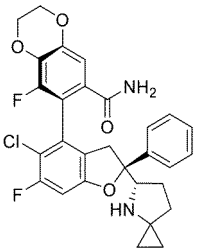
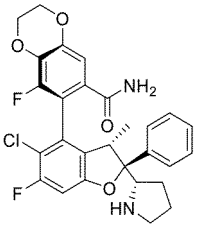
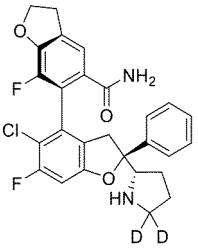
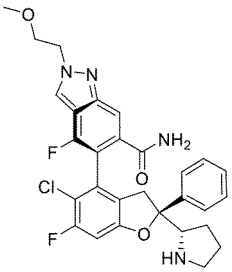
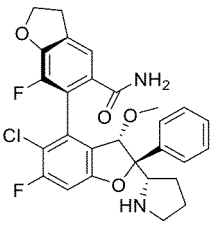
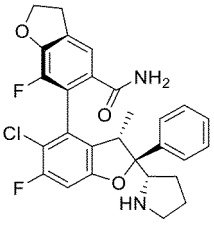
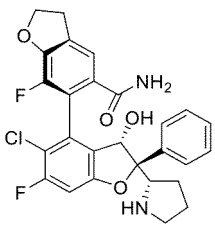
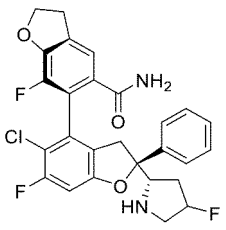
【化６５－９】



【化６５－１０】

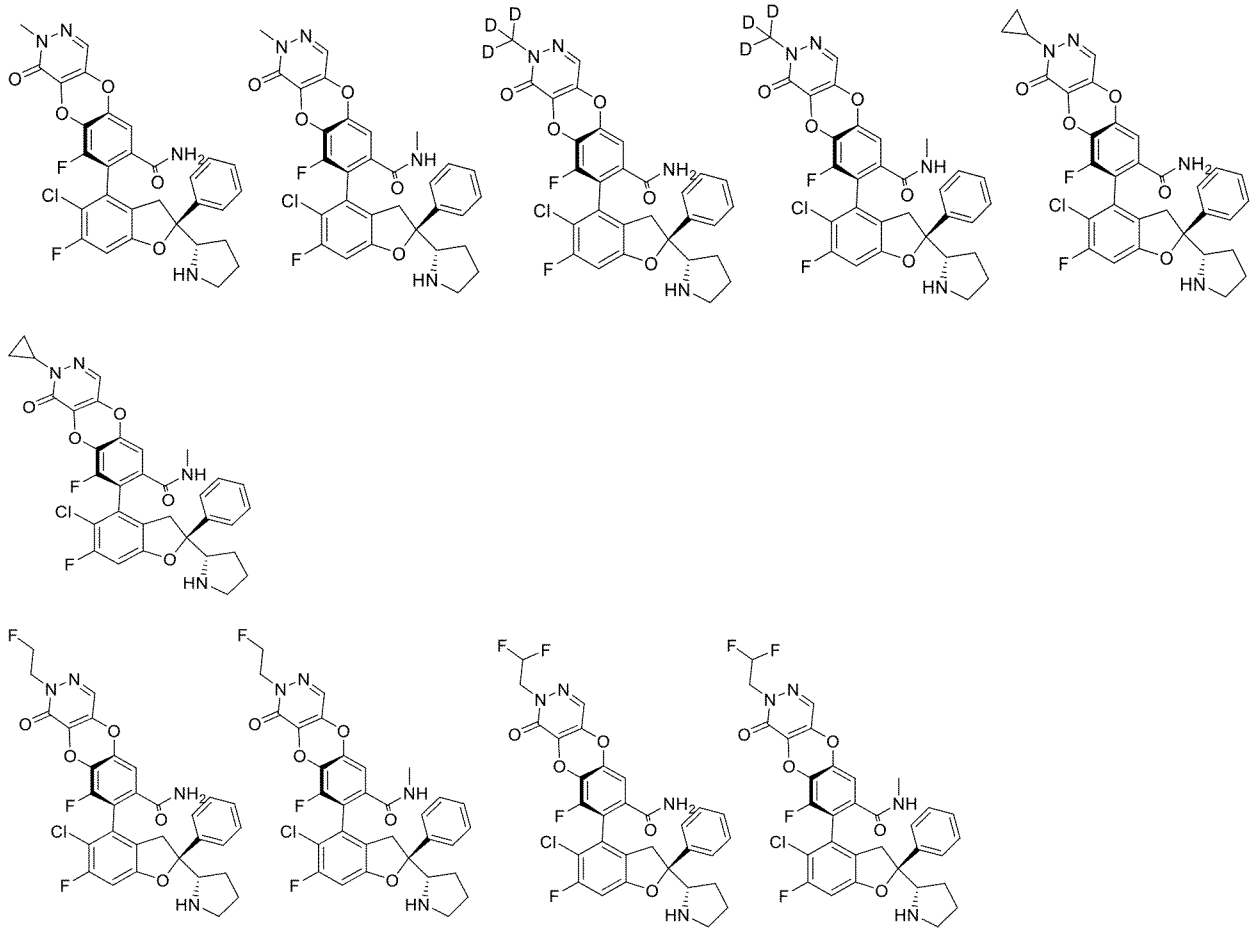


【化６５－１１】

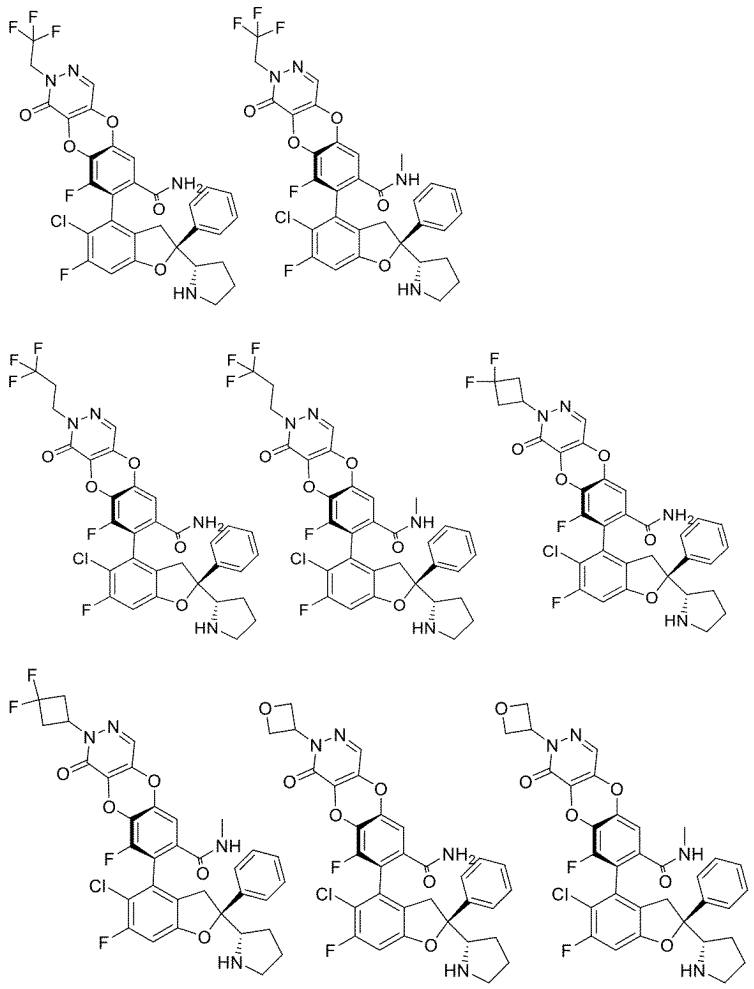















50

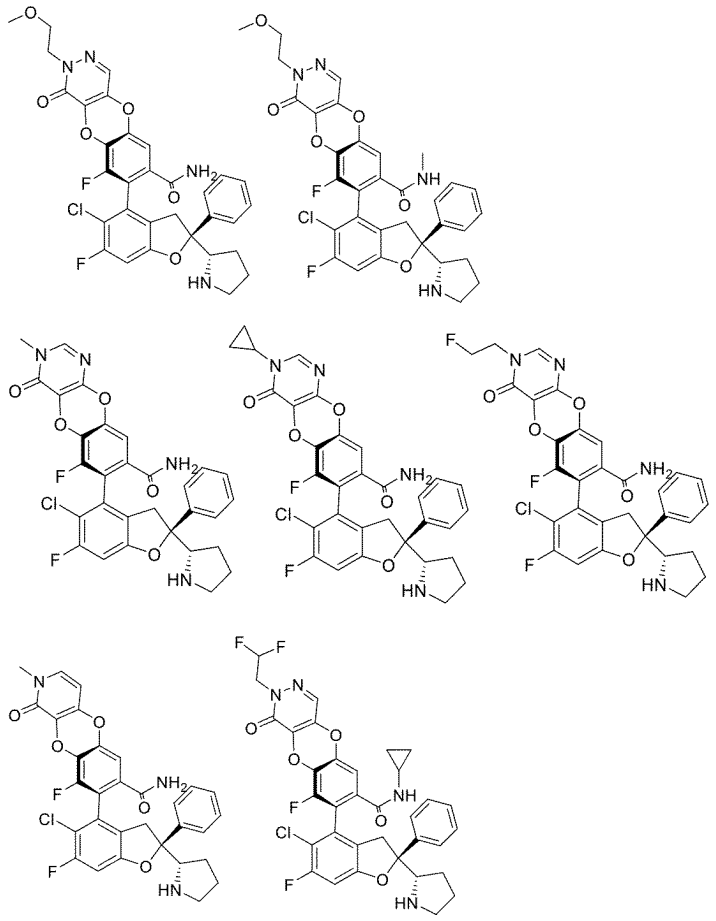
【化６５－１２】



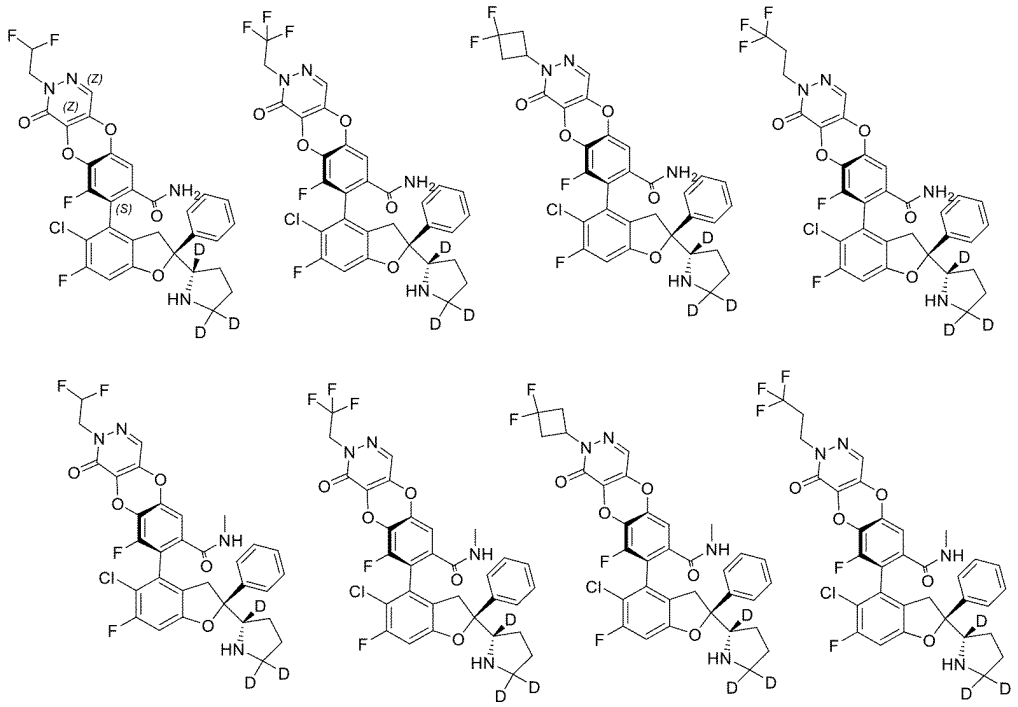
【化６５－１３】



【化６５－１４】



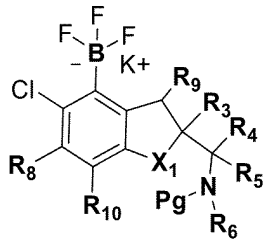
【化６５－１５】



【請求項１２１】

請求項１～１２０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含むことを特徴とする、医

薬組成物。
【請求項１２２】
前記医薬組成物は更に、例えば、タキサン系化合物（例えば、パクリタキセル又はドセタキセル）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン又はビンフルニン）など有糸分裂阻害剤のような化学療法剤、金属白金錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、５－フルオロウラシル、５－フルオロ－２－４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン（５ＦＵ）、ゲムシタビンなどのピリミジン拮抗薬）、ホルモン系抗腫瘍剤（例えば、フルタミド）、腫瘍免疫療法薬（例えば、抗ＰＤ１抗体）などの他の抗癌剤を含むが、これらに限定されない他の既知な抗癌剤を含むことを特徴とする、請求項１２１に記載の医薬組成物。
【請求項１２３】
ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項１～１２０のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物又は請求項１１７又は１１８に記載の医薬組成物の使用であって、
好ましくは、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、腫瘍、肝線維症及び腎線維症であり、好ましくは、前記腫瘍は、良性腫瘍及び悪性腫瘍、特に固形腫瘍又は血液腫瘍などの癌又は肉腫を含み、より好ましくは、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、中皮腫（例えば、胸膜中皮腫（悪性胸膜中皮腫など）、腹膜中皮腫、心膜中皮腫又は鞘膜中皮腫）、子宮頸部扁平上皮癌、子宮内膜癌、膀胱尿路上皮癌、皮膚扁平上皮癌、多孔腫（例えば、良性多孔腫）、汗管癌、類上皮血管内皮腫、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、卵巣癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵臓癌（例えば、膵管腺癌）、前立腺癌、胃癌、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌又は食道腺癌）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌又は肝芽腫）、胆管癌、神経鞘腫、腎臓癌、肉腫（例えば、横紋筋肉腫、胎児性横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化多形肉腫、カポジ肉腫及び軟部肉腫（稀な軟部肉腫など））、骨癌、脳癌（例えば、上衣腫（例えば、小児テント上上衣腫などテント上上衣腫）、神経芽腫、髄芽腫、神経膠腫又は髄膜腫）又は頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）である使用。
【請求項１２４】
式Ｙａで表される化合物。
【化６６】



Ya

（式において、
X_1は、Ｏ及びＮR_aから選択され、
R_3は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル

、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R_9は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択される。）

【請求項１２５】

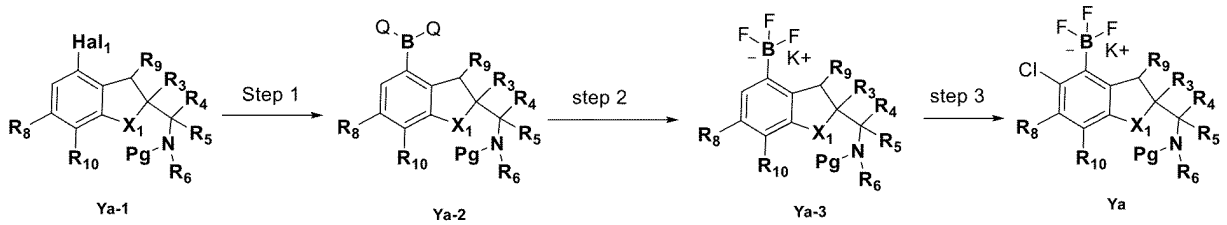
（ｉ）アルカリ条件下でホウ酸エステルのパラジウム触媒のカップリングにより、式Ｙａ－１中のハロゲンHal_1をＱ－Ｂ－Ｑに変換させてＹａ－２を得るステップ、

（ｉｉ）有機溶媒において、室温で、Ｙａ－２をＹａ－３のトリフルオロホウ酸カリウム塩に変換させるステップ、

（ｉｉｉ）塩素化試薬を使用して有機溶媒で酸触媒によりＹａ－３をＹａに変換させるステップ、

を含む、式Ｙａで表される化合物の製造方法。

【化６７】



（式において、

X_1は、Ｏ及びNR_aから選択され、R_aは、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

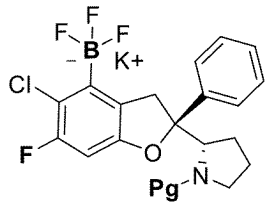
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

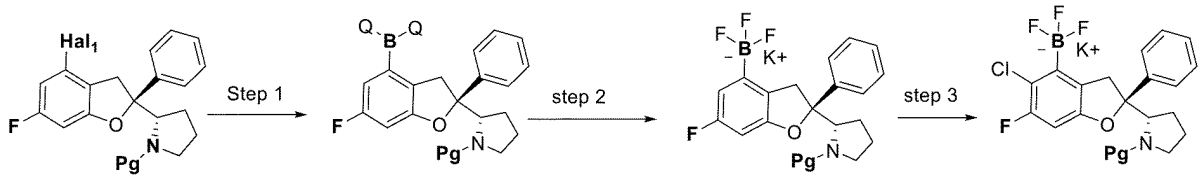
R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換

のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、
　R_9は、H、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
　R_{10}は、H、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択され、
　Hal_1は、ハロゲンであり、
　Q－B－Qは、ホウ酸又はホウ酸エステルであり、
　Pgは、窒素保護基である。）
【請求項１２６】
　式Ｚａで表される化合物。
【化６８】



Za

（式において、Pgは、窒素保護基であり、好ましくはBocである。）
【請求項１２７】
（ｉ）アルカリ条件下でホウ酸エステルのパラジウム触媒のカップリングにより、式Ｚａ－１のHal_1をQ－B－Qに変換させてＺａ－２を得るステップ、
（ｉｉ）フッ化水素カリウム水溶液を加え、室温で、有機溶媒でQ－B－Qをトリフルオロホウ酸カリウム塩により変換させてＺａ－３を得るステップ、
（ｉｉｉ）塩素化試薬を使用して、有機溶媒で酸触媒によりＺａ－３をＺａに変換させるステップ、
を含む、式Ｚａで表される化合物の製造方法。
【化６９】



Za-1　Za-2　Za-3　Za

（式において、Hal_1は、ハロゲンであり、Q－B－Qは、ホウ酸又はホウ酸エステルであり、Pgは、窒素保護基である。）
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
［相互引用］
本出願は、出願日が２０２２年０２月２１日である中国特許出願２０２２１０１５８６４１．４の権益、出願日が２０２２年０３月３１日である中国特許出願２０２２１０３４４５１１．Ｘの権益、出願日が２０２２年０７月０５日である中国特許出願２０２２１０７９４９２６．７の権益、出願日が２０２２年１２月０１日である中国特許出願２０２２１１５４４１６６．０の権益、出願日が２０２２年１２月０６日である中国特許出願２０２２１１５５９８０９．９の権益を主張する。前記出願の全体が引用により本明細書に組み込まれる。
【０００２】

［技術分野］
本発明は、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用の阻害剤、その製造、医薬組成物及び使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
Ｈｉｐｐｏ経路は、細胞の成長、増殖及びアポトーシスの調節に関与しており、器官サイズ、癌の発生、組織再生及び幹細胞と前駆細胞の再生と分化などの機能を調節する上で重要な役割を果たしている。研究により、哺乳類では当該経路は腫瘍阻害効果を有し、経路内の主要なエフェクター分子の異常な活性化が様々な腫瘍の発生と進行に密接に関係していることが分かった。更に、Ｈｉｐｐｏ経路は、Ｗｎｔ、Ｎｏｔｃｈ、Ｈｅｄｇｅｈｏｇ、ＭＡＰＫ／ＥＲＫなどの他の経路と相互作用して、共同して細胞運命を調節する。この経路の調節異常は、腫瘍以外の他の病気にも重要な影響を及ぼす。
【０００４】
Ｈｉｐｐｏシグナル伝達経路は進化の過程で高度に保存されており、哺乳動物の細胞におけるＨｉｐｐｏシグナル伝達経路の中心部分には、ＭＳＴ１／２（ｍｅｍｂｅｒ ｏｆ Ｓｔｅ２０－ｌｉｋｅ ｋｉｎａｓｅ、ショウジョウバエの相同遺伝子はＨｉｐｐｏである）及びＬＡＴＳ１／２（ｌａｒｇｅ ｔｕｍｏｒ ｓｕｐｐｒｅｓｓｏｒ １／２、ショウジョウバエの相同遺伝子はＷａｒｔｓである）プロテインキナーゼで構成されるキナーゼ鎖、及びそれらのアダプタータンパク質であるＳＡＶ１及びＭｏｂ１（Ｍｐｓ ｏｎｅ ｂｉｎｄｅｒ ｋｉｎａｓｅ ａｃｔｉｖａｔｏｒ－ｌｉｋｅ １Ａ ａｎｄ １Ｂ、ショウジョウバエの相同遺伝子はＭａｔｓである）が含まれている。当該キナーゼ鎖は、転写共活性化因子ＹＡＰ（Ｙｅｓ－Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ）及びＴＡＺ（Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｃｏ－ａｃｔｉｖａｔｏｒ ｗｉｔｈ ＰＤＺ ｂｉｎｄｉｎｇ ｍｏｔｉｆ、ＷＷＴＲ１とも称される）（ショウジョウバエのＹｏｒｋｉｅに相当））をリン酸化することができる。
【０００５】
哺乳類のＨｉｐｐｏ経路の中心成分であるＬＡＴＳ１／２は、核Ｄｂｆ２－関連（Ｎｕｃｌｅａｒ Ｄｂｆ２－ｒｅｌａｔｅｄ、ＮＤＲ）キナーゼファミリーに属し、骨格タンパク質Ｍｏｂ１Ａ／Ｂに結合することで活性化される。ＬＡＴＳ１／２は、ＭＳＴ１／２によるリン酸化後に直接活性化することもできる。ＬＡＴＳ１／２キナーゼは下流のエフェクターＹＡＰ上の複数の部位をリン酸化することができ、その中でＳｅｒ１２７のリン酸化はＹＡＰ阻害において重要な役割を果たしている。Ｓｅｒ１２７でリン酸化されたＹＡＰは、細胞質内の１４－３－３タンパク質に結合して細胞質に捕捉され、核に進入して転写機能を実行することができないため、ＹＡＰの増殖促進活性と抗アポトーシス活性が阻害される。同様に、ＬＡＴＳ１／２キナーゼは転写因子ＴＡＺ上の複数の部位をリン酸化することができ、その中でＳｅｒ８９のリン酸化はＴＡＺ阻害において重要な役割を果たしている。リン酸化されたＴＡＺは細胞質内に保持又は隔離される。同時に、リン酸化されたＹＡＰ又はＴＡＺはユビキチンリガーゼＳＣＦ β－ＴＲＣＰによって更に認識され、分解される。従って、Ｈｉｐｐｏ経路が「オン（ｏｎ）」である場合、ＹＡＰ及び／又はＴＡＺはリン酸化されて不活化され、細胞質に残る。逆に、Ｈｉｐｐｏ経路が「オフ（ｏｆｆ）」である場合、ＹＡＰ及び／又はＴＡＺは脱リン酸化されて活性化され、多くの場合、核内に局在することが見出される。
【０００６】
転写因子であるＹＡＰ自体にはＤＮＡ結合領域が含まれていない。活性化されたＹＡＰは核内に入った後、転写機能を共同で実行するために転写因子に結合する必要がある。ＹＡＰが核内に入った後に最も強く結合する転写因子はＴＥＡＤである。ヒトＴＥＡＤファミリータンパク質は、ＴＥＡＤ１／ＴＥＡＤ２／ＴＥＡＤ３／ＴＥＡＤ４を含む。ＹＡＰはＴＥＡＤ（或いは他の転写因子、例えば、Ｓｍａｄ１、ＲＵＮＸ、ＥｒｂＢ４及びｐ７３）と共に、ＣＴＧＦ（ｃｏｎｎｅｃｔｉｖｅ ｔｉｓｓｕｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）、Ｇｌｉ２、Ｂｉｒｃ５、Ｂｉｒｃ２、ＦＧＦ１（ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏ

ｗｔｈ　ｆａｃｔｏｒ　１）及びＡＲＥＧ（ａｍｐｈｉｒｅｇｕｌｉｎ）を含む、下流遺伝子の転写を開始することができる。ＹＡＰと同様に、非リン酸化ＴＡＺは核内に入り、ＰＰＡＲγ（ｐｅｒｏｘｉｓｏｍｅ　ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　γ）、ＴＴＦ－１（ｔｈｙｒｏｉｄ　ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　ｆａｃｔｏｒ－１）、Ｐａｘ３、ＴＢＸ５、ＲＵＮＸ、ＴＥＡＤ１及びＳｍａｄ２／３／４などの様々なＤＮＡ結合転写因子に結合する。ＹＡＰ又はＴＡＺ転写因子複合体によって発現が活性化される遺伝子のほとんどは、細胞の成長と増殖に関連している。

【０００７】

これまでの説明に基づいて、Ｈｉｐｐｏ－ＹＡＰ経路は細胞増殖とアポトーシスを制御することによって器官のサイズと正常な生理学的機能を調節し、通常の生理学的条件下では厳密に制御されている。Ｈｉｐｐｏ経路におけるプロテインキナーゼの不活化又はＹＡＰの活性化は腫瘍形成を促進することができる。実際、Ｈｉｐｐｏ経路の異常な活性化は、様々な悪性腫瘍の発生と進行における主要な出来事であり、非小細胞肺癌、乳癌、頭頸部癌、食道癌、卵巣癌、肝臓癌、前立腺癌、中皮腫及び皮膚癌などの腫瘍ではいずれもＹＡＰ又はＴＡＺの発現レベルの上昇と核局在の増加が見られた。

【０００８】

悪性胸膜中皮腫（ＭＰＭ）は、稀な胸部悪性腫瘍であり、多くの場合非特異的で潜行性の臨床症状を示し、多くの患者は、診断時に病気がすでに進行した段階にある。外科的に切除できないＭＰＭの治療選択肢は非常に限られており、現在の第一選択のペメトレキセド／プラチナ治療の効果は不十分であり、全生存期間の中央値がわずか１年程度であり、満たされていない臨床ニーズが比較的に大きい。Ｈｉｐｐｏ－ＹＡＰ経路の異常な活性化はＭＰＭ患者の約７０％に存在し、重要な癌ドライバー遺伝子と考えられている。生物学的手段及び化学的小分子を介してＨｉｐｐｏ－ＹＡＰ経路の活性を低下させると、良好な腫瘍増殖阻害活性を示し、Ｈｉｐｐｏ－ＹＡＰがＭＰＭ治療の潜在的な標的であることが示されている。

【０００９】

肺癌は、現在世界で最も死亡率の高い癌の１つである。現在、肺癌には標的療法と免疫療法など様々な臨床治療法が存在するが、いずれも奏効率が低い、又は再発する問題に直面している。最近の多くの研究により、ＹＡＰシグナル伝達経路が腫瘍細胞の休眠を媒介し、アポトーシスに抵抗することで、ＥＧＦＲ阻害剤などの肺癌治療薬に対する抵抗性を生じさせることが示され、Ｈｉｐｐｏ－ＹＡＰシグナル伝達経路を阻害することにより、ＥＧＦＲ標的薬物に対する腫瘍細胞の感受性を高めることができ、これらの薬剤を臨床的に併用することで治療効果を向上させることができることが示唆されている。

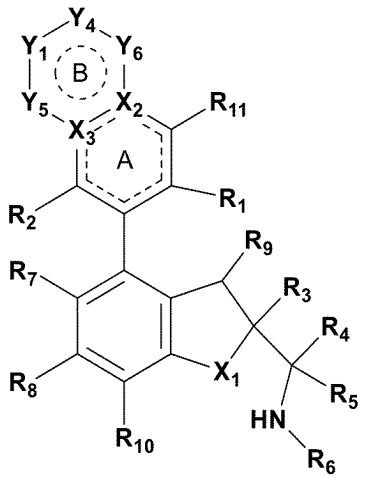
【００１０】

肝臓癌は中国で発生率の高い癌であり、現在の治療法の臨床的進歩は非常に限られており、満たされていない臨床ニーズが大きく存在する。ＹＡＰは、肝臓癌の発生と進行を制御する重要な遺伝子である。複数の体内実験により、マウス肝臓において、他の癌遺伝子を導入せずにＹＡＰのみを過剰発現させるか、又は上流の制御因子であるＭＳＴ１－２をノックダウンすると、肝細胞癌の発生が誘発され、同時に、確立された肝臓癌マウスモデルにおいて、ＹＡＰの発現をノックダウンすると、腫瘍が有意に阻害され、肝機能の回復を伴って、腫瘍細胞から機能的な肝実質様細胞への分化が促進されることから、ＹＡＰが肝臓癌治療の標的となる可能性が示唆されている。

【００１１】

ＫＲａｓ突然変異は膵管腺癌（ＰＤＡＣ）で広く見られ、ＫＲａｓを標的とする方法はＰＤＡＣでの幅広い臨床使用の可能性があると考えられている。ＰＤＡＣマウスモデルでは、ＫＲａｓを標的とすることで腫瘍の増殖を阻害することができ、腫瘍の再発にも直面する可能性があり、研究では、ＹＡＰはＦｏｓを制御することによりＥＭＴ（上皮間葉転換）の誘導に重要な役割を果たしており、再発腫瘍におけるＹＡＰ発現をノックダウンすると腫瘍の増殖を再阻害することができ、これは、ＹＡＰを標的とすることが膵管腺癌においても臨床使用の可能性があることを示している。

【００１２】
ＢＲＡＦ及びＭＥＫを標的とする阻害剤は、黒色腫、結腸癌及び甲状腺癌などの様々な腫瘍で臨床的に広く使用されているが、耐性や治療後の再発の問題にも直面している。研究では、腫瘍細胞の増殖を促進する経路であるＨｉｐｐｏ－ＹＡＰは、複数の薬剤耐性腫瘍モデルにおいて過剰に活性化されており、その活性を阻害することでＢＲＡＦ／ＭＥＫ阻害剤に対する感受性が有意に上昇することが示され、臨床における薬剤併用療法の可能性が示唆されている。
【００１３】
体外では、哺乳動物の上皮細胞におけるＹＡＰ又はＴＡＺの過剰発現は細胞の形質転換を引き起こす。増強されたＹＡＰ／ＴＡＺ転写活性はＥＭＴ（上皮間葉転換）を誘導し、幹細胞に乳癌細胞の特性を与えることができる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１４】
要約すると、Ｈｉｐｐｏ－Ｙａｐ経路を標的とした治療戦略は、様々な腫瘍の治療に新たなアイデアを提供する可能性が高い。ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤの間の相互作用を破壊し、ＹＡＰの転写活性を弱め、それによって異常なＨｉｐｐｏ経路による腫瘍形成を阻害する特異的な小分子を開発することは、腫瘍治療の新たな戦略となることが期待されており、幅広い臨床使用の可能性がある。
【課題を解決するための手段】
【００１５】
本開示は、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用の阻害剤を提供する。本開示は更に、前記阻害剤の製造方法、それを含む医薬組成物、並びにＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患の治療又は予防における使用を提供する。
【００１６】
一つの方面において、本開示は、下記の式Ｉで表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物を提供する。
【００１７】
【化１】



Ｉ

【００１８】
式において、
Ｘ１は、Ｏ及びＮＲａから選択され、
Ｘ２は、Ｃ及びＮから選択され、
Ｘ３は、Ｃ及びＮから選択され、

Y_5及びY_6は、独立して結合、O、S、N、－S（O）－、－S（O）$_2$－、C、CH（R_{13}）、C（R_{13}）$_2$、C（R_{13}）、－OCH_2－、－N（R_{12}）CH_2－、－CH_2CH_2－及びN（R_{12}）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

Y_1及びY_4は、独立して結合、O、N、C、S、－S（O）－、－C（O）－、－S（O）$_2$－、CH、CH_2、NH、C（R_{13}）、CH（R_{13}）、C（R_{13}）$_2$及びN（R_{12}）から選択され、条件はY_1及びY_4、Y_1及びY_5、Y_4及びY_6は、同時に結合、O、S、－S（O）－又は－S（O）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、

或いは、Y_1、Y_4及びY_6が任意選択でC（R_{13}）$_2$から選択される場合、同じ炭素原子上の２つのR_{13}は、それらと連結されたC原子と一緒に置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリルを構成して環Bとスピロ環構造を形成し、

或いは、Y_1又はY_6の環原子とY_4の環原子及び前記環原子に連結された置換基は一緒に置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１０員アリール又は置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリールを構成して環Bと縮合環構造を構成し、

或いは、X_2は、Y_6の環原子とR_{11}に連結された環原子及び前記環原子に連結された置換基と一緒に置換又は非置換の５又は６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の５又は６員ヘテロシクリル、置換又は非置換のフェニル又は置換又は非置換の５又は６員ヘテロアリールを構成して環A及びBと三環式構造を構成し、

環Bは、５、６又は７員複素環、ベンゼン環又は５、６又は７員ヘテロアリール環であり、環Bは、任意選択で１つ又は複数の環形成には関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換される以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、－NR’R’’及び置換又は非置換のアルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

R_1は、シアノ及び－C（O）NR’R’’から選択され、

R_2は、H、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してH、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でO、N及びSから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、H、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5は、R_6及びそれらに連結された原子と一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でN及びOから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

R_7は、H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R_8は、H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又

は非置換のアルキニルから選択され、
R_9は、H、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
R_{10}は、H、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択され、
R_{11}は、H、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、－NR’R’’及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、
環形成に関与しない各R_{12}は、独立してH、置換又は非置換のC１～C４アシル、置換又は非置換のC１～C４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のC１～C４アルキル－S（O）$_2$－、置換又は非置換の６～１４員アリール－S（O）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、NR’R’’－C（O）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－C（O）－及び置換又は非置換のC１～C４アルキルから選択され、
環形成に関与しない各R_{13}は、独立してH、ハロゲン、置換又は非置換のC１～C４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－NR’R’’、置換又は非置換のC１～C４アルコキシ、置換又は非置換のC１－６アルキル、置換又は非置換のC１～C４アルキル－S（O）$_2$－、置換又は非置換のC６～１４アリール－S（O）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－C（O）－及びNR’R’’－C（O）－から選択されるか、或いは同じ炭素原子上の２つのR_{13}は、オキソ（＝O）又はチオ（＝S）を形成し、
R_{13}又はR_{12}は、環形成に関与した後、その環原子は、任意選択でO、N及びSから選択される１～３つのヘテロ原子により置換されてもよく、
R’及びR’’は、それぞれ独立してH、C１～C４アルキル、C３～C６シクロアルキル、C１～C４アルキル－S（O）$_2$－及びハロC１～C４アルキルから選択され、
R_aは、H及びC１～C４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【００１９】

もう一つの方面において、本開示は、治療又は予防的有効量の本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物を含む医薬組成物を提供し、前記医薬組成物は更に、薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。

【００２０】

もう一つの方面において、本開示は、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、或いは本開示の医薬組成物の使用を提供する。

【００２１】

もう一つの方面において、本開示は、疾患を治療又は予防するための式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、或いは本開示の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は更に、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患

の治療又は予防における式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、或いは本開示の医薬組成物の使用を提供する。

【００２２】

更に別の方面において、本開示は、必要とする対象に治療有効量の本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、或いは本開示の医薬組成物を投与することを含む、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するための方法を提供する。

【００２３】

本開示のより詳細な技術的解決策及び説明は、下記に記載される通りである。

【発明を実施するための形態】

【００２４】

以下の具体的な実施形態は、当業者が本開示の内容をより明確に理解できるようにするために提供される。これらの実施形態は、例示的に説明する目的のみに記載されており、本出願の保護範囲を限定することを意図していないことに留意されたい。

【００２５】

Ｉ．用語

以下の説明では、様々な実施形態の完全な理解を提供するために、幾つかの特定の詳細を記載する。しかしながら、当業者であれば、本開示の技術的解決策はこれらの詳細なしで実施できることを理解すべきである。他の場合には、実施形態の説明を不必要に分かりにくくすることを避けるために、周知の構造は詳細に図示又は説明されていない。文脈上特に明記しない限り、明細書及び特許請求の範囲全体において、用語「含む」及び「有する」及び「含有」のようなその変形は、開放的かつ包括的な意味で解釈され、即ち、「含むがこれらに限定されない」と解釈される。更に、本明細書に提供されるタイトルは単に便宜のためのものであり、主張する本開示の範囲又は意味を解釈するものではない。

【００２６】

本明細書で言及される「一つの実施形態」は、その実施形態に関して説明される特定の特徴、構造又は特性が少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。従って、本明細書の様々な場所に現れる「一つの実施形態において」という語句は、必ずしもすべてが同じ実施形態を指すわけではない。更に、前記特定の特徴、構造又は特性は、１つ又は複数の実施形態において任意の適切な方法で組み合わせることができる。また、文脈で特に明記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用されるように、単数形「１つ」、及び「前記」は、複数の指示対象を含む。更に、文脈で特に明記しない限り、用語「又は」は一般に「及び／又は」を含む意味で使用されることに留意されたい。

【００２７】

標準化学用語の定義については、参考文献（Ｃａｒｅｙ ａｎｄ Ｓｕｎｄｂｅｒｇ “ＡＤＶＡＮＣＥＤ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ ４ＴＨ ＥＤ．” Ｖｏｌｓ．Ａ（２０００） ａｎｄ Ｂ（２００１）、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋなど）を参照することができる。特に断りのない限り、質量分析法、ＮＭＲ、ＩＲ及びＵＶ／ＶＩＳ分光法、ならびに薬理学的方法などの当分野の技術範囲内の従来の方法を使用する。特定の定義が示されない限り、分析化学、合成有機化学、医薬及び医薬化

学の関連する記載において本明細書で使用される用語は、当技術分野で知られている。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬品の製造、製剤と送達、及び患者の治療に使用することができる。例えば、キットの製造業者の説明書を使用して、又は当技術分野で知られている方法又は本明細書の記載によって反応と精製を実施することができる。上述の技術及び方法は、一般に、本明細書で引用及び議論されるさまざまな概略的及びより具体的な文献に記載されているように、当技術分野で周知の従来の方法に従って実行することができる。本明細書において、基及びその置換基は、安定な構造部分及び化合物を提供するために当業者によって選択されてもよい。

【００２８】

置換基が左から右に書かれた通常の化学式によって記載される場合、当該置換基は、構造式を右から左に書かれた場合に得られる化学的等価な置換基も含む。例えば、－ＣＨ$_2$Ｏは－ＯＣＨ$_2$－と同等である。

【００２９】

本明細書で定義される特定の化学基の前には、その基に存在する炭素原子の総数を示す簡略記号が付けられている。例えば、Ｃ１～Ｃ６アルキルは、合計１～６個の炭素原子を有する、下記に定義されるアルキルを指す。簡略記号における炭素原子の総数には、前記基の置換基に存在する可能性のある炭素は含まれない。

【００３０】

本開示では、特定の変数が「…から選択される」として言及される場合、前記変数がコロンの後にリストされたオプションのいずれか１つから選択されることを示し、或いは、可能であれば、前記変数がコロンの後にリストされたオプションの１つ又は複数から選択されることを示す。

【００３１】

本開示で言及されるすべての数値範囲は、当該範囲の２つの端点、当該範囲内のすべての整数、及びそのような整数によって形成される部分範囲の両方を含むことを示す。

【００３２】

上記に加えて、本開示の明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、特に別途に説明しない限り、以下の用語は下記に示される意味を有する。

【００３３】

用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【００３４】

「ヒドロキシ」とは、－ＯＨ基を指す。

【００３５】

「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ（－ＯＨ）により置換された、下記で定義されるアルキルを指す。

【００３６】

「カルボニル」とは、－Ｃ（＝Ｏ）－基を指す。

【００３７】

「オキソ」とは、＝Ｏ基を指す。

【００３８】

「チオ」とは、＝Ｓ基を指す。

【００３９】

「ニトロ」とは、－ＮＯ$_2$を指す。

【００４０】

「シアノ」とは、－ＣＮを指す。

【００４１】

「アミノ」とは、－ＮＨ$_2$を指す。

【００４２】

「置換されるアミノ」とは、下記に定義される１つ又は２つのアルキル、アルキルカルボニル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキルに

より置換されたアミノを指し、例えば、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアラルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ及びアリールアミノである。本明細書のいくつかの実施形態において、「置換されるアミノ」は、－ＮＲ’Ｒ’’として表され、その中で、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキル（前提条件は、Ｒ’及びＲ’’の少なくとも１つはＨではない）から選択される。

【００４３】

「カルボキシ」とは、－ＣＯＯＨを指す。

【００４４】

－Ｃ（Ｏ）とは、－Ｃ（＝Ｏ）を指す。

【００４５】

本開示において、用語「Ｃｉ～Ｃｊ」は、炭素原子数の範囲を表し、ここで、ｉ及びｊは整数であり、炭素原子数の範囲には、端点（即ち、ｉ及びｊ）及び端点間の各整数点が含まれ、ここで、ｊはｉより大きい。例えば、Ｃ１～Ｃ６は、１～６個の炭素原子の範囲を表し、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子及び６個の炭素原子を含む。また例えば、用語「Ｃ１～Ｃ１２」は、１～１２個、特に１～１０個、特に１～８個、特に１～６個、特に１～５個、特に１～４個、特に１～３個又は特に１～２個の炭素原子を表す。

【００４６】

本開示において、用語「アルキル」は、基又は他の基の一部（例えば、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）により置換されたアルキルなどの基において）として単結合を介して分子の残りの部分に結合した炭素原子及び水素原子のみで構成された完全飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖基を指し、これは例えば１～１２個（好ましくは１～８個、より好ましくは１～６個）の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキルは、１～１１個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、アルキルは、１～１０個の炭素原子、１～９個の炭素原子、１～８個の炭素原子、１～７個の炭素原子、１～６個の炭素原子、１～５個の炭素原子、１～４個の炭素原子、１～３個の炭素原子又は１～２個の炭素原子を含む。アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、２－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、２－メチルヘキシル、３－メチルヘキシル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ｎ－ウンデシル、ｎ－ドデシルなどを含むが、これらに限定されない。本開示の様々な実施形態の各アルキルは、好ましくはＣ１～Ｃ４アルキルである。いくつかの実施形態において、アルキルの炭素鎖長は８～２２個の炭素原子であってもよく、好ましくは、脂肪族鎖である。本明細書に特に明記されない限り、アルキルは任意選択で置換されてもよい。

【００４７】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「アルケニル」は、単結合を介して分子の残りの部分に連結された炭素原子及び水素原子のみで構成される１つ又は複数の炭素－炭素二重結合（－Ｃ＝Ｃ－）を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態において、アルケニルは、２～１２個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、アルケニルは、２～１１個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、アルケニルは、２～１０個の炭素原子、２～９個の炭素原子、２～８個の炭素原子、２～７個の炭素原子、２～６個の炭素原子、２～５個の炭素原子、２～４個の炭素原子、２～３個の炭素原子を含み、更にいくつかの実施形態において、アルケニルは、２個の炭素原子を含む。アルケニルの非限定的な例としては、ビニル、１－プロペニル、２－プロペニル（アリル）、イソプロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニ

ル、１－ヘプテニル、２－ヘプテニル、３－ヘプテニル、４－ヘプテニル、５－ヘプテニル、６－ヘプテニル、１－オクテニル、２－オクテニル、３－オクテニル、４－オクテニル、５－オクテニル、６－オクテニル、７－オクテニル、１－ノネニル、２－ノネニル、３－ノネニル、４－ノネニル、５－ノネニル、６－ノネニル、７－ノネニル、８－ノネニル、１－デセニル、２－デセニル、３－デセニル、４－デセニル、５－デセニル、６－デセニル、７－デセニル、８－デセニル、９－デセニル、１－ウンデセニル、２－ウンデセニル、３－ウンデセニル、４－ウンデセニル、５－ウンデセニル、６－ウンデセニル、７－ウンデセニル、８－ウンデセニル、９－ウンデセニル、１０－ウンデセニル、１－ドデセニル、２－ドデセニル、３－ドデセニル、４－ドデセニル、５－ドデセニル、６－ドデセニル、７－ドデセニル、８－ドデセニル、９－ドデセニル、１０－ドデセニル及び１１－ドデセニルを含む。本明細書に特に明記されない限り、アルケニルは任意選択で置換されてもよい。

【００４８】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「アルキニル」は、単結合を介して分子の残りの部分に連結された炭素原子及び水素原子のみで構成される１つ又は複数の炭素－炭素三重結合（－Ｃ≡Ｃ－）を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態において、アルキニルは、２～１２個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、アルキニルは、２～１１個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、アルキニルは、２～１０個の炭素原子、２～９個の炭素原子、２～８個の炭素原子、２～７個の炭素原子、２～６個の炭素原子、２～５個の炭素原子、２～４個の炭素原子、２～３個の炭素原子を含み、更にいくつかの実施形態において、アルキニルは、２個の炭素原子を含む。アルキニルの非限定的な例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどを含む。本明細書に特に明記されない限り、アルキニルは任意選択で置換されてもよい。

【００４９】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「アルコキシ」は、「－Ｏ－アルキル」基を指し、ここで、アルキルは上記に記載された意味を有する。

【００５０】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「ハロアルキル」は、１つ又は複数のハロゲンにより置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキルは上記に記載された意味を有し、ハロゲンの数は、最大アルキルの置換可能な水素の数と同じであってもよい。

【００５１】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「アシル」は、脂肪族カルボン酸から水酸基を除去した後に残る一価基を指し、一般式「Ｇ－Ｃ（＝Ｏ）－」で表されることができ、ここで、Ｇは、Ｈ又は上記に記載のアルキル、アルケニル又はアルキニルを表す。例えば、Ｃ１～Ｃ４アシルの具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどを含むが、これらに限定されない。

【００５２】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「シクロヒドロカルビル」は、炭素原子及び水素原子のみから構成され、任意選択で１つ又は複数の炭素－炭素二重結合（－Ｃ＝Ｃ－）又は炭素－炭素三重結合（－Ｃ≡Ｃ－）を有する飽和又は部分不飽和非芳香族単環式又は多環式炭化水素基又は部分（ｍｏｉｅｔｙ、有機分子の構造単位を表す）を指し、これは任意の適切な炭素原子を介して分子の残りの部分に結合することができ、「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」及び「シクロアルキニル」を含む。いくつかの実施形態において、シクロヒドロカルビルは、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１又は１２個の環炭素原子を含む。シクロヒドロカルビルの非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペント－１－エニル、１－シクロペント－２－エニル、１－シクロペント－３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキサ－１－エニル、１－シクロヘキサ－２－エニル、１－シクロヘキサ－３－エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウン

デシル、シクロドデシル及びシクロオクチニルを含むが、それらに限定されない。本明細書で別途に説明しない限り、シクロヒドロカルビルの炭素原子は任意選択で酸化され（オキソ（＝Ｏ）基を形成する）、シクロヒドロカルビルは任意選択で置換されてもよい。

【００５３】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「シクロアルキル」は、炭素原子及び水素原子のみから構成される飽和非芳香族単環式又は多環式炭化水素基又は部分を指し、これは任意の適切な炭素原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、３～１２個の環炭素原子、３～１０個の環炭素原子、３～９個の環炭素原子、３～８個の環炭素原子、３～７個の環炭素原子、３～６個の環炭素原子、３～５個の環炭素原子、４～１２個の環炭素原子、４～１０個の環炭素原子、４～９個の環炭素原子、４～８個の環炭素原子、４～７個の環炭素原子、４～６個の環炭素原子、４～５個の環炭素原子を含む。シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルなどを含む。本明細書で別途に説明しない限り、シクロアルキルの炭素原子は任意選択で酸化され（オキソ（＝Ｏ）基を形成する）、シクロアルキルは任意選択で置換されてもよい。

【００５４】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「シクロアルケニル」は、炭素原子及び水素原子のみから構成され、１つ又は複数の炭素－炭素二重結合（－Ｃ＝Ｃ－）を有する部分不飽非芳香族単環式又は多環式炭化水素基又は部分を指し、これは任意の適切な炭素原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。いくつかの実施形態において、シクロアルケニルは、５～１２個の環炭素原子、５～１０個の環炭素原子、５～９個の環炭素原子、５～８個の環炭素原子、５～７個の環炭素原子、５～６個の環炭素原子を含む。シクロアルケニルの非限定的な例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルなどを含む。本明細書で別途に説明しない限り、シクロアルケニルの炭素原子は任意選択で酸化され（オキソ（＝Ｏ）基を形成する）、シクロアルケニルは任意選択で置換されてもよい。

【００５５】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「シクロアルキニル」は、炭素原子及び水素原子のみから構成され、１つ又は複数の炭素－炭素三重結合（－Ｃ＝Ｃ－）を有する部分不飽非芳香族単環式又は多環式炭化水素基又は部分を指し、これは任意の適切な炭素原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。いくつかの実施形態において、シクロアルキニルは、８～１２個の環炭素原子、８～１１個の環炭素原子、８～１０個の環炭素原子、８～９個の環炭素原子を含む。シクロアルキニルの非限定的な例はシクロオクチニルなどを含む。本明細書で別途に説明しない限り、シクロアルキニルの炭素原子は任意選択で酸化され（オキソ（＝Ｏ）基を形成する）、シクロアルキニルは任意選択で置換されてもよい。

【００５６】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「スピロシクリル」又は「スピロ環」は、複数（例えば、２個、３個又はそれ以上）の環から構成され、その中で少なくとも２個の環は、炭素原子を共有することによって互いに結合したシクロヒドロカルビルである環系を指す。いくつかの実施形態において、スピロシクリルは、６～１２個の環炭素原子、６～１１個の環炭素原子、６～１０個の環炭素原子、６～９個の環炭素原子、６～８個の環炭素原子、６～７個の環炭素原子を含む。スピロシクリルの非限定的な例としては、スピロ［５．５］ウンデシル、スピロ－ペンタジエニル、スピロ［３．６］デシルなどを含むが、それらに限定されない。本明細書に特に明記されない限り、スピロシクリルは任意選択で置換されてもよい。

【００５７】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「縮合シクリル」又は「縮合環（「融合環」とも呼ばれる）」は、複数（例えば、２個、３個又はそれ以上）の環から構成さ

れ、その中で少なくとも２個の環は、２個の隣接する炭素原子を共有することによって互いに結合した（即ち、橋頭堡原子（ｂｒｉｄｇｅｈｅａｄ　ａｔｏｍｓ）が直接結合するように少なくとも２つの環が１つの共有結合を共有する）シクロヒドロカルビルである環系を指す。いくつかの実施形態において、縮合シクリルは、５～１２個の環炭素原子、５～１１個の環炭素原子、５～１０個の環炭素原子、５～９個の環炭素原子、５～８個の環炭素原子、５～７個の環炭素原子、５～６個の環炭素原子を含む。縮合シクリルの非限定的な例としては、２，３－インデニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフチル、５，６，７，８－テトラヒドロ－ナフチル、８，９－ジヒドロ－７Ｈ－ベンゾシクロヘプチル－６－イル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾシクロヘプテニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－ベンゾシクロオクテニルなどを含むが、これらに限定されない。本明細書に特に明記されない限り、縮合シクリルは任意選択で置換されてもよい。

【００５８】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「架橋シクリル」又は「架橋環」は、複数（例えば、２個、３個又はそれ以上）の環から構成され、その中で少なくとも２個の環は、３個又はそれ以上の炭素原子を共有することによって互いに（前記少なくとも２個の環は、少なくとも１個の原子を含む架を通じて２個の橋頭堡原子によって分離される）結合したシクロヒドロカルビルである環系を指す。いくつかの実施形態において、架橋シクリルは、８～１２個の環炭素原子、８～１１個の環炭素原子、８～１０個の環炭素原子、８～９個の環炭素原子を含む。架橋シクリルの非限定的な例は、ビシクロ［１．１．１］ペンテニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプテニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクテニル、ビシクロ［３．３．１］ノニル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、アダマンチルなどを含むが、これらに限定されない。本明細書に特に明記されない限り、架橋シクリルは任意選択で置換されてもよい。

【００５９】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環」は、炭素原子（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３又は１４個の炭素原子）及び窒素、リン、酸素及び硫黄（好ましくは窒素、酸素又は硫黄）から選択されるヘテロ原子（例えば、１～６個のヘテロ原子であり、より好ましくは１、２又は３個のヘテロ原子である）からなる安定な飽和又は部分不飽和非芳香族環状基又は部分を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の環を構成する原子を含み、例えば、３～２０個の環を構成する原子、３～１９個の環を構成する原子、３～１８個の環を構成する原子、３～１７個の環を構成する原子、３～１６個の環を構成する原子、３～１５個の環を構成する原子、４～１２個の環を構成する原子、４～１０個の環を構成する原子、４～９個の環を構成する原子、４～８個の環を構成する原子、４～７個の環を構成する原子、４～６個の環を構成する原子、４～５個の環を構成する原子である。本明細書で別途に説明しない限り、ヘテロシクリルは、単環式、二環式、三環式又は多環式の環系であってもよく、融合／縮合環系（即ち、縮合環ヘテロシクリルであり、例えば、４～９員縮合環ヘテロシクリルである）、架橋環系（即ち、架橋ヘテロシクリルであり、例えば、６～１２員の架橋ヘテロシクリルである）又はスピロ環系（即ち、スピロヘテロシクリルであり、例えば、６～１２員のスピロヘテロシクリルである）を含んでもよい。縮合環ヘテロシクリルは、複数（例えば、２個、３個又はそれ以上）の環から構成され、その中で少なくとも２個の環は、２個の隣接する原子を共有することによって互いに結合した（即ち、橋頭堡原子が直接接続されるように前記少なくとも２つの環が１つの共有結合を共有する）ヘテロシクリルである環系を指し、好ましくは、二環式縮合環ヘテロシクリルである。架橋ヘテロシクリルは、複数（例えば、２個、３個又はそれ以上）の環から構成され、その中で少なくとも２個の環は、３個又はそれ以上の原子（前記少なくとも２個の環は、少なくとも１個の原子を含む架を通じて２個の橋頭堡原子に

よって分離される）を共有することによって互いに結合したヘテロシクリルである環系を指す。スピロヘテロシクリルは、複数（例えば、２個、３個又はそれ以上）の環から構成され、その中で少なくとも２個の環は、１つ炭素原子を共有することによって互いに結合したヘテロシクリルである環系を指す。ヘテロシクリルの窒素、炭素又は硫黄原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は、任意選択で四級化されてもよい。ヘテロシクリルは、炭素原子又はヘテロ原子を介して、単結合によって分子の残りの部分に連結されてもよい。場合によっては、ヘテロシクリルは炭素連結、窒素連結又は硫黄連結であってもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは炭素連結されている。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは窒素連結されている。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは硫黄連結されている。本明細書に特に明記されない限り、ヘテロシクリルは任意選択で置換されてもよい。

【００６０】

ヘテロシクリルは更に、ヘテロシクリル基が飽和、部分不飽和又は完全不飽和（即ち、芳香族）シクロヒドロカルビル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールに融合している基を含む。融合環を含むヘテロシクリルにおいて、１つ又は複数の環は、下記に定義されるアリール又はヘテロアリールであってもよい。融合ヘテロシクリルの例は、フェニル融合ヘテロシクリル又はピリジル融合ヘテロシクリル、及びキノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キノジニル、キナゾリニル、アザインドリジニル、プテリジニル、クロメニル、イソクロメニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェナントリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジル、［１，２，３］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン融合ヘテロシクリルなどを含むが、これらに限定されない。

【００６１】

いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を含む、安定な４員～１２員、５員～１２員、６員～１０員、４員～１０員又は４員～９員非芳香族単環式、二環式、三環式又は多環式基（縮合環、架橋環又はスピロ環基を含む）であり、例えば、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を含む、安定な５員～１０員（例えば、４員～９員）非芳香族単環式、二環式、三環式又は多環式基（縮合環、架橋環又はスピロ環基を含む）である。ヘテロシクリルの例は、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、２，７－ジアザ－スピロ［３．５］ノナン－７－イル、２－オキサ－６－アザ－スピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、２－オキサ－６－アザ－スピロ［３．４］オクタン－７－イル、８－オキサ－２－アザ－スピロ［４．５］デカン－６－イル、２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、チオラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、テトラヒドロフラニル、オキサジニル、ジオキソラニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、キノリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ジヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、ピラゾリジニル、フタルイミド、ジオキソチオモルホリニル、ジオキソチオラニル、ジオキソチエタニル、チアニル、ジオキソチアニル、チオモルホリニル、１，４－オキサチアニルなどを含むが、それらに限定されない。

【００６２】

本開示において、基又は他の基の一部として、「アリール」又は「アリール環」は、６～１８個の炭素原子（例えば、６～１４個の炭素原子又は６～１０個の炭素原子であり、例えば、６、７、８、９又は１０個の炭素原子である）を有する共役炭化水素環系基又は部分を指す。アリールは、単環式、二環式、三環式又は多環式環系であってもよく、更に上記で定義されたシクロヒドロカルビル又はヘテロシクリルと融合されてもよい。多環式系の場合、全ての環が芳香族であってもよいが、１つの環のみが芳香族であればよい。ア

リールの例は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドリル、２－ベンゾオキサゾリノン、２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－３（４Ｈ）－オン－７－イルなどを含むが、これらに限定されない。本明細書に特に明記されない限り、アリールは任意選択で置換されてもよい。

【００６３】

本開示において、基又は他の基の一部として、用語「ヘテロアリール」又は「ヘテロアリール環」は、環内に炭素原子（例えば、１～１５個の炭素原子、１～１４個の炭素原子、１～１３個の炭素原子、１～１２個の炭素原子、１～１１個の炭素原子、１～１０個の炭素原子であり、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の炭素原子である）及び窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子（例えば、１～６個のヘテロ原子であり、より好ましくは１、２又は３個のヘテロ原子である）を有する共役環系基又は部分を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の環を構成する原子を含み、例えば、５～２０個の環を構成する原子、５～１９個の環を構成する原子、５～１８個の環を構成する原子、５～１７個の環を構成する原子、５～１６個の環を構成する原子、５～１５個の環を構成する原子、５～１４個の環を構成する原子、５～１３個の環を構成する原子、５～１２個の環を構成する原子、５～１０個の環を構成する炭素原子、５～９個の環を構成する原子、５～８個の環を構成する原子、５～７個の環を構成する原子、又は５～６個の環を構成する原子である。本明細書で別途に説明しない限り、アリールは、単環式、二環式、三環式又は多環式環系であってもよく、更に上記で定義されたシクロヒドロカルビル、アリール又はヘテロシクリルと融合されてもよい。ヘテロアリールの窒素、炭素又は硫黄原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は、任意選択で四級化されてもよい。本開示の目的において、ヘテロアリールは、好ましくは窒素、酸素及び硫黄から選択される１～５個のヘテロ原子を含む、安定な５員～１２員芳香族基であり、より好ましくは窒素、酸素及び硫黄から選択される１～４個のヘテロ原子を含む、安定な５員～１０員芳香族基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含む、５員～６員芳香族基である。本明細書に特に明記されない限り、ヘテロアリールは任意選択で置換されてもよい。

【００６４】

ヘテロアリールの例は、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾイソジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリル、イミダゾピリジル、ピリドモルホリニル、ピラゾロピリジル、インドリル、フリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリジノニル、ピリミジノニル、ピリダジノニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、イソインダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナジニル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、オキサトリアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、インドリジニル、ｏ－フェナントロニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チエニル、ナフトピリジル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｃ］ピリミジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル及びイミダゾ［１，２－ａ］ピラジニルなどを含むが、それらに限定されない。

【００６５】

本開示において、全ての環状基は、母核上の置換基として存在してもよく、又はそれ自体が鎖状（直鎖及び分岐鎖を含む）構造の一部、母核又は母核の一部として存在してもよい。

【００６６】
本開示において、用語「ヘテロアリールアルキル」は、上記で定義されたヘテロアリールによって置換された、上記で定義されたアルキルを指す。
【００６７】
本開示において、「任意選択の」又は「任意選択で」は、その後に記載される事象又は状況が発生する場合も発生しない場合もあることを意味し、当該記載には前記事象又は状況の発生する状況と発生しない状況の両方が含まれる。
【００６８】
本開示において、用語「置換」は、その前に用語「任意選択で」（即ち、置換又は非置換と同じである）があるか否かにかかわらず、指定された基又は部分の１つ又は複数の水素が「適切な置換基」によって置換されることを指す。本明細書において、置換基の数は、置換された基及び置換基の性質に応じて、１つ又は複数、即ち１、２、３、４、５又は６個又はそれ以上であってもよい。例えば、エチルの置換基がハロゲンである場合、置換される基の構造に応じて、当該基は１、２、３、４又は５個の置換基で置換されてもよく、例えば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどである。いくつかの実施形態において、前記置換基の数は１、２又は３個である。いくつかの実施形態において、前記置換基の数は１又は２個である。いくつかの実施形態において、前記置換基の数は１個である。「置換」又は「により置換」は、これらの置換が置換原子の許容可能な価数に従って実行され、置換により安定な又は化学的に実行可能な化合物、例えば再配列、環化、脱離などにより自発的に変換されない化合物を生成するという暗黙の条件を含むことが理解される。別途に説明しない限り、「任意選択で置換される」基は、当該基の各置換可能な位置に適した置換基を有してもよく、任意の所定構造の１つ以上の位置が、指定された群から選択される１つ以上の置換基により置換される場合、当該置換基は各位置で同じ又は異なっていてもよい。当業者は、適切な場合、置換基自体が置換されてもよいことを理解するべきである。「非置換」と別途に説明しない限り、本明細書で言及されている化学部分は置換された変異体を含むと理解されるべきである。例えば、「アリール」基又は部分への言及は、非置換アリール基及び置換変異体を暗黙的に含む。
【００６９】
本出願全体において、上記の「適切な置換基」は、本明細書に記載のアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、シクロヒドロカルビル（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニルなど）、ヘテロシクリルなどを含むが、これらに限定されなく、置換基としてのこれらの基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキルのアルキル、ハロアルケニルのアルケニル、ハロアルキニルのアルキニル、アルコキシ、モノアルキルアミノのアルキル、ジアルキルアミノのアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロヒドロカルビル及びヘテロシクリル自体も任意選択で置換されており、例えば、それらは任意選択でアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、シクロヒドロカルビル及びヘテロシクリルから選択される１つ又は複数の基により置換されてもよい。
【００７０】
いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシカルボニル、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換される－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビルオキシ及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシル、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ３～Ｃ８シク

ロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３個の置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換アルコキシであり、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される。いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、ヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、ヒドロキシハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される。いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、ヒドロキシＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びシアノから選択される。いくつかの実施形態において、前記「適切な置換基」は、Ｆ、ヒドロキシ及びシアノである。

【００７１】

本明細書で使用される用語「部分」、「構造部分」、「化学部分」、「基」、「化学基」とは、分子中の特定の断片又は官能基を指す。化学部分は通常、分子に埋め込まれるか、又は結合した化学実体であると考えられる。

【００７２】

当業者はまた、以下に記載の方法において中間体化合物の官能基が適切な保護基によって保護される必要があることを理解すべきである。そのような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、スルフヒドリル及びカルボキシルが含まれる。適切なヒドロキシ保護基には、トリアルキルシリル又はジアリールアルキルシリル（例えば、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。適切なアミノ、アミジノ及びグアニジノの保護基には、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。適切なスルフヒドリル保護基には、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^X（ここで、Ｒ^{X}はアルキル、アリール又はアラルキルである）、ｐ－メトキシベンジル、トリフェニルメチルなどが含まれる。適切なカルボキシル保護基には、アルキルエステル系、アリールエステル系又はアラルキルエステル系が含まれる。

【００７３】

保護基は、当業者に公知であり、本明細書に記載の標準技術に従って導入及び除去することができる。保護基の使用は、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．とＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，（１９９９），４ｔｈ Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙに詳細に記載されている。保護基は更にポリマー樹脂であってもよい。

【００７４】

本明細書で使用される「対象」は、霊長類、ラット、マウス、牛、馬、豚、羊、ヤギ、犬、猫などの哺乳動物であり、特に霊長類であり、より具体的にはヒトである。いくつかの実施形態において、「哺乳動物」はヒト；実験室動物、猫、犬、豚、牛、羊、ヤギ、馬、ウサギなどのペット又は家畜；野生動物などの非家畜動物から選択される。対象は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠芽腫、黒色腫、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌など癌が疑われるか、又はこれらの疾患にかかるリスクがあり、又は脱毛症、座瘡、多毛症、卵巣嚢腫、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、球脊髄筋萎縮症、加齢黄斑変性症が疑われるか、又はこれらの疾患にかかるリスクがある可能性がある。当業者は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠芽腫、黒色腫

、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌などの様々な癌に対する診断方法、及び脱毛症、座瘡、多毛症、卵巣嚢腫、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、球脊髄筋萎縮症、加齢黄斑変性症に対する診断方法、並びに前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、神経膠芽腫、黒色腫、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫、膵臓癌、肝細胞癌、子宮内膜癌、唾液腺癌などの癌に対する臨床的特徴、及び脱毛症、座瘡、多毛症、卵巣嚢腫、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、球脊髄筋萎縮症、加齢黄斑変性症に対する臨床的特徴について知っている。いくつかの実施形態において、前記対象は疾患に罹患していると同定又は診断されている。

【００７５】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される」は、薬物の活性成分（即ち、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物）の生物学的活性又は特性に影響を及ぼさない物質（例えば、担体又は希釈剤）を指し、比較的毒性がなく、即ちその物質は不利な生物学的反応を引き起こすか、又は医薬組成物に含まれる任意の成分と望ましくない方法で相互作用することなく個人に投与することができる。薬学的に許容される担体又は賦形剤は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）におけるヒト又は家畜の使用に承認されている任意の補助剤、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、風味強化剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒又は乳化剤を含むが、これらに限定されない。

【００７６】

用語「医薬組成物」は、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、及び哺乳動物（例えば、ヒト）に生物学的（薬理学的）活性化合物を送達するための当技術分野で通常に許容される媒体を含む製剤を指す。当該媒体には、薬学的に許容される担体又は賦形剤が含まれる。医薬組成物の目的は、生物への投与を促進し、有効成分の吸収を促進し、それによって生物的（薬理学的）活性を発揮することである。一般に、本開示の医薬組成物は、０．１重量％～９９．５重量％の薬物活性成分（即ち、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物）を含む。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、０．５重量％～９０重量％を含み、例えば、１重量％、１．５重量％、２重量％、５重量％、１０重量％、１５重量％、２０重量％、２５重量％、３０重量％又は５０重量％の薬物活性成分を含む。

【００７７】

本開示の化合物は様々な異なる形態又は誘導体で存在することができ、このような形態又は誘導体はすべて本開示の範囲内にある。このような形態又は誘導体は、例えば、互変異性体、立体異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレマー）、ラセミ混合物、幾何異性体、塩、プロドラッグ、溶媒和物、同位体置換体、様々な結晶形態又は多結晶及び代謝産物（本明細書で具体的には活性代謝物質と呼ばれる）を含む。

【００７８】

本開示において、用語「薬学的に許容される塩」には、薬学的に許容される酸付加塩及び薬学的に許容される塩基付加塩が含まれる。

【００７９】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、他の副作用なしに遊離塩基の生物学的有効性を保持できる無機酸又は有機酸で形成される塩を意味する。無機酸塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などを含むが、これらに限定されなく、有機酸塩は、ギ酸塩、酢酸塩、２，２－ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、デカン酸塩、ウンデシレン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、セバシン酸塩、アジピン酸塩、グルタル酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、桂皮酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、グルタミン酸塩、ピログルタ

ミン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、４－アミノサリチル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩などを含むが、これらに限定されない。これらの塩は、当技術分野で公知な方法によって製造することができる。

【００８０】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、他の副作用なしに遊離酸の生物学的有効性を保持できる無機塩基又は有機塩基で形成される塩を意味する。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などを含むが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。有機塩基から誘導される塩は、第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミン、天然置換アミン系、環状アミン系を含む置換アミン系、例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルエタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルコサミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩基性イオン交換樹脂を含むが、これらに限定されない。好ましい有機塩基には、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインが含まれる。これらの塩は、当技術分野で公知な方法によって製造することができる。

【００８１】

本明細書で使用されるように、用語「プロドラッグ」は、投与後に薬理学的活性を有する本開示の化合物に代謝（即ち、体内で変換する）される化合物を指す。本開示の化合物自体が胃腸管で吸収されにくい場合、それをプロドラッグとして製造してその生体利用率を向上させることができる。本開示の化合物のプロドラッグの例は、カルボキシルを含む化合物の単純エステル（例えば、当技術分野で公知の方法に従ってC_{1-4}アルコールと縮合して得られるエステル）；ヒドロキシを含む化合物のエステル（例えば、当技術分野で公知の方法に従って、C_{1-4}モノカルボン酸、C_{3-6}ジカルボン酸又はコハク酸無水物又はフマル酸無水物などのそれらの無水物と縮合して得られるエステル）；アミノを含む化合物のイミン（例えば、当技術分野で公知の方法に従ってC_{1-4}アルデヒド又はケトンと縮合して得られたイミン）；アミノ基を含む化合物のカルバメート、例えば、Ｌｅｕら（Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，４２：３６２３－３６２８（１９９９））及びＧｒｅｅｎｗａｌｄなど（Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，４２：３６５７－３６６７（１９９９））に記載のエステル；ヒドロキシを含む化合物のアルデヒドアセタール又はケトンアセタール（例えば、当技術分野で公知の方法に従ってクロロメチルメチルエーテル又はクロロメチルエチルエーテルと縮合して得られるそのようなアセタール）を含んでもよい。

【００８２】

本明細書で使用されように、用語「溶媒和物」は、１つ又は複数の本開示の化合物の分子と１つ又は複数の溶媒分子を含む凝集体を指す。前記溶媒は水であってもよく、その場合溶媒和物は水和物であってもよい。或いは、前記溶媒は有機溶媒であってもよい。従って、本開示の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、並びに対応する溶媒和形態として存在してもよい。本開示の化合物は真の溶媒和物であってもよいが、他の場合には、本開示の化合物は単なる非晶質水又は水と何らかの外来溶媒との混合物のままであってもよい。

【００８３】

本明細書において、「立体異性体」は、同じ原子で構成され、同じ結合で結合しているが、異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの

混合物を網羅する。

【００８４】

本開示の化合物がアルケン二重結合を含む場合、別途に説明しない限り、本開示の化合物は、Ｅ－及びＺ－幾何異性体を含むことを意図する。

【００８５】

「互変異性体」は、分子のある原子から同じ分子の他方の原子にプロトンが移動して形成された異性体を指す。本開示の化合物の全ての互変異性体形態もまた、本開示の範囲内に含まれる。

【００８６】

本開示の化合物又ははその薬学的に許容される塩は、１つ又は複数のキラル炭素原子を含むことができ、従ってエナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性体形態を生成することができる。各キラル炭素原子は、立体化学に基づいて（Ｒ）－又は（Ｓ）－と定義することができる。本開示は、全ての可能な異性体、及びそのラセミ体と光学的に純粋な形態を含むことを意図している。本開示の化合物の製造は、ラセミ体、ジアステレオマー又はエナンチオマーを原料又は中間体として選択することができる。光学活性異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して製造することができ、又は結晶化及びキラルクロマトグラフィー方法などの通常の技術を使用して分離することができる。

【００８７】

個々の異性体を製造／分離する通常の技術は、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィーを用いたラセミ体（又は、塩若しくは誘導体のラセミ体）の分離を含み、例えば、ＧｅＲａｌｄ Ｇｕｂｉｔｚ ａｎｄ Ｍａｒｔｉｎ Ｇ. Ｓｃｈｍｉｄ（Ｅｄｓ.）, ＣｈｉＲａｌ ＳｅｐａＲａｔｉｏｎｓ, Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ, Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ, Ｖｏｌ. ２４３, ２００４；Ａ.Ｍ. Ｓｔａｌｃｕｐ, ＣｈｉＲａｌ ＳｅｐａＲａｔｉｏｎｓ, Ａｎｎｕ. Ｒｅｖ. Ａｎａｌ. Ｃｈｅｍ. ３：３４１－６３, ２０１０；Ｆｕｍｉｓｓ ｅｔ ａｌ.（ｅｄｓ.）, ＶＯＧＥＬ’Ｓ ＥＮＣＹＣＬＯＰＥＤＩＡ ＯＦ ＰＲａＣＴＩＣＡＬ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ.ｓｕｐ.ＴＨ ＥＤ., Ｌｏｎｇｍａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｌｔｄ., Ｅｓｓｅｘ, １９９１, ８０９－８１６；Ｈｅｌｌｅｒ, Ａｃｃ. Ｃｈｅｍ. Ｒｅｓ. １９９０, ２３, １２８を参照することができ、その開示内容の全体が引用によって本文に組み込まれる。

【００８８】

本開示はまた、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩のすべての適切な同位体置換基（又は、同位体変異体と呼ばれる）を含む。本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩の同位体変異体は、その中の少なくとも１つの原子が同じ原子数を有するが、原子質量が自然界で一般的に見られる原子質量とは異なる原子で置き換えられているものと定義される。本開示の化合物及びその薬学的に許容される塩に組み込むことができる同位元素は、Ｈ、Ｃ、Ｎ及びＯの同位体を含むが、これらに限定されず、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ及び^{125}Ｉである。本開示に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の同位体変異体は、従来の技術を介して適切な試薬の適切な同位体変異体を使用して製造することができる。

【００８９】

本明細書で特に説明しない限り、各構造式又は基の波線は、一般に、当該構造式又は基が化合物の他の部分と結合する位置を示す。

【００９０】

本明細書で使用される用語「結晶」、「結晶形態」及び「多結晶」は、互換的に使用することができ、化合物（又はその塩、溶媒和物又は例えば、プロドラッグ又は代謝産物等の他の誘導体、）が異なる結晶積層配置（すべて同じ元素組成を有する）で結晶化することができる結晶構造を指す。結晶形態によっては、一般にＸ線回折パターン、赤外スペク

トル、融点、密度硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性及び溶解度が異なる。再結晶化溶媒、結晶化速度、保管温度又は他の要因のために、結晶形態の１つが支配になる場合がある。化合物の多結晶は、異なる条件での結晶化によって製造することができる。

【００９１】

本明細書で使用されるように、用語「代謝産物」及び「活性代謝物質」は、交換的に使用することができ、対象の体内での親薬物活性成分の代謝過程で生成される同じ薬理学的活性を有する誘導体を指し、例えば、そのような代謝物質は、投与される化合物又は塩又はプロドラッグの酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などによって生成することができる。

【００９２】

本明細書で使用されるように、「予防」は、哺乳動物（好ましくはヒト）において、特に前記哺乳動物が前記病気にかかりやすいがまだ前記病気と診断されていない場合、前記疾患又は病症の発生を予防することを指し、或いは哺乳動物（好ましくはヒト）で治癒した疾患又は病症の再発を予防することを指す。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「治療」は、懸念される疾患又は病症に罹患している哺乳動物（好ましくはヒト）における懸念される疾患又は病症の治療を含み、下記の方面の１つ又は複数を含む：（ｉ）前記疾患又は病症を阻害すること、即ち、その進行を阻害すること；（ｉｉ）前記疾患又は病症を軽減すること、即ち、前記疾患又は病症を緩和すること；及び（ｉｉｉ）前記疾患又は病症による症状を軽減すること、即ち、潜在的な疾患又は病症は解決できないが、疼痛を軽減すること。

【００９４】

「有効量」は、治療有効量又は予防有効量を指す。「治療有効量」は、必要な用量及び必要な期間に所望の治療結果（腫瘍サイズの減少、寿命の増加又は期待寿命の増加など、治療中の疾患又は病症の１つ又は複数の症状をある程度軽減すること）を実行できる有効な量を指す。化合物の治療有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別及び体重、並びに前記対象における所望の応答を誘導する前記化合物の能力などの要因に応じて変わることができる。最適な治療反応を提供するために投与計画を調節することができる。治療有効量はまた、上記化合物の全ての毒性又は有害な効果が全て治療的に有益な効果より超過する量である。「予防有効量」とは、必要な用量と必要な期間の所望の予防結果（疾患が発生する危険がある対象の疾患発症を予防し、疾患が治癒した対象の疾患再発を予防すること）を達成するのに有効な量を指す。一般に、予防用量は、予防有効量が治療有効量より少なくなるように、疾患の初期段階の前又は初期段階中に対象に投与される。個々の症例に適した有効量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定することができる。

【００９５】

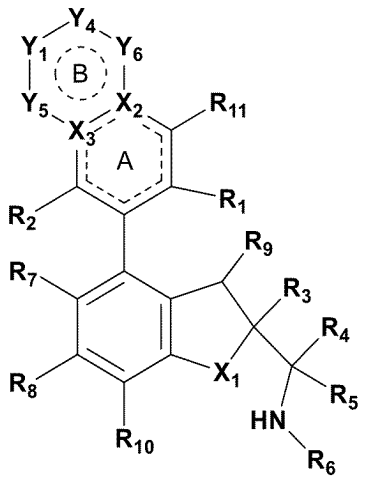
本明細書で使用されるように、用語「服用」、「投薬」、「投与」などは、生物学的作用の必要な部位に化合物又は医薬組成物を送達することができる方法を指す。当技術分野で周知の投与方法はすべて本開示で使用することができる。そのような方法は、経口投与、十二指腸投与、非経口投与（肺内、鼻腔内投与；くも膜下腔内、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、動脈内注射又は注入を含む）、局所投与及び直腸投与を含むが、これらに限定されない。本明細書に記載の化合物及び方法で使用される投与技術は当業者に周知であり、例えば、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ｃｕｒｒｅｎｔ ｅｄ．；Ｐｅｒｇａｍｏｎ；ａｎｄ Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（ｃｕｒｒｅｎｔ ｅｄｉｔｉｏｎ），Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａで議論されたものである。好ましい実施形態において、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物又はその医薬組成物は経口投与される。

【００９６】
本明細書において、「併用」、「薬物併用」、「併用投与」又は「併用治療」などは、１つ以上の活性成分を混合又は組み合わせて得られる薬物治療を指し、これは固定及び非固定活性成分の組み合わせを含み、更に２つ以上の異なる治療手段の組み合わせを含む。用語「固定の組み合わせ」は、単一の実体又は単一の製剤の形態で本明細書に記載の少なくとも１つの化合物と少なくとも１つの他の活性成分を患者に同時に投与することを指す。用語「非固定の組み合わせ」は、単一の実体として本明細書に記載の少なくとも１つの化合物と少なくとも１つの他の活性成分を患者に同時投与、組み合わせ投与、又は可変間隔で順次投与することを指す。これらは、３つ以上の活性成分の投与などのカクテル療法にも使用できる。

【００９７】
誤解を避けるために、本開示では、楔形結合で描かれた化合物（例えば、化合物６７）は絶対立体化学構造によって決定された単一配置化合物である。

【００９８】
ＩＩ．化合物
一つの方面において、本開示は、下記の式Ｉで表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物を提供する。

【００９９】
【化２】



Ｉ

【０１００】
式において、
Ｘ１は、Ｏ及びＮＲａから選択され、
Ｘ２は、Ｃ及びＮから選択され、
Ｘ３は、Ｃ及びＮから選択され、
Ｙ５及びＹ６は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ、ＣＨ（Ｒ１３）、Ｃ（Ｒ１３）２、Ｃ（Ｒ１３）、－ＯＣＨ２－、－Ｎ（Ｒ１２）ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２－及びＮ（Ｒ１２）から選択され、且つ、Ｙ５及びＹ６は同時に結合ではなく、
Ｙ１及びＹ４は、独立して結合、Ｏ、Ｎ、Ｃ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、ＣＨ、ＣＨ２、ＮＨ、Ｃ（Ｒ１３）、ＣＨ（Ｒ１３）、Ｃ（Ｒ１３）２及びＮ（Ｒ１２）から選択され、条件はＹ１及びＹ４、Ｙ１及びＹ５、Ｙ４及びＹ６は、同時に結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）２－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
或いは、Ｙ１、Ｙ４及びＹ６が、任意選択でＣ（Ｒ１３）２から選択される場合、同じ

炭素原子上の２つのR_{13}は、それらに連結されたＣ原子と一緒に置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリルを構成して環Ｂとスピロ環構造を形成し、

或いは、Y_1又はY_6の環原子とY_4の環原子及び前記環原子に連結された置換基は一緒に置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１０員アリール又は置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリールを構成して、環Ｂと縮合環構造を構成し、

或いは、X_2は、Y_6の環原子とR_{11}に連結された環原子及び前記環原子に連結された置換基と一緒に置換又は非置換の５又は６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の５又は６員ヘテロシクリル、置換又は非置換のフェニル又は置換又は非置換の５又は６員ヘテロアリールを構成して、環Ａ及びＢと三重縮合環構造を構成し、

環Ｂは、５、６又は７員複素環、ベンゼン環又は５、６又は７員ヘテロアリール環であり、環Ｂは、任意選択で１つ又は複数の環形成には関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換される以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

R_7は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R_9は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

環形成に関与しない各R_{12}は、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１４員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒ

ドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
環形成に関与しない各Ｒ$_{13}$は、独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換のＣ６～１４アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択されるか、或いは同じ炭素原子上の２つのＲ$_{13}$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、
Ｒ$_{13}$又はＲ$_{12}$は、環形成に関与した後、その環原子は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子により置換されてもよく、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_a$は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０１０１】

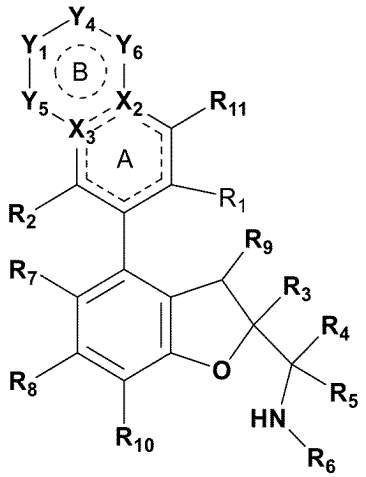
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、前記式Ｉで表される化合物は、下記の式Ｉａで表される構造を有する。

【０１０３】

【化３】



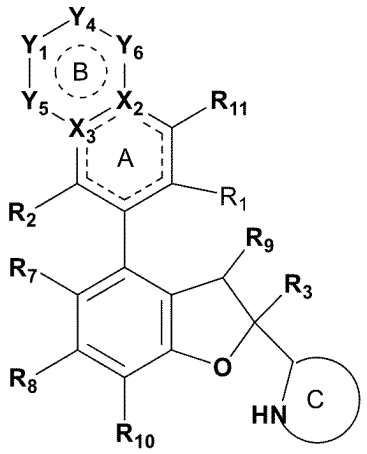
Ｉａ

【０１０４】

いくつかの実施形態において、前記式Ｉで表される化合物は、下記の式Ｉｂで表される構造を有する。

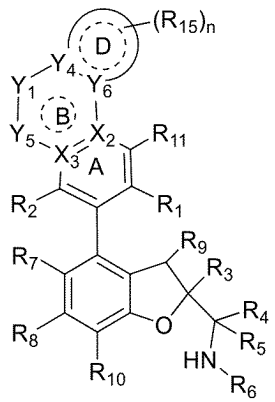
【０１０５】

【化４】



Ｉｂ

【０１０６】
式において、
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。
【０１０７】
いくつかの実施形態において、環Ａは、ベンゼン環又は６員ヘテロアリール環である。
【０１０８】
いくつかの実施形態において、環Ａは、ベンゼン環又はピリジン環である。
【０１０９】
いくつかの実施形態において、前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩａで表される構造を有する。
【０１１０】
【化５】



ＩＩａ

【０１１１】
式において、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、X_2は、Ｃ及びＮから選択され、

X_3は、Ｃ及びＮから選択され、

Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、

Y_5は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－ＯCH_2－、－ＮＨCH_2－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

Y_6は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

R_{15}は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

ｎは、０又は１であり、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、

Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_{9}$は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

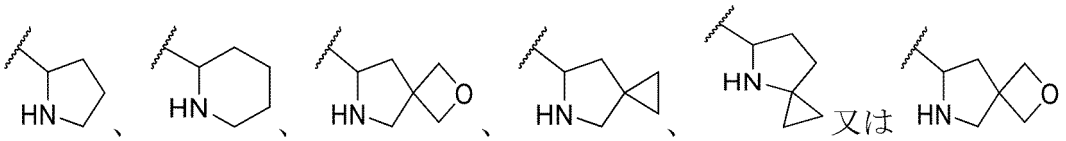
【０１１３】
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。

【０１１４】
いくつかの実施形態において、Ｒ$_{1}$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$から選択され、Ｒ$_{2}$は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ$_{3}$は、フェニルであり、
Ｒ$_{4}$及びＲ$_{5}$は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{6}$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員環炭状化水素基及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ$_{6}$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ)$_{2}$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ$_{6}$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
或いは、Ｒ$_{4}$又はＲ$_{5}$とＲ$_{6}$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水

素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【０１１５】

【化６】



【０１１６】

であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_{9}$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

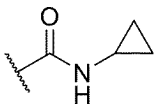
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）から選択される。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_{1}$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$及び

【０１１８】

【化７】



【０１１９】

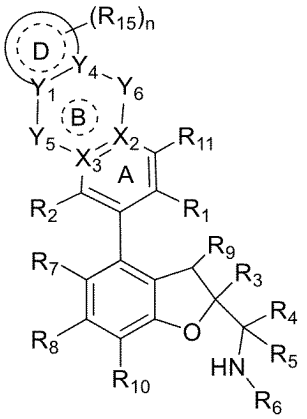
から選択される。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｂで表される構造を有する。

【０１２１】

【化８】



ＩＩｂ

【０１２２】

式において、

Ｙ$_{1}$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Ｙ$_{4}$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、X_2及びX_3は、Ｃであり、

Y_1は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2、－ＣＨ（CH_3）－、－ＯCH_2－、－ＮＨCH_2－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択され、

Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－ＯCH_2－、－ＮＨCH_2－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

R_{15}は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

ｎは、０又は１であり、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

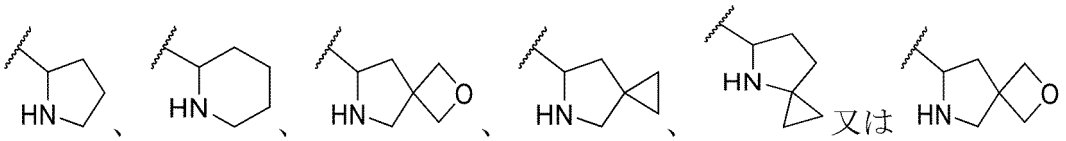
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し

、
Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_{9}$は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。
【０１２４】
いくつかの実施形態において、Ｒ$_{1}$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$から選択され、
Ｒ$_{2}$は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ$_{3}$は、フェニルであり、
Ｒ$_{4}$及びＲ$_{5}$は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{6}$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ$_{6}$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ)$_{2}$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ$_{6}$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
或いは、Ｒ$_{4}$又はＲ$_{5}$とＲ$_{6}$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により

置換される下記の基を形成し、

【０１２５】

【化９】



【０１２６】

であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（CH_3）から選択される。

【０１２７】

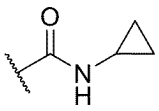
いくつかの実施形態において、環Ｄは、３～６員シクロヒドロカルビル、４～６員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～８員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～６員ヘテロシクリル及び５～８員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０、１又は２である。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3及び

【０１２９】

【化１０】



【０１３０】

から選択される。いくつかの実施形態において、R_{15}は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０又は１である。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。

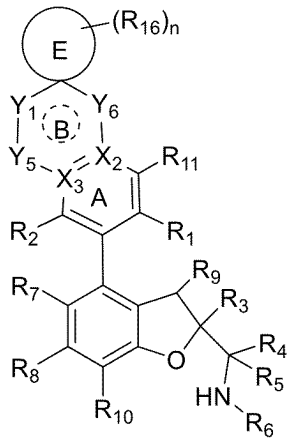
【０１３２】

いくつかの実施形態において、前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｃで表され

る構造を有する。

【０１３３】

【化１１】



ＩＩｃ

【０１３４】

式において、

環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、X_2及びX_3は、Ｃであり、

Y_1は、Ｏ又はCH_2から選択され、

Y_5は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、

Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、

R_{16}は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置

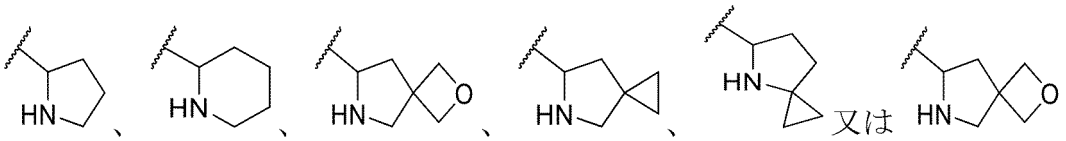
換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。
【０１３６】
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3から選択され、
R_2は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
R_3は、フェニルであり、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－

Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【０１３７】

【化１２】



【０１３８】

であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）から選択される。

【０１３９】

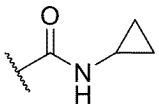
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$及び

【０１４１】

【化１３】



【０１４２】

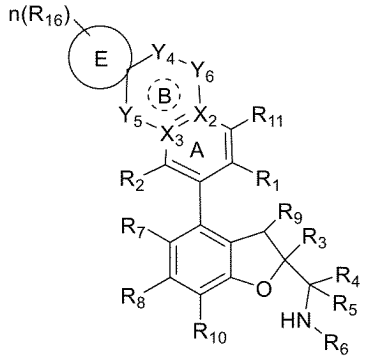
から選択される。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｄで表される構造を有する。

【０１４４】

【化１４】



ＩＩｄ

【０１４５】

式において、

環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、X_2及びX_3は、Ｃであり、

Y_4は、Ｏ又はCH_2から選択され、

Y_5は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、

Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、

R_{16}は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロ

シクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してH、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_9は、H、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、H、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、H、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3から選択され、

R_2は、H、フッ素及びメトキシから選択され、

R_3は、フェニルであり、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_6は、H、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

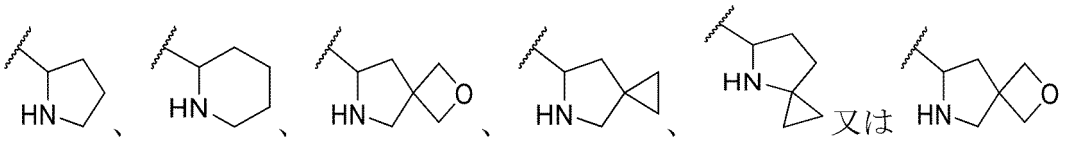
R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－NH_2及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でH、重水

素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【０１４８】

【化１５】



【０１４９】

であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（CH_3）から選択される。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、環Ｅは、３～６員シクロヒドロカルビル又は４～６員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～６員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ及びアセチルから選択され、ｎは、０又は１である。

【０１５１】

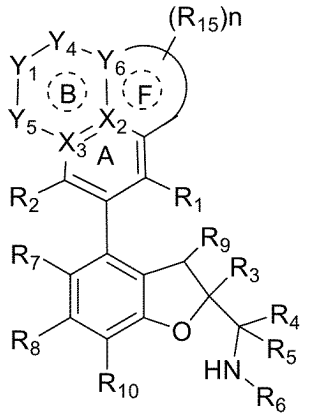
いくつかの実施形態において、環Ｅは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、オキソラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、アザシクロペンチル又はピペリジニルであり、R_{16}は、Ｈ、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシ及びアセチルから選択され、ｎは、０又は１である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｅで表される構造を有する。

【０１５３】

【化１６】



ＩＩｅ

【０１５４】

式において、

X_2は、Ｃであり、

Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｆは、５又は６員シクロヒドロカルビル、５又は６員ヘテロシクリル、フェニル又は

５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロシクリル又は５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、且つ、

ｎは、０、１、２又は３である。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、環Ｆは、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、及び／又はR_{15}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、且つｎは、０、１又は２である。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、環Ｆは、５員ヘテロアリールであり、ここで、前記５員ヘテロアリールは、Ｏ及びＮから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、及び／又はR_{15}は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、ｎは、０又は１である。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、環Ｆは、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル又はイソオキサゾリルである。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、Y_1、Y_4及びY_5は、独立してＯ、ＣＨ、CH_2、－ＣＨ（CH_3）－、Ｎ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、

環Ｆは、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、R_{15}は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０又は１であり、

R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ

１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_3$は、置換又は非置換のアリールから選択され、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはＲ$_4$及びＲ$_5$は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_9$は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。
【０１５９】
いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$から選択され、
Ｒ$_2$は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ$_3$は、フェニルであり、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ$_6$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハ

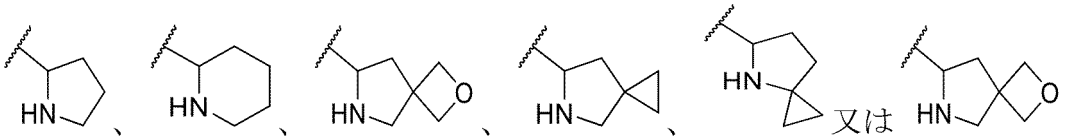
ロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【０１６０】

【化１７】



【０１６１】

であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、

Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ$_3$）から選択される。

【０１６２】

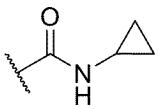
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$及び

【０１６４】

【化１８】



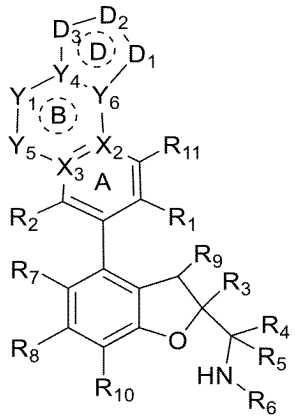
【０１６５】

から選択される。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、前記式ＩＩａの化合物は、下記の式ＩＩＩａで表される構造を有する。

【０１６７】
【化１９】



ＩＩＩａ

【０１６８】
式において、
D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$及びＣＲ$_f$Ｒ$_g$から選択され、
D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、（ＣＲ$_f$）$_p$、（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$、Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_e$、Ｎ－ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$－ＮＲ$_e$、
【０１６９】
【化２０】

N=N 及び N=C(R$_f$)

【０１７０】
から選択され、
D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、（ＣＲ$_f$）$_p$及び（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$から選択され、
条件はD_1及びD_2、D_1及びD_3は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
各Ｒ$_e$は、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）

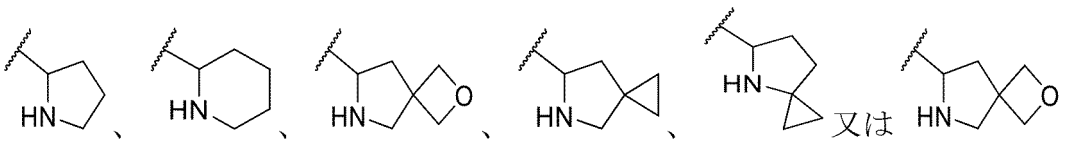
－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各Ｒ$_{g}$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
或いは同じ炭素原子上のＲ$_{f}$及びＲ$_{g}$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、且つ、
各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。

【０１７１】

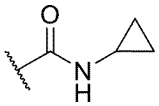
いくつかの実施形態において、Ｘ$_{2}$は、Ｃ及びＮから選択され、
Ｘ$_{3}$は、Ｃ及びＮから選択され、
Ｙ$_{1}$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、ＣＨ$_{2}$及び－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－から選択され、
Ｙ$_{5}$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－、－ＯＣＨ$_{2}$－、－ＮＨＣＨ$_{2}$－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－から選択され、
Ｙ$_{4}$は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
Ｙ$_{6}$は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
Ｄ$_{1}$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＮＲ$_{e}$、ＣＲ$_{f}$及びＣＲ$_{f}$Ｒ$_{g}$から選択され、
Ｄ$_{2}$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＮＲ$_{e}$、（ＣＲ$_{f}$）$_{p}$及び（ＣＲ$_{f}$Ｒ$_{g}$）$_{p}$から選択され、
Ｄ$_{3}$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＮＲ$_{e}$、（ＣＲ$_{f}$）$_{p}$及び（ＣＲ$_{f}$Ｒ$_{g}$）$_{p}$から選択され、
Ｒ$_{1}$は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
Ｒ$_{2}$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_{3}$は、置換又は非置換のアリールから選択され、
Ｒ$_{4}$及びＲ$_{5}$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはＲ$_{4}$及びＲ$_{5}$は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_{6}$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、Ｒ$_{4}$又はＲ$_{5}$とＲ$_{6}$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ９は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ１０は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ１１は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。
【０１７２】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３から選択され、
Ｒ２は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ３は、フェニルであり、
Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ６は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）２－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ６は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ２、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ６は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）２－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ２及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
或いは、Ｒ４又はＲ５とＲ６及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、
【０１７３】

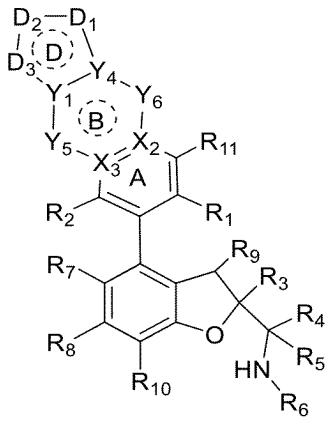
【化２１】



【０１７４】
であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、
　R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、
　R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、
　R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、
　R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（CH_3）から選択される。
【０１７５】
　いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3及び
【０１７６】
【化２２】



【０１７７】
から選択される。
【０１７８】
　いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。
【０１７９】
　いくつかの実施形態において、前記式ＩＩｂの化合物は、下記の式ＩＩＩｂで表される構造を有する。
【０１８０】
【化２３】



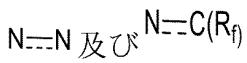
ＩＩＩｂ

【０１８１】
　式において、
　D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、

Ｄ$_2$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、（ＣＲ$_f$）$_p$、（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$、Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_e$、Ｎ－ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$－ＮＲ$_e$、

【０１８２】

【化２４】



【０１８３】

から選択され、

Ｄ$_3$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、（ＣＲ$_f$）$_p$及び（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$から選択され、

条件はＤ$_1$及びＤ$_2$、Ｄ$_1$及びＤ$_3$は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、

各Ｒ$_e$は、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、且つ、

各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$及びＸ$_3$は、Ｃであり、

Ｙ$_1$は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、ＣＨ、CH_2、－ＣＨ（CH_3）－、－OCH_2－、－$NHCH_2$－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択され、
Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－ＣＨ（CH_3）－、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－OCH_2－、－$NHCH_2$－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、
D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、
D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、Ｃ（Ｏ）－NR_e、Ｎ－NR_e、CR_f－NR_e、

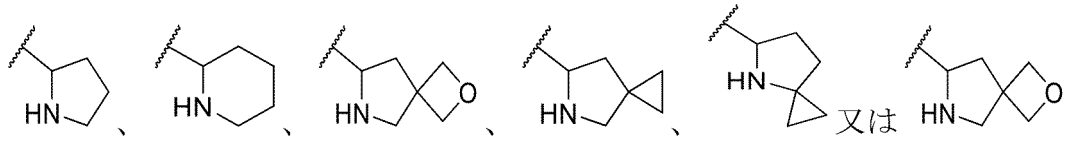
【０１８５】
【化２５】



【０１８６】
から選択され、
D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、
R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。
【０１８７】

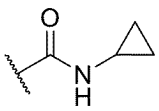
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$から選択され、
R_2は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
R_3は、フェニルであり、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【０１８８】
【化２６】

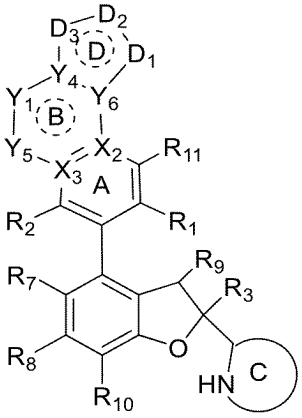


【０１８９】
であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、
R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ９は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、
Ｒ１０は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、
Ｒ１１は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（ＣＨ３）から選択される。
【０１９０】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３及び
【０１９１】
【化２７】



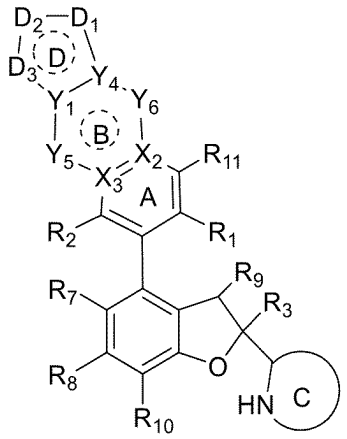
【０１９２】
から選択される。
【０１９３】
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。
【０１９４】
いくつかの実施形態において、前記式ＩＩＩａの化合物は、下記の式ＩＶａで表される構造を有する。
【０１９５】
【化２８】



ＩＶａ

【０１９６】
式において、
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。
【０１９７】
いくつかの実施形態において、前記式ＩＩＩｂの化合物は、下記の式ＩＶｂで表される構造を有する。
【０１９８】

【化２９】



ＩＶｂ

【０１９９】

式において、

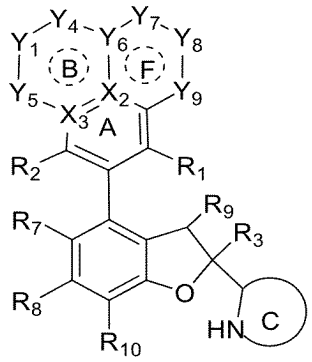
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。

【０２００】

いくつかの実施形態において、前記式ＩＩｅの化合物は、下記の式ＩＶｃで表される構造を有する。

【０２０１】

【化３０】



ＩＶｃ

【０２０２】

式において、

Y_7、Y_8及びY_9は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、条件はY_7、Y_8及びY_9の中で最大１つのみが結合であり、Y_7及びY_8、Y_8及びY_9は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は$-S(O)_2-$ではなく、且つ、原子価結合法を満たし、

各R_eは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル$-S(O)_2-$、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又

は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、環Ｃは、置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルであり、前記４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル及び６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含む。

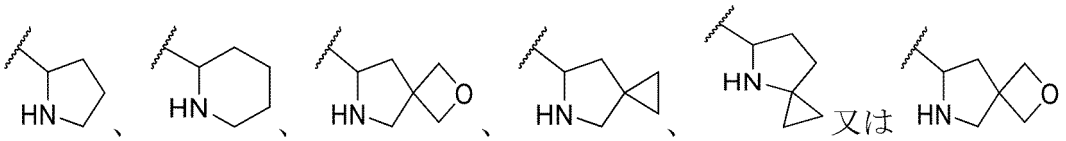
【０２０４】

いくつかの実施形態において、環Ｃは、任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルである。

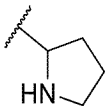
【０２０５】

いくつかの実施形態において、環Ｃは、任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基であり

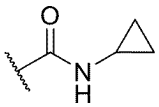
、
【０２０６】
【化３１】



【０２０７】
であり、ここで、波線は結合の連結位置を表す。
【０２０８】
いくつかの実施形態において、環Ｃは、任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される
【０２０９】
【化３２】



【０２１０】
である。
【０２１１】
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。
【０２１２】
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。
【０２１３】
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$から選択される。
【０２１４】
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$及び
【０２１５】
【化３３】



【０２１６】
から選択され、
いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’である。
【０２１７】
いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’であり、前記Ｒ’は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。
【０２１８】
いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’であり、前記Ｒ’は、Ｈ、Ｃ

１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。
【０２１９】
いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。
【０２２０】
いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$である。
【０２２１】
いくつかの実施形態において、R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される。
【０２２２】
いくつかの実施形態において、R_2は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される。
【０２２３】
いくつかの実施形態において、R_2は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ３アルキル及びＣ１～Ｃ３アルコキシから選択される。
【０２２４】
いくつかの実施形態において、R_2は、Ｈ、ハロゲン及びメトキシから選択される。
【０２２５】
いくつかの実施形態において、R_2は、ハロゲンである。
【０２２６】
いくつかの実施形態において、R_2は、フッ素及び塩素から選択される。
【０２２７】
いくつかの実施形態において、R_2は、フッ素である。
【０２２８】
いくつかの実施形態において、R_3は、非置換又はヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されるフェニル又はヘテロアリールから選択される。
【０２２９】
いくつかの実施形態において、R_3は、置換又は非置換のアリール及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択される。
【０２３０】
いくつかの実施形態において、R_3は、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換のピリジルから選択される。
【０２３１】
いくつかの実施形態において、R_3は、フェニル、フルオロフェニル又はピリジルである。
【０２３２】
いくつかの実施形態において、R_3は、フェニルである。
【０２３３】
いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含む。
【０２３４】
いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及び置換又は非置換のアルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含む。
【０２３５】
いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原

子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ３アルキルから選択される。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ３アルキルから選択される。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択される。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、R_4及びR_5は、いずれもＨである。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール、置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択される。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換される－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

R_6は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

R_6は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋

ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_6$は、Ｈ、任意選択でヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ及びＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－から選択される１、２又は３つの置換基により置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される３～８員シクロヒドロカルビル、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員ヘテロシクリル、及び、それぞれ任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１２員架橋シクリル、６～１２員スピロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルから選択される。

【０２４４】

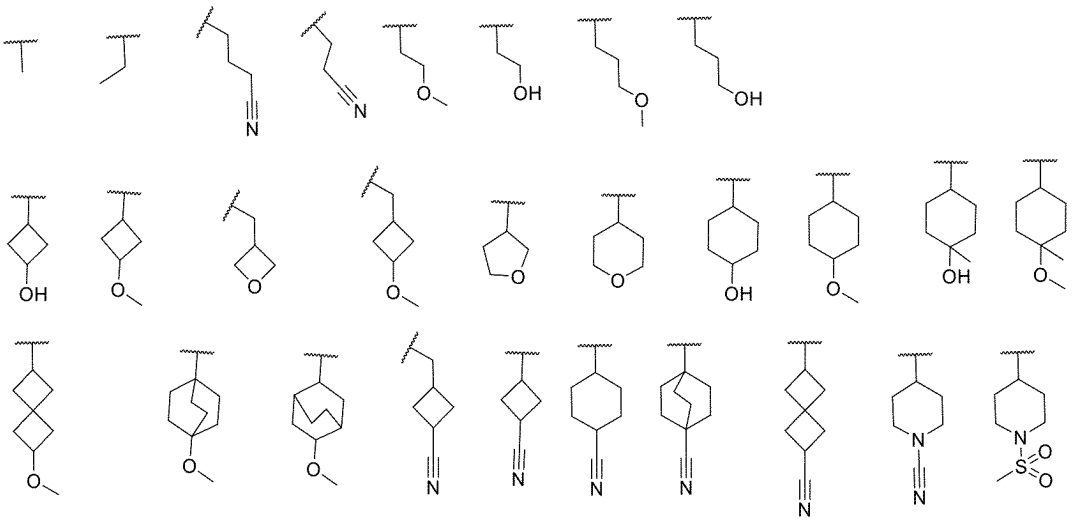
いくつかの実施形態において、Ｒ$_6$は、－Ｌ－Ｗ－Ｚであり、ここで、Ｌは、結合又は置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルであり、Ｗは、結合、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール、置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、Ｚは、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＨ$_2$、シアノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｏ－３～８員シクロヒドロカルビル又は－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルであり、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ又はＣ１～Ｃ４アルキルである。

【０２４５】

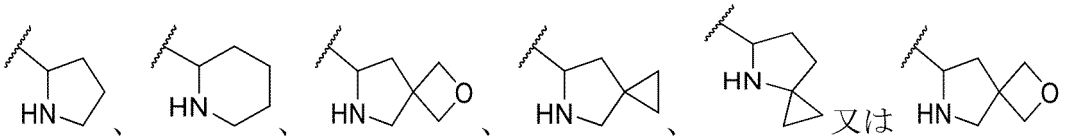
いくつかの実施形態において、前記－Ｌ－Ｗ－Ｚは、

【０２４６】

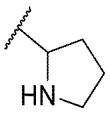
【化３４】



【０２４７】
から選択され、ここで、波線は結合の連結位置を表す。
【０２４８】
いくつかの実施形態において、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成する。
【０２４９】
いくつかの実施形態において、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、
【０２５０】
【化３５】



【０２５１】
であり、ここで、波線は結合の連結位置を表す。
【０２５２】
いくつかの実施形態において、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される
【０２５３】
【化３６】



【０２５４】
を形成する。
【０２５５】
いくつかの実施形態において、R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ４アルケニル及び置換又は非置換のＣ２～Ｃ４アルキニルから選択される。
【０２５６】
いくつかの実施形態において、R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ３アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ３ハロアルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ３アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ４アルケニル及び置換又は非置換のＣ２～Ｃ４アルキニルから選択される。
【０２５７】
いくつかの実施形態において、R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択される。
【０２５８】
いくつかの実施形態において、R_7及びR_8は、それぞれ独立してフッ素及び塩素から選択される。
【０２５９】

いくつかの実施形態において、R_7は、塩素であり、R_8は、フッ素である。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択される。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択される。

【０２６２】

いくつかの実施形態において、R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択される。

【０２６３】

いくつかの実施形態において、R_9は、Ｈである。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２６５】

いくつかの実施形態において、R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ３アルキルから選択される。

【０２６６】

いくつかの実施形態において、R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択される。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、R_{10}は、Ｈである。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ３アルコキシから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、独立してＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（CH_3）から選択される。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、R_{11}は、Ｈである。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、環形成に関与しないR_{12}が存在する場合、それは、それぞれ独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、環形成に関与しないR_{12}が存在する場合、それは、それぞれ独立してＨ、アセチル、プロピオニル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～６員ヘテロシクリル、３～５員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、環形成に関与しないR_{13}が存在する場合、それは、それぞれ独立してH、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、或いは同じ炭素原子上の２つのR_{13}は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、環形成に関与しないR_{13}が存在する場合、それは、それぞれ独立してH、フッ素、塩素、Ｃ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～４員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－から選択される。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２７６】

いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH、メチル及びエチルから選択される。

【０２７７】

いくつかの実施形態において、R_aは、H、メチル及びエチルから選択される。

【０２７８】

いくつかの実施形態において、R_{14}は、H、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルである。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、R_{14}は、H又はメチルである。

【０２８０】

いくつかの実施形態において、R_{14}は、Hである。

【０２８１】

いくつかの実施形態において、R_{15}は、H、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２８２】

いくつかの実施形態において、R_{15}は、H、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２８３】

いくつかの実施形態において、R_{16}は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される。

【０２８４】

いくつかの実施形態において、R_{16}は、H、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ及びアセチルから選択される。

【０２８５】

いくつかの実施形態において、R_{16}は、H、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０２８６】

いくつかの実施形態において、R_{16}は、H、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシ及びアセチルから選択される。

【０２８７】

いくつかの実施形態において、R_{16}は、H、ヒドロキシ又はメチルである。

【０２８８】

いくつかの実施形態において、R_{16}は、Hである。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、nは、０、１、２、３又は４である。

【０２９０】

いくつかの実施形態において、nは、０、１又は２である。

【０２９１】

いくつかの実施形態において、nは、０又は１である。

【０２９２】

いくつかの実施形態において、X_1は、Oである。

【０２９３】

いくつかの実施形態において、X_1は、ＮＨである。

【０２９４】

いくつかの実施形態において、X_1は、Ｎ（CH_3）である。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、X_2は、Ｃである。

【０２９６】

いくつかの実施形態において、X_2は、Ｎである。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、X_3は、Ｃである。

【０２９８】

いくつかの実施形態において、X_3は、Ｎである。

【０２９９】

いくつかの実施形態において、Y_5は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）、－OCH_2－、－Ｎ（R_{12}）CH_2－、－CH_2CH_2－又はＮ（R_{12}）から選択される。

【０３００】

いくつかの実施形態において、Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－OCH_2－、－$NHCH_2$－、－Ｎ（CH_3）CH_2－及び－CH_2CH_2－から選択される。

【０３０１】

いくつかの実施形態において、Y_5は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択される。

【０３０２】

いくつかの実施形態において、Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択される。

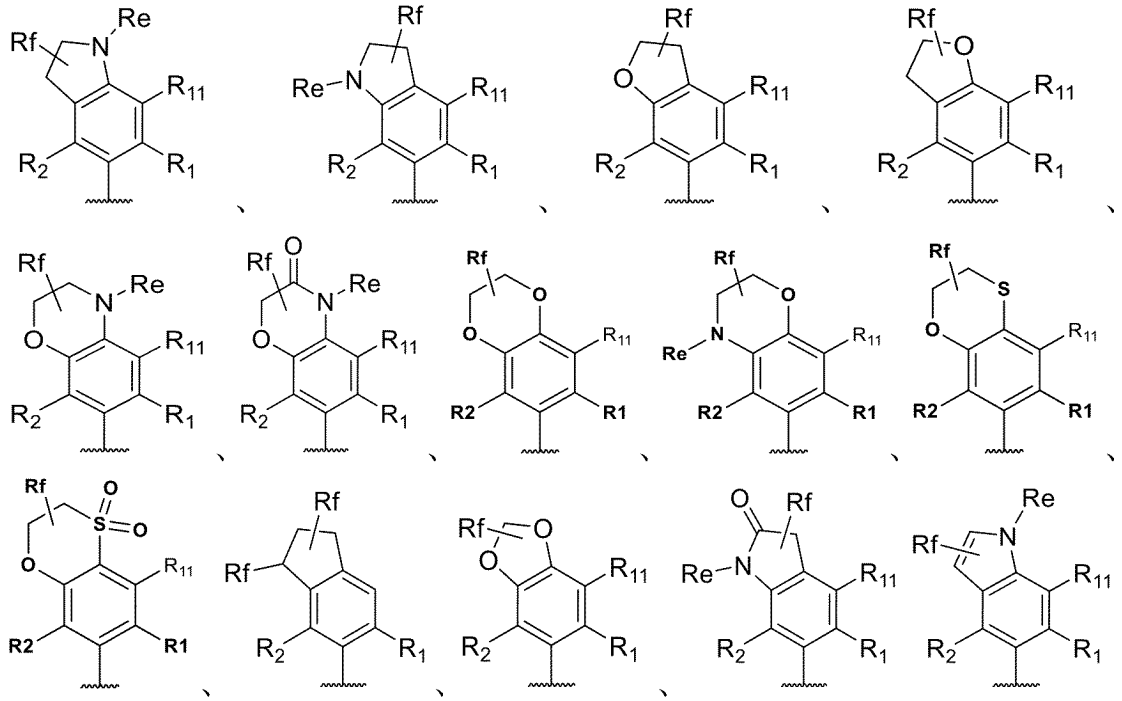
【０３０３】

いくつかの実施形態において、Y_5は、結合、Ｏ、CH_2、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－及び－ＣＨ（CH_3）－から選択される。

【０３０４】

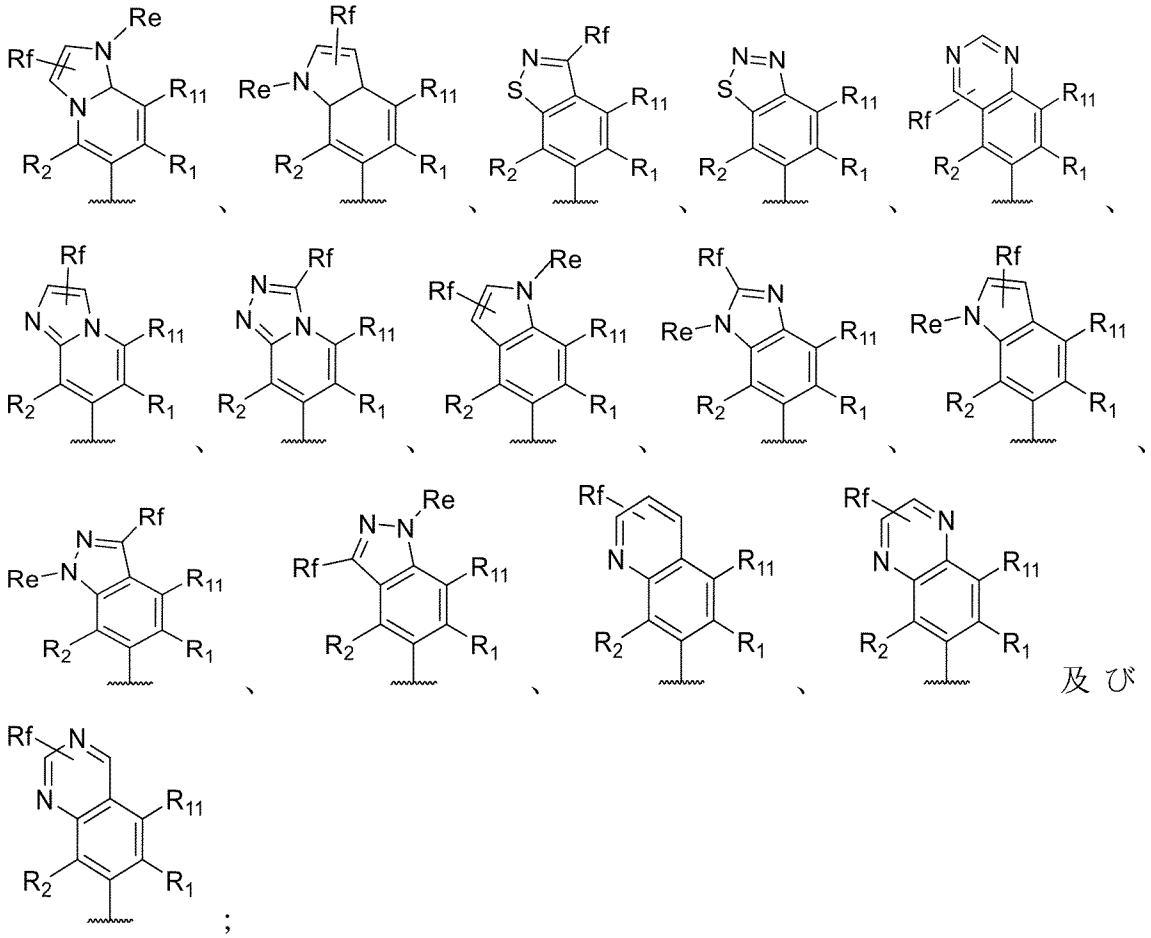
いくつかの実施形態において、Y_5は、Ｏである。
【０３０５】
いくつかの実施形態において、Y_5は、ＣＨ又はCH_2である。
【０３０６】
いくつかの実施形態において、Y_5は、ＮＨ又はＮである。
【０３０７】
いくつかの実施形態において、Y_6は、Ｏ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、Ｓ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）、$-OCH_2-$、－Ｎ（R_{12}）CH_2-、$-CH_2CH_2-$及びＮ（R_{12}）から選択される。
【０３０８】
いくつかの実施形態において、Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、Ｎ、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、CH_2、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、－Ｎ（C_2H_4OH）－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）CH_3）－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）C_2H_5）－、$-OCH_2-$、$-NHCH_2-$、－Ｎ（CH_3）CH_2-及び$-CH_2CH_2-$から選択される。
【０３０９】
いくつかの実施形態において、Y_6は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択される。
【０３１０】
いくつかの実施形態において、Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択される。
【０３１１】
いくつかの実施形態において、Y_1及びY_4は、独立して結合、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、ＣＨ、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、且つ、Y_1及びY_4は、同時に結合又はＯではない。
【０３１２】
いくつかの実施形態において、Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択される。
【０３１３】
いくつかの実施形態において、Y_1は、Ｏ又はCH_2から選択される。
【０３１４】
いくつかの実施形態において、
Y_1は、結合、Ｏ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、
Y_4は、結合、Ｏ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、
且つ、Y_1及びY_4は、同時に結合又はＯではない。
【０３１５】
いくつかの実施形態において、
Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、
Y_4は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、
且つ、Y_1及びY_4は、同時に結合又はＯではない。
【０３１６】
いくつかの実施形態において、
Y_5は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、
Y_6は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、
Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、
Y_4は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択

され、
　且つ、Y_1及びY_4は、同時に結合又はＯではない。
【０３１７】
　いくつかの実施形態において、
　Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（CH_3）－、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、
　Y_5は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、
　且つ、Y_1及びY_5は、同時にＯではない。
【０３１８】
　いくつかの実施形態において、環Ｂは、任意選択で１つ又は複数の環形成に関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換される以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換されてもよい。
【０３１９】
　いくつかの実施形態において、環Ｂは、任意選択で１つ又は複数の環形成に関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換される以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ３アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ３アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される。
【０３２０】
　いくつかの実施形態において、前記環Ａと環Ｂ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成する。
【０３２１】
【化３７－１】



【０３２２】

【化３７－２】



【０３２３】

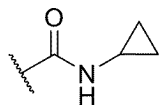
ここで、R_1は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。

【０３２４】

いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3及び

【０３２５】

【化３８】



【０３２６】

であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{11}は、Ｈであり、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオ

ロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、Ｒ$_f$は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＨ$_2$、メトキシ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される。

【０３２７】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$であり、Ｒ$_2$は、Ｈ又はＦであり、Ｒ$_{11}$は、Ｈであり、Ｒ$_e$は、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、Ｒ$_f$は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＨ$_2$、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される。

【０３２８】

いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$であり、Ｒ$_2$は、Ｆであり、Ｒ$_{11}$は、Ｈであり、Ｒ$_e$は、Ｈ、メチル、シクロプロピル及びアセチルから選択され、Ｒ$_f$は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、メトキシ及びメチルから選択される。

【０３２９】

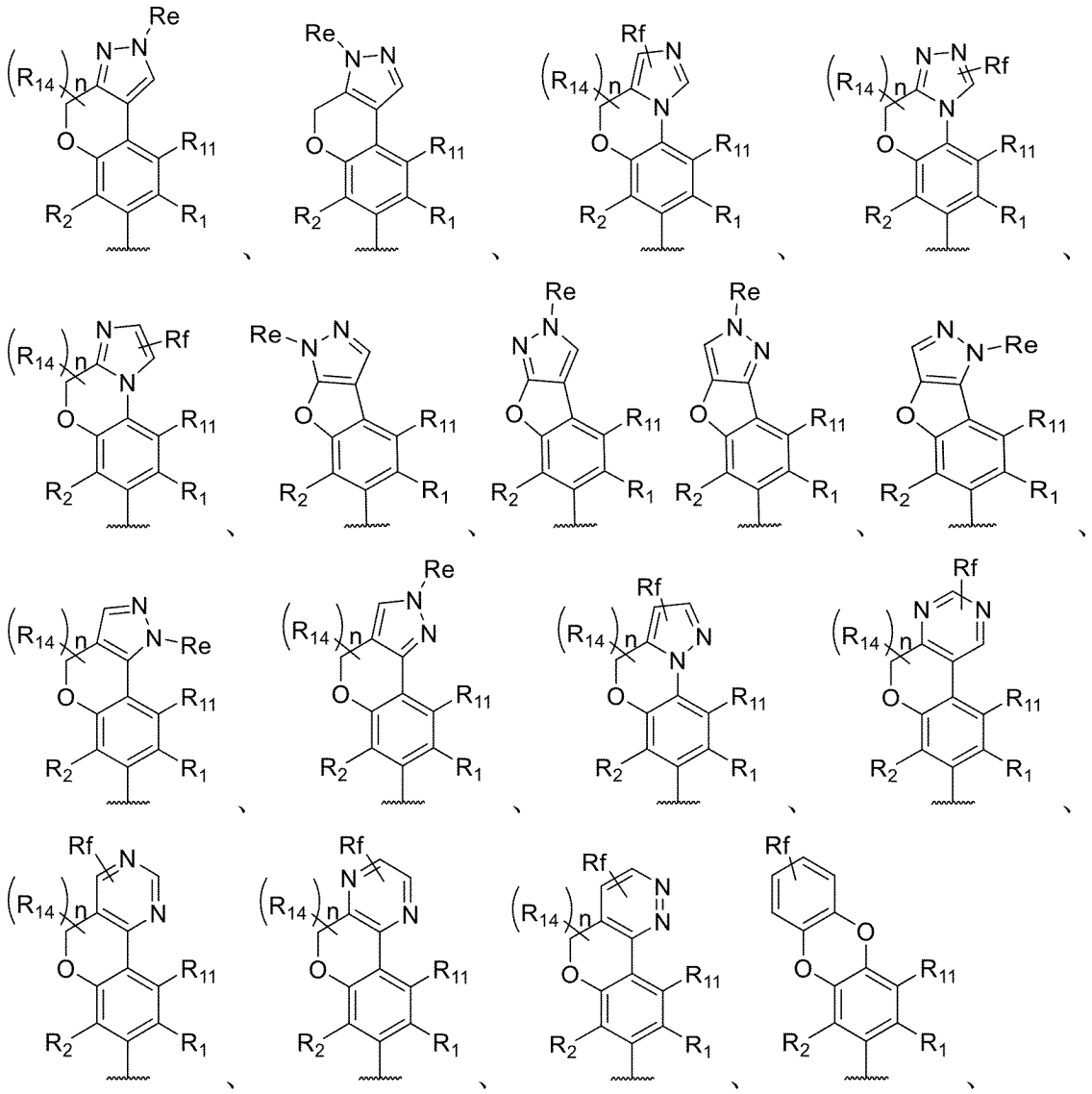
いくつかの実施形態において、Ｒ$_1$は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$であり、Ｒ$_2$は、Ｆであり、Ｒ$_{11}$は、Ｈであり、Ｒ$_e$は、Ｈ、メチル、シクロプロピル及びアセチルから選択され、Ｒ$_f$は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＨ$_2$、メトキシ及びメチルから選択される。

【０３３０】

いくつかの実施形態において、前記環Ａと環Ｂ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成し、

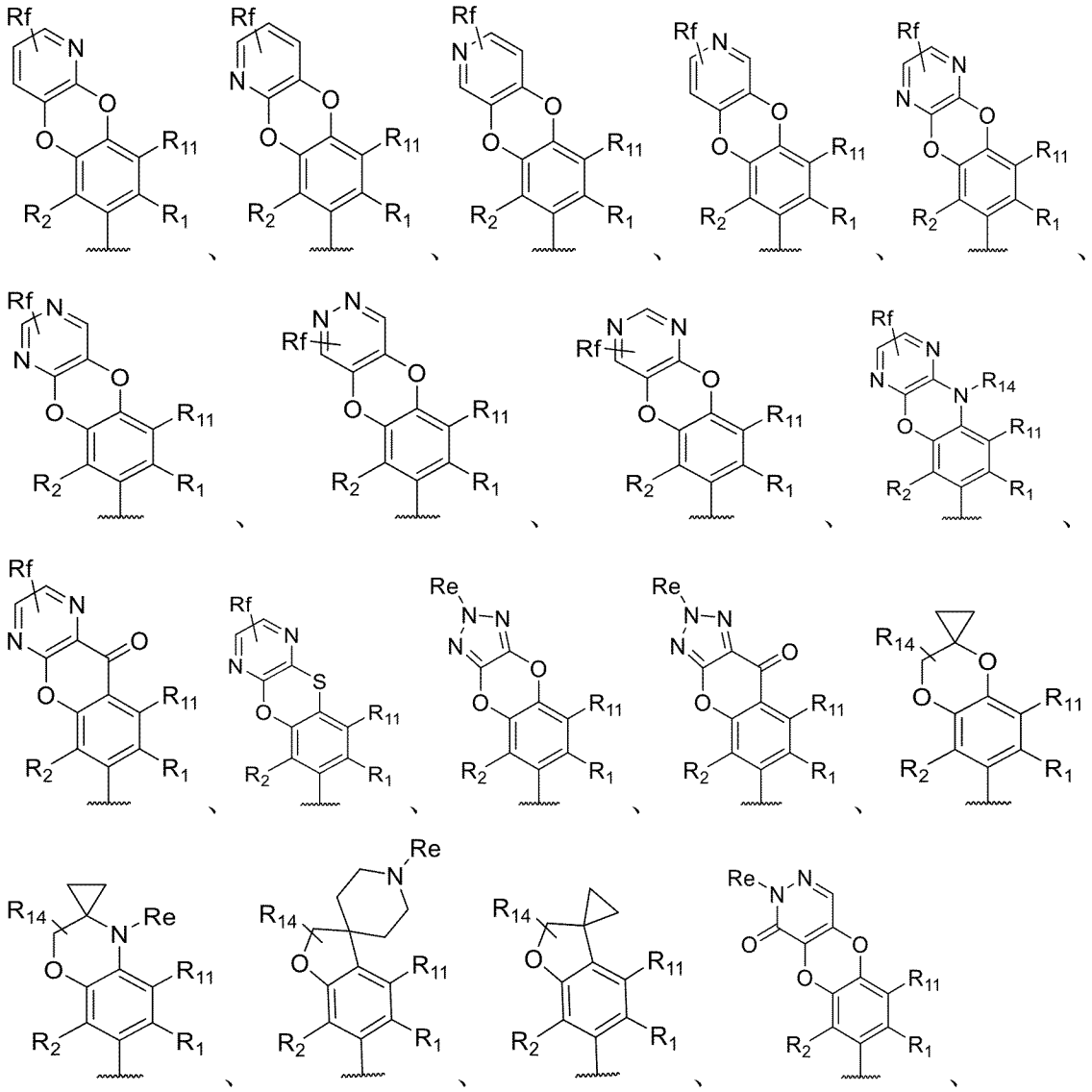
【０３３１】

【化３９－１】



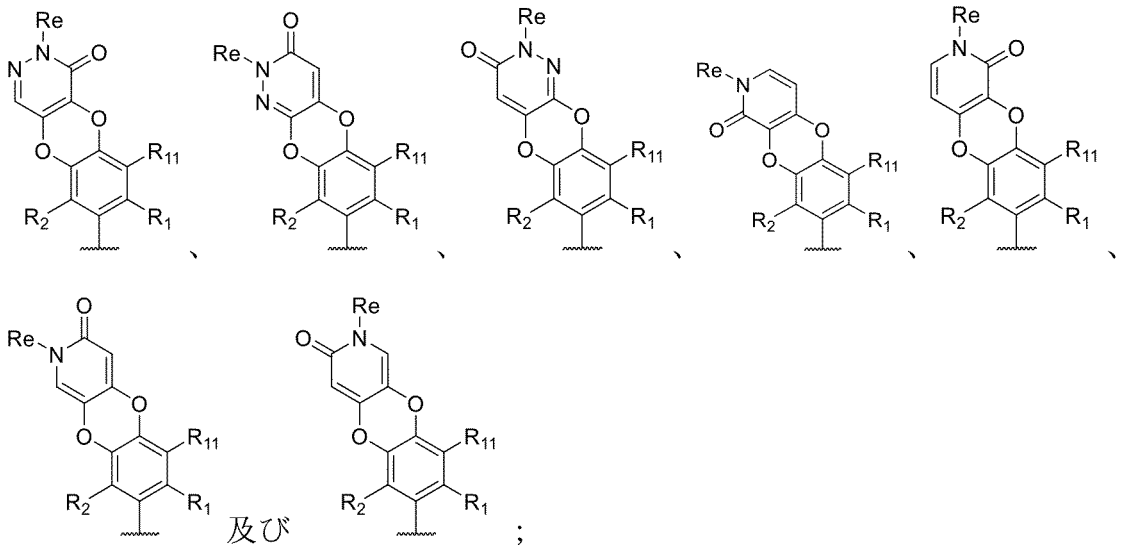
【０３３２】

【化３９－２】



【０３３３】

【化３９－３】



及び

;

【０３３４】

ここで、R_1は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_{14}は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。

【０３３５】

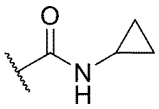
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。

【０３３６】

いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$及び

【０３３７】

【化４０】



【０３３８】

であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{11}は、Ｈであり、R_{14}は、Ｈ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、重水素化メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－CH_2CH_2OH、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－NH_2、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される。

【０３３９】

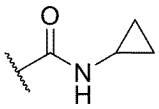
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2又は－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{11}は、Ｈであり、R_{14}は、Ｈ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、－CH_2CH_2OH、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－NH_2、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される。

【０３４０】

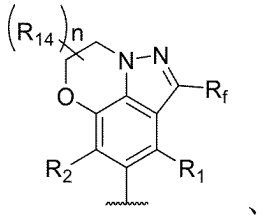
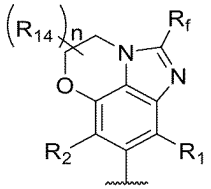
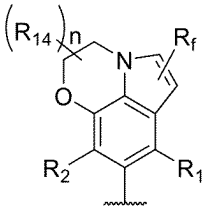
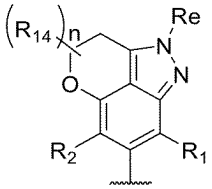
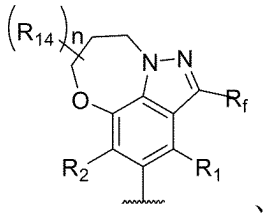
いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$及び

【０３４１】

【化４１】

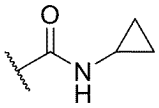


【０３４２】
であり、Ｒ２は、Ｆであり、Ｒ１１は、Ｈであり、Ｒ１４は、Ｈであり、Ｒ１６は、Ｈであり、Ｒｅは、Ｈ、メチル、重水素化メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、シクロプロピル及びアセチルから選択され、Ｒｆは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＨ２、－ＣＨ２ＯＨ、メトキシ及びメチルから選択される。
【０３４３】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３であり、Ｒ２は、Ｆであり、Ｒ１１は、Ｈであり、Ｒ１４は、Ｈであり、Ｒ１６は、Ｈであり、Ｒｅは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル及びアセチルから選択され、Ｒｆは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＨ２、メトキシ及びメチルから選択される。
【０３４４】
いくつかの実施形態において、前記環Ａと環Ｂ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成し、
【０３４５】
【化４２】


、

、

、

及び

、

【０３４６】
ここで、Ｒ１は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、Ｒ２は、Ｈ又はハロゲンであり、Ｒ１４は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、Ｒｅは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、Ｒｆは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。
【０３４７】
いくつかの実施形態において、Ｒ１は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ３及び
【０３４８】

【化４３】



【０３４９】
であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{14}は、Ｈ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_eは、Ｈ、メチル、重水素化メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－CH_2CH_2OH、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－NH_2、メトキシ、メチル、エチル、－CH_2OH、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される。
【０３５０】
いくつかの実施形態において、R_1は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）NH_2又は－Ｃ（Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{14}は、Ｈ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_eは、Ｈ、メチル、シクロプロピル、シクロブチル、－CH_2CH_2OH、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－NH_2、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される。
【０３５１】
いくつかの実施形態において、X_2は、Ｃ及びＮから選択され、
X_3は、Ｃ及びＮから選択され、
Y_5及びY_6は、独立してＯ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃｈ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$、Ｃ（R_{13}）、－OCH_2－、－Ｎ（R_{12}）CH_2－、－CH_2CH_2－及びＮ（R_{12}）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、
Y_1は、結合、Ｏ、Ｎ、Ｃｈ、CH_2、ＮＨ、Ｃｈ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、
Y_4は、結合、Ｏ、Ｎ、Ｃｈ、CH_2、ＮＨ、Ｃｈ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、
環Ｂは、任意選択で１つ又は複数の環形成に関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換される以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換されてもよく、
R_1は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、
R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、
R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、
或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水

素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

環形成に関与しない各R_{12}は、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

環形成に関与しない各R_{13}は、独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、或いは同じ炭素原子上の２つのR_{13}は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０３５２】

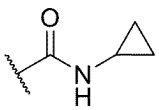
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は更に、それぞれ独立してＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。

【０３５３】

いくつかの実施形態において、R_1は、

【０３５４】

【化４４】



【０３５５】

である。

【０３５６】

いくつかの実施形態において、X_2は、Ｃ及びＮから選択され、

X_3は、Ｃ及びＮから選択され、

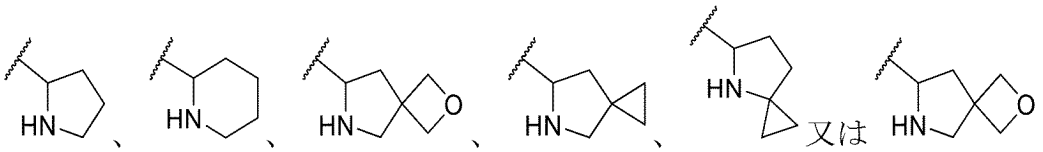
Y_5は、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、

Y_6は、Ｏ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｎ、CH_2、ＣＨ、－Ｃ（Ｏ）－、ＮＨ及び－Ｎ（CH_3）－から選択され、

Ｙ$_1$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、ＣＨ$_2$及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され、
Ｙ$_4$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、ＣＨ$_2$及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され、
環Ｂ上のＨは更に、任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換されてもよく、
Ｒ$_1$は、シアノ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$から選択され、
Ｒ$_2$は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ$_3$は、フェニルであり、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＳ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル－、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される１、２又は３つの置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～８員シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ$_6$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１、２又は３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
Ｒ$_6$は、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、その置換基は、１、２又は３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｓ（Ｏ）－ＮＨ$_2$及び－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【０３５７】

【化４５】



【０３５８】

であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

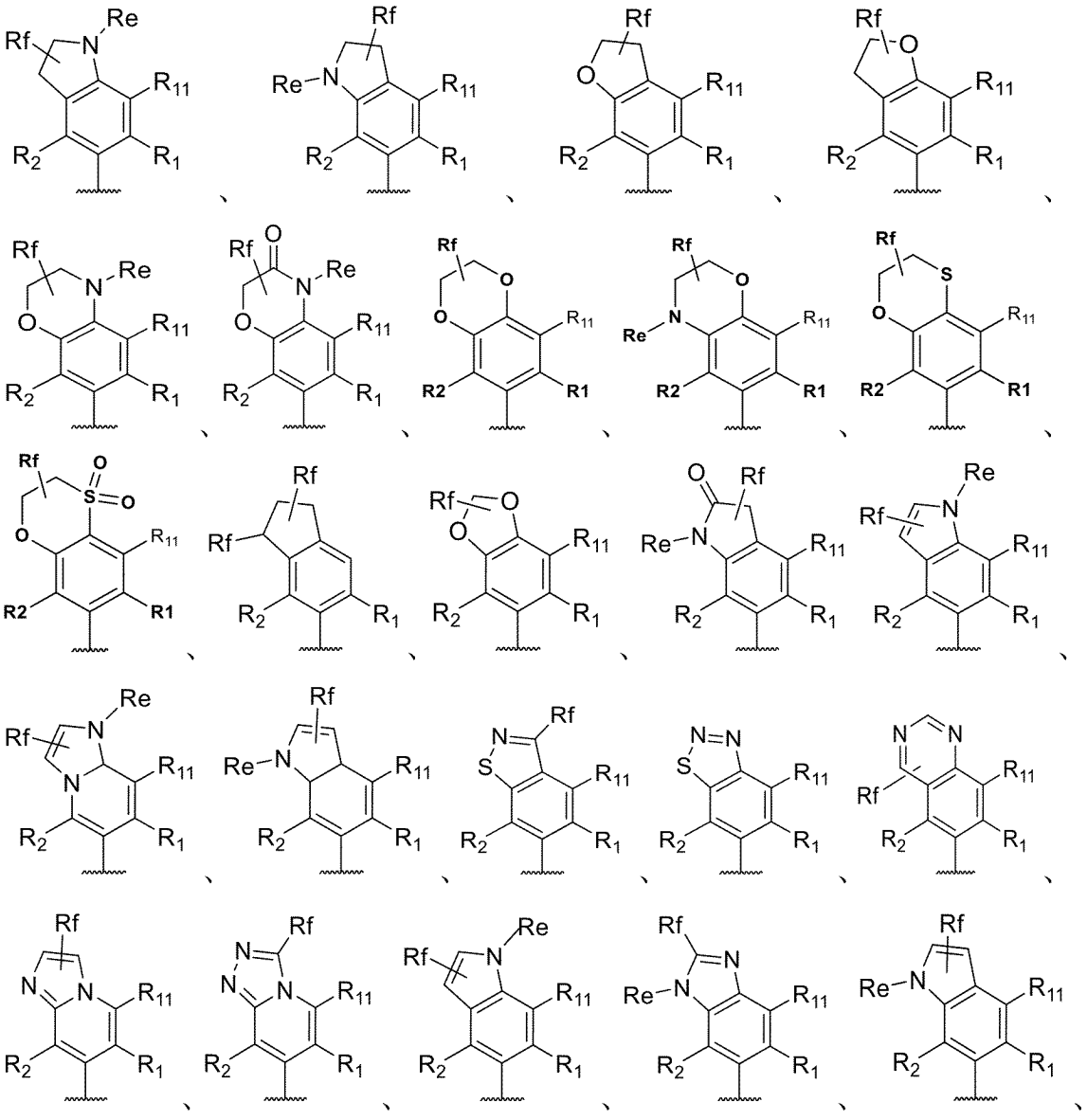
R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択され、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＨ（CH_3）から選択される。

【０３５９】

いくつかの実施形態において、環Ａと環Ｂ及びその環置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成し、

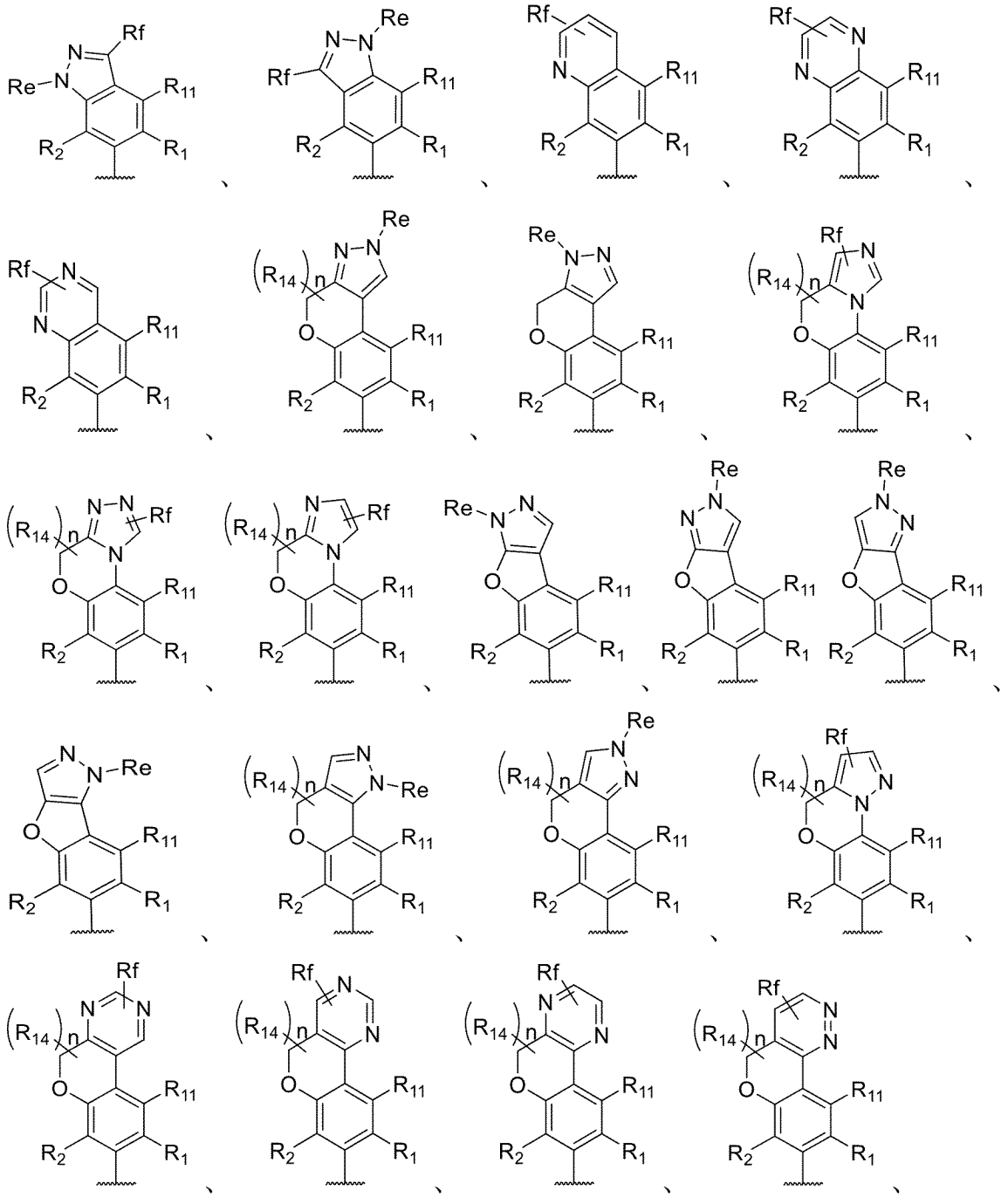
【０３６０】

【化４６－１】



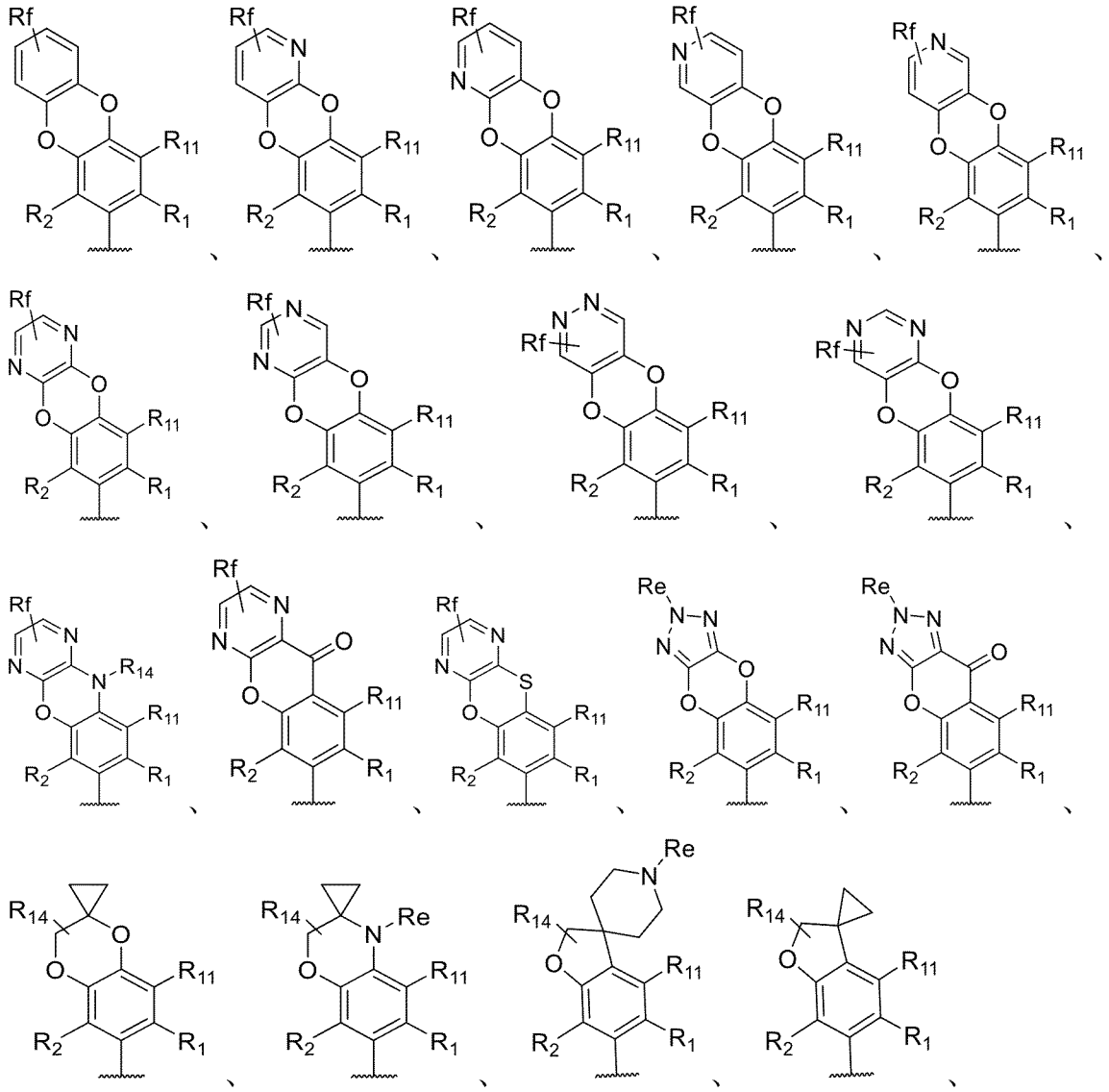
【０３６１】

【化４６－２】



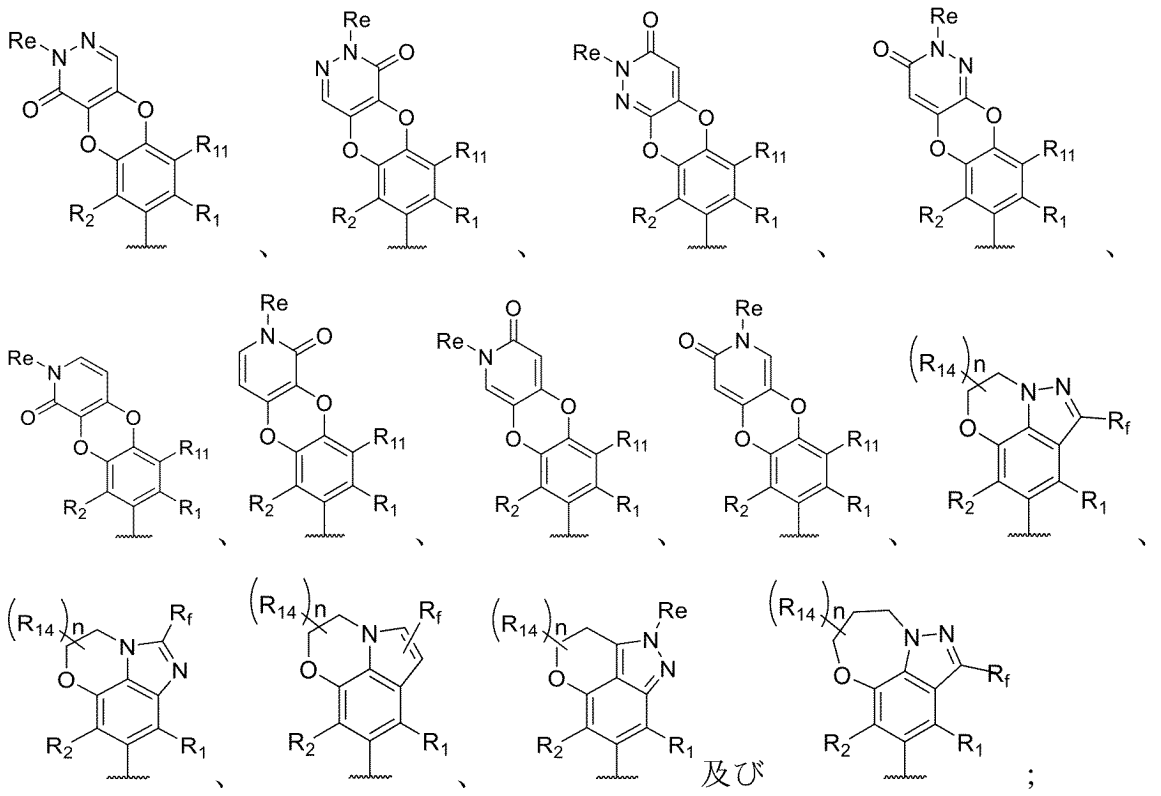
【０３６２】

【化４６－３】



【０３６３】

【化４６－４】



【０３６４】

ここで、R_1は、シアノ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、X_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_{14}は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＣ１～Ｃ４アシルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示し、

X_1は、Ｏであり、

R_3は、非置換又はヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換されるフェニルから選択され、

R_4は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_5は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

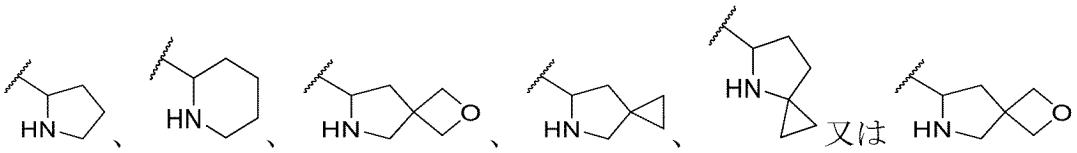
R_6は、Ｈ、任意選択でヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択される１、２又は３つの置換基により置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される３～８員シクロヒドロカルビル、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１

～Ｃ４アルコキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、及び、それぞれ任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される、６～１２員架橋シクリル、６～１２員スピロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に任意選択でＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１、２又は３つの置換基により置換される下記の基を形成し、

【０３６５】

【化４７】



【０３６６】

であり、ここで、波線は、結合の連結位置を表し、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択される。

【０３６７】

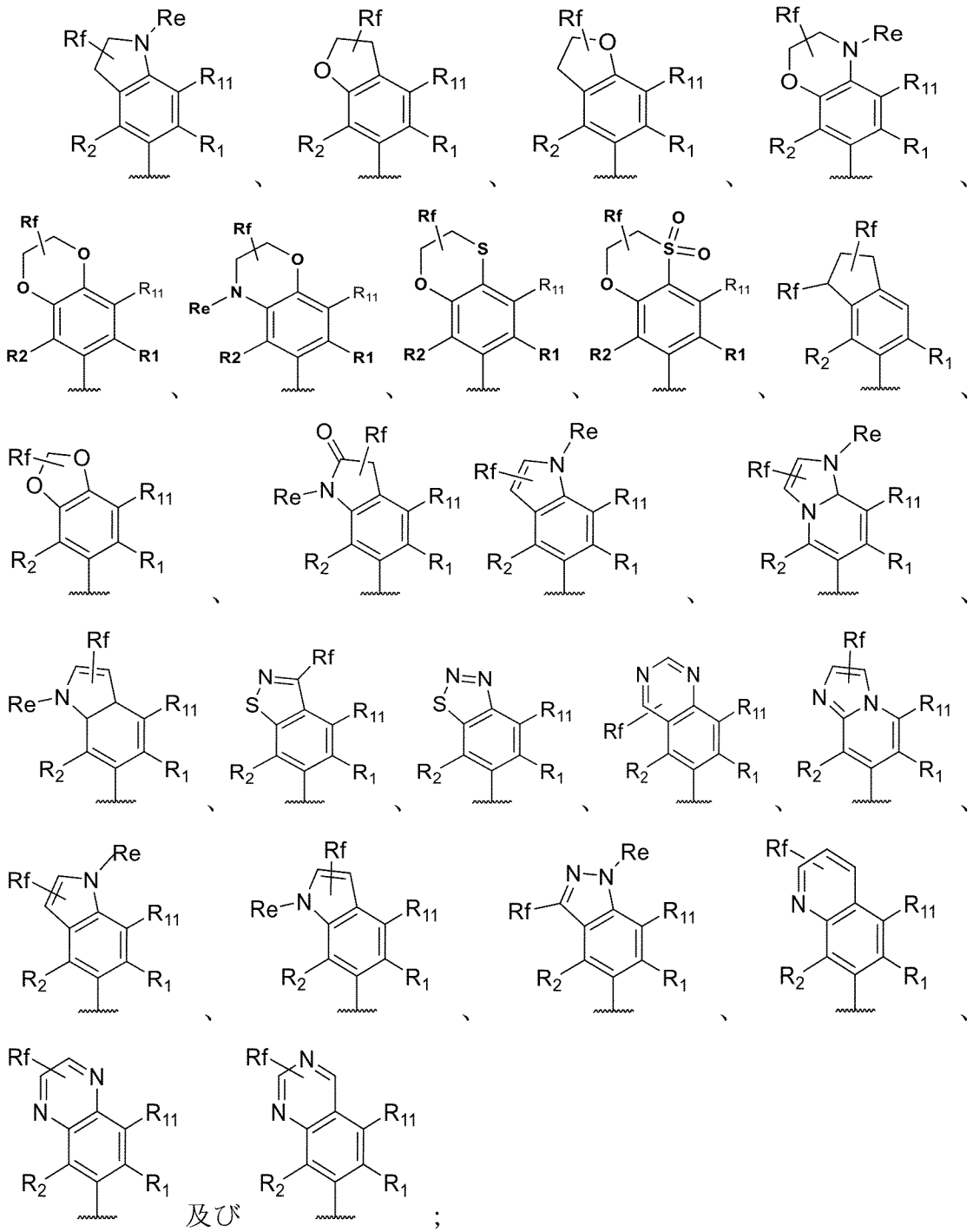
いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルから選択される。

【０３６８】

いくつかの実施形態において、環Ａと環Ｂ及びその環置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成し、

【０３６９】

【化４８】



【０３７０】

ここで、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2(CH_3)OH$、－$CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、－ＯＣＦ$_3$、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2OCH_3$、Ｃ１～Ｃ６アルキル及び３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してシクロプロピルであ

る。

【０３７１】

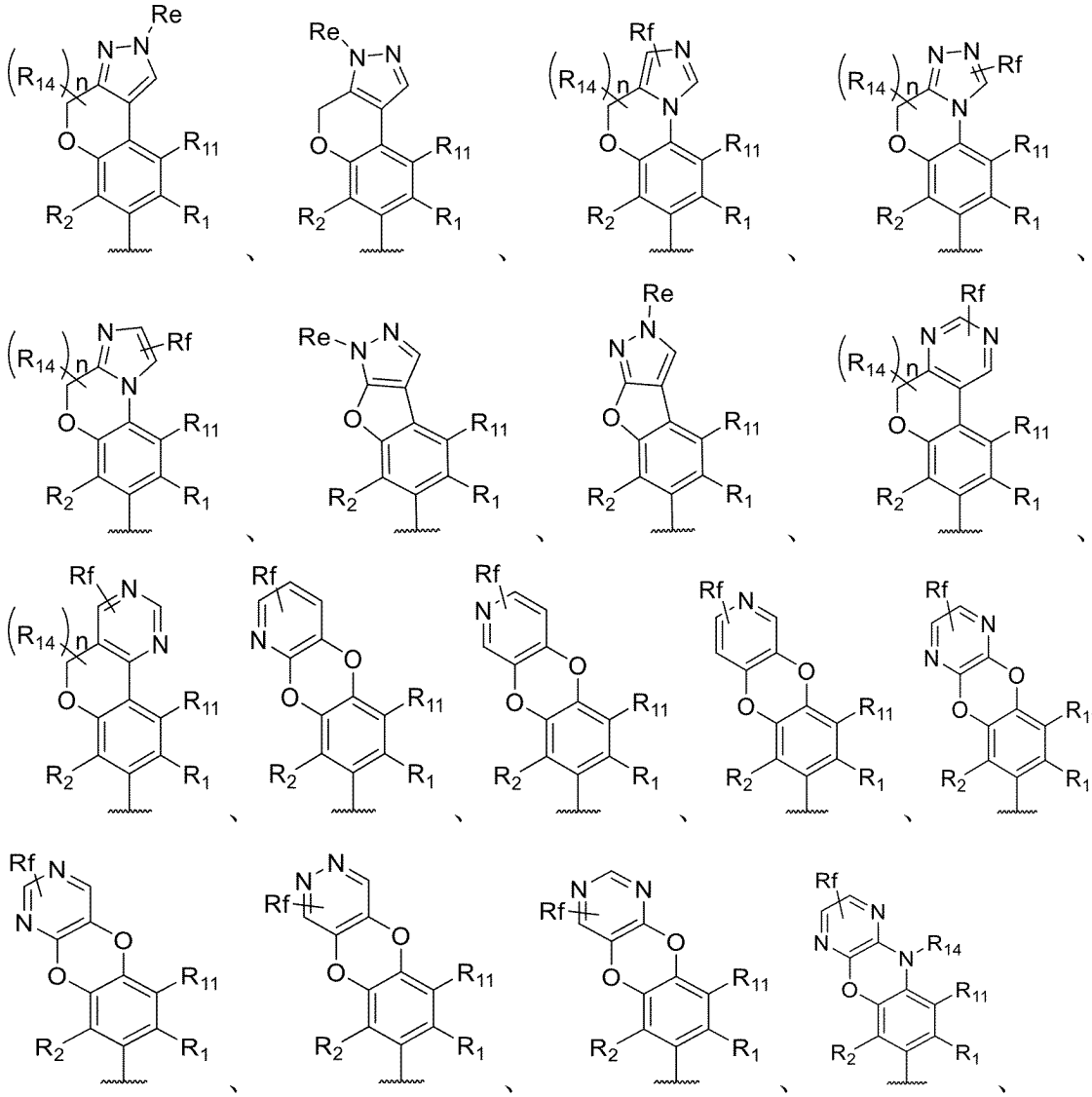
いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル及び３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択される。

【０３７２】

いくつかの実施形態において、環Ａと環Ｂ及びその環置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成し、

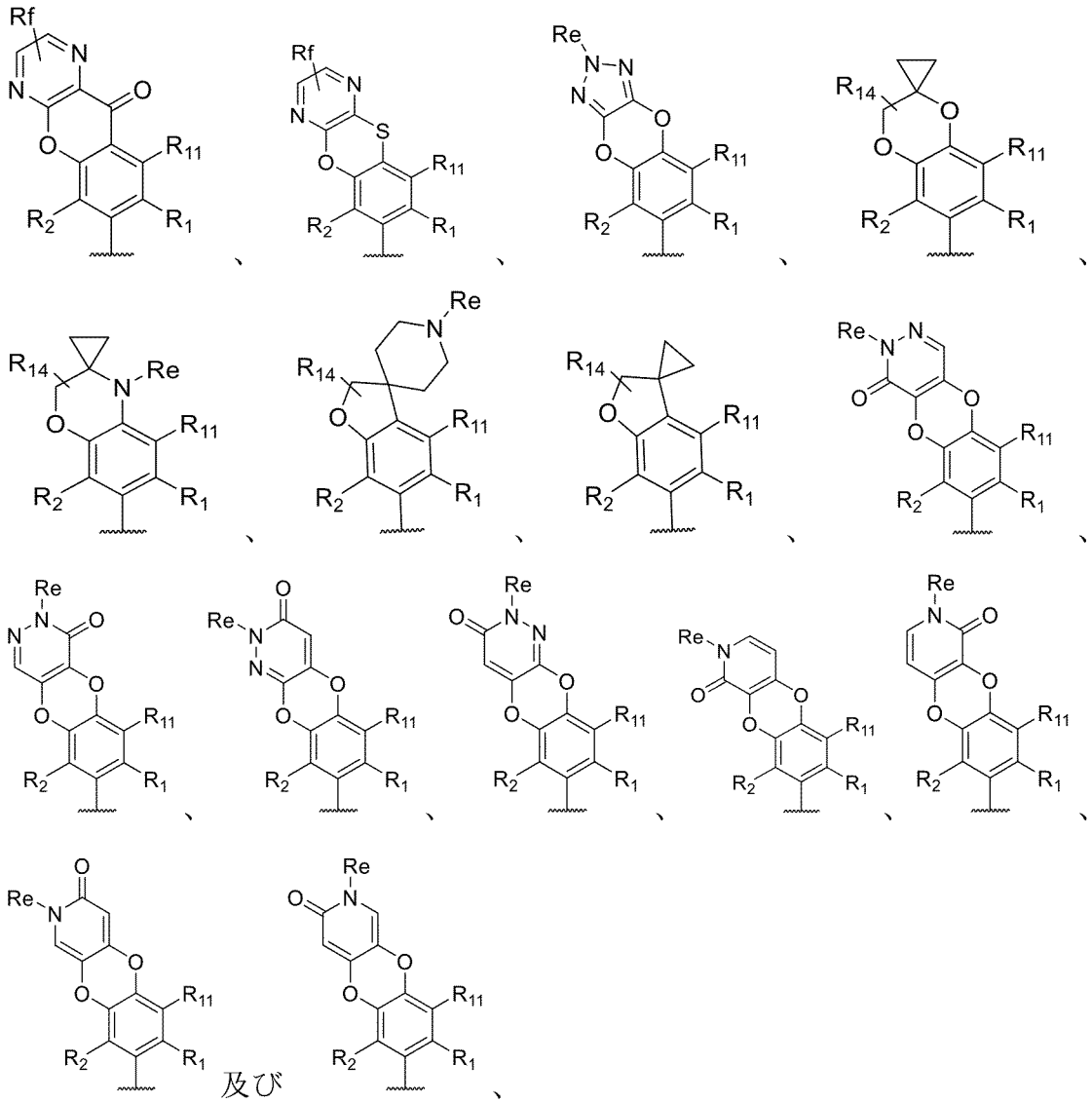
【０３７３】

【化４９－１】



【０３７４】

【化４９－２】



【０３７５】

ここで、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_{14}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ及びメチルから選択され、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、－C_2HOＨ、Ｃ１～Ｃ６アルキル及び３～６員シクロヒドロカルビルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。いくつかの実施形態において、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してシクロプロピルである。

【０３７６】

いくつかの実施形態において、R_1は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_{14}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ及びメチルから選択され、R_eは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル及び３～６員シクロヒドロカルビルから

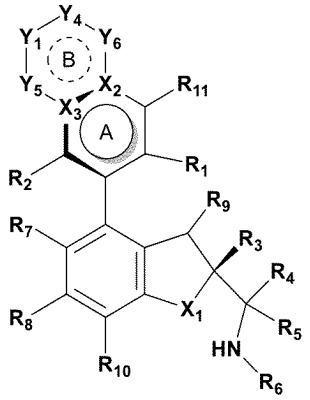
選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択される。

【０３７７】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０３７８】

【化５０】



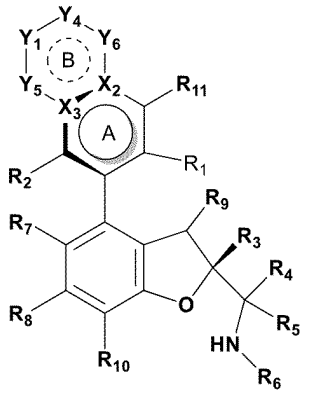
ＸＩ

【０３７９】

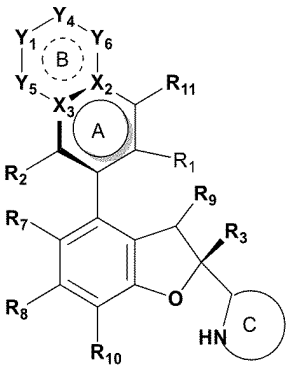
いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０３８０】

【化５１】



ＸＩａ



ＸＩｂ

【０３８１】

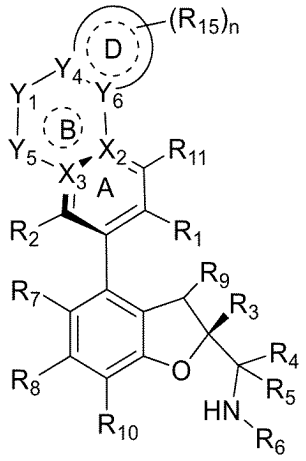
式において、環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。

【０３８２】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０３８３】

【化５２】



ＸＩＩａ

【０３８４】

式において、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

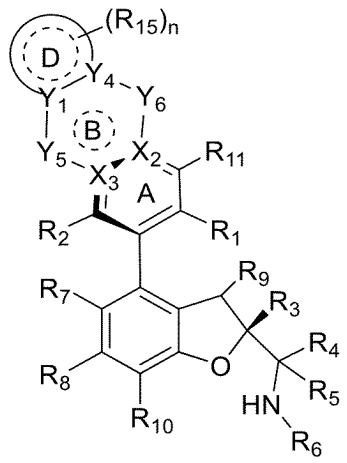
ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０３８５】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０３８６】

【化５３】



ＸＩＩｂ

【０３８７】

式において、

Y_1は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

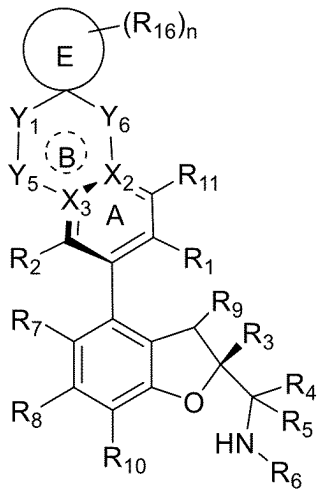
ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０３８８】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０３８９】

【化５４】



ＸＩＩｃ

【０３９０】

式において、

環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

R_{16}は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

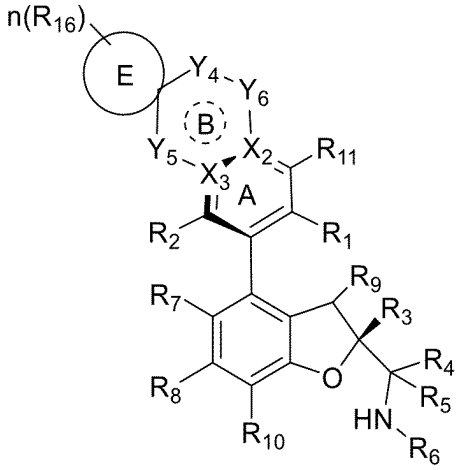
ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０３９１】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０３９２】

【化５５】



ＸＩＩｄ

【０３９３】

式において、

環Ｅは、３～８員シクロヒドロカルビル又は４～９員ヘテロシクリルであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリルは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

Ｒ１６は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

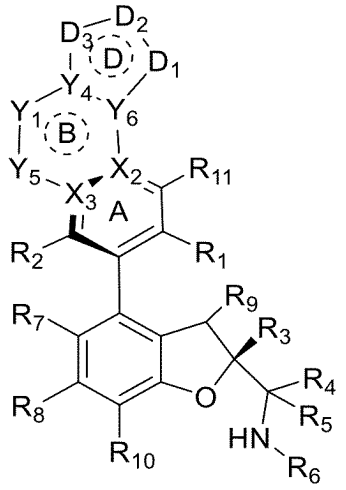
ｎは、０、１、２、３又は４である。

【０３９４】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０３９５】

【化５６】



ＸＩＩＩａ

【０３９６】

式において、

Ｙ４は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Ｙ６は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

Ｄ１は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、ＣＲｆ及びＣＲｆＲｇから選択され、

Ｄ２は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ、（ＣＲｆＲｇ）ｐ、Ｃ（Ｏ）－ＮＲｅ、Ｎ－ＮＲｅ、ＣＲｆ－ＮＲｅ、

【０３９７】

【化５７】

N=N 及び N=C(Rf)

【０３９８】

から選択され、

Ｄ３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ及び（ＣＲｆＲｇ）ｐから選択され、

条件はＤ１及びＤ２、Ｄ１及びＤ３は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）２－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、

各Ｒｅは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又

は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各Ｒ$_g$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは同じ炭素原子上のＲ$_f$及びＲ$_g$は、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

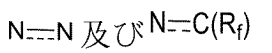
各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。

【０３９９】

いくつかの実施形態において、Ｄ$_2$は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、（ＣＲ$_f$）$_p$、（ＣＲ$_f$Ｒ$_g$）$_p$、

【０４００】

【化５８】



及び

【０４０１】

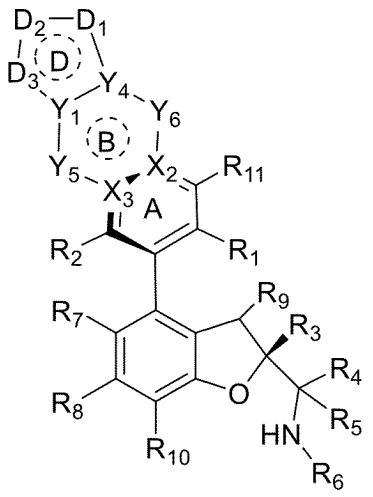
から選択される。

【０４０２】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０４０３】

【化５９】



ＸＩＩＩｂ

【０４０４】

式において、

Y_1は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、

D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、Ｃ（Ｏ）－NR_e、Ｎ－NR_e、CR_f－NR_e、

【０４０５】

【化６０】

N=N 及び $N{=}C(R_f)$

【０４０６】

から選択され、

D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、

条件はD_1及びD_2、D_1及びD_3は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－$S(O)_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、

各R_eは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－$S(O)_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－$S(O)_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各R_fは、毎回現れるたびに独立してH、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

各R_gは、毎回現れるたびに独立してH、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してH及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは同じ炭素原子上のR_f及びR_gは、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

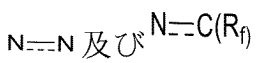
各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２である。

【０４０７】

いくつかの実施形態において、D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、

【０４０８】

【化６１】



【０４０９】

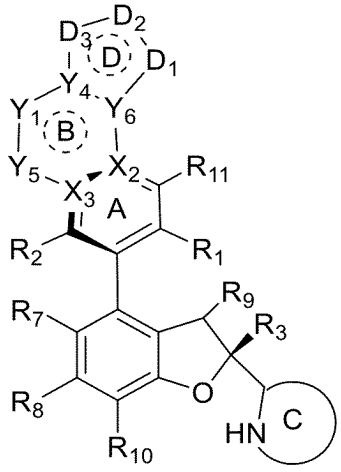
から選択される。

【０４１０】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０４１１】

【化６２】



ＸＩＶａ

【０４１２】
式において、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、
D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、Ｃ（Ｏ）－NR_e、Ｎ－NR_e、CR_f－NR_e、
【０４１３】
【化６３】
$N{=}N$ 及び $N{=}C(R_f)$

【０４１４】
から選択され、
D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
条件はD_1及びD_2、D_1及びD_3は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
各R_eは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各R_fは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各R_gは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカル

ビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは同じ炭素原子上のR_f及びR_gは、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２であり、

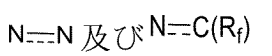
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。

【０４１５】

いくつかの実施形態において、式ＸＩＶａの中で、D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、

【０４１６】

【化６４】



及び

【０４１７】

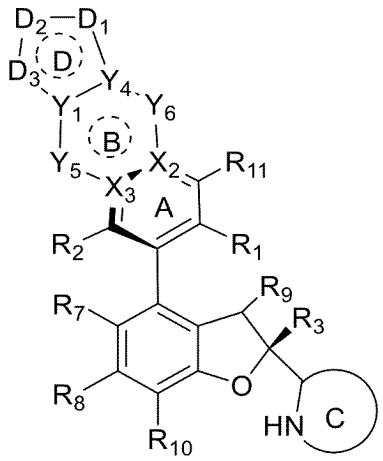
から選択される。

【０４１８】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０４１９】

【化６５】



ＸＩＶｂ

【０４２０】

式において、

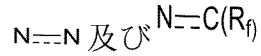
Y_1は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

Y_4は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｄは、３～８員シクロヒドロカルビル、４～９員ヘテロシクリル、６～１０員アリール又は５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、前記４～９員ヘテロシクリル及び５～１０員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、

D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$

、Ｃ（Ｏ）－ＮＲｅ、Ｎ－ＮＲｅ、ＣＲｆ－ＮＲｅ、
【０４２１】
【化６６】


【０４２２】
から選択され、
Ｄ３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ及び（ＣＲｆＲｇ）ｐから選択され、
条件はＤ１及びＤ２、Ｄ１及びＤ３は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）２－ではなく、且つ、原子価結合法を満たすことであり、
各Ｒｅは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各Ｒｆは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各Ｒｇは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
或いは同じ炭素原子上のＲｆ及びＲｇは、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、
各ｐは、独立して１、２、３又は４であり、好ましくは１又は２であり、
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～

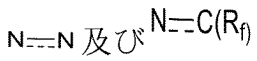
８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。

【０４２３】

いくつかの実施形態において、式ＸＩＶｂの中で、D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、

【０４２４】

【化６７】



及び

【０４２５】

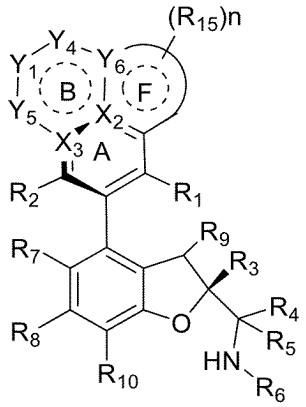
から選択される。

【０４２６】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０４２７】

【化６８】



ＸＩＩｅ

【０４２８】

式において、

X_2は、Ｃであり、

Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、

環Ｆは、５又は６員シクロヒドロカルビル、５又は６員ヘテロシクリル、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロシクリル又は５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、

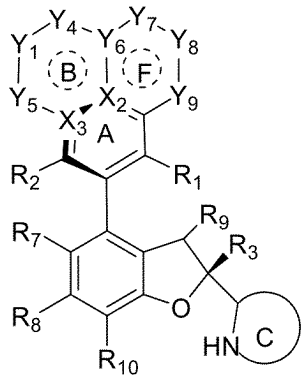
R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、６～１０員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～８員シクロヒドロカルビル、３～８員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

ｎは、０、１、２又は３である。

【０４２９】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０４３０】
【化６９】



ＸＩＶｃ

【０４３１】
式において、
X_2は、Ｃであり、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ及びＮから選択され、
環Ｆは、５又は６員シクロヒドロカルビル、５又は６員ヘテロシクリル、フェニル又は５又は６員ヘテロアリールであり、ここで、前記５又は６員ヘテロシクリル又は５又は６員ヘテロアリールは、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Y_7、Y_8及びY_9は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｎ、NR_e、CR_f及びCR_fR_gから選択され、条件はY_7、Y_8及びY_9の中で最大１つのみが結合であり、Y_7及びY_8、Y_8及びY_9は、同時にＯ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－又は$-S(O)_2-$ではなく、且つ、原子価結合法を満たし、
各R_eは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル$-S(O)_2-$、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル$-S(O)_2-$、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各R_fは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル$-S(O)_2-$、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル$-S(O)_2-$及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
各R_gは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル$-S(O)_2-$、置換又は非置換の３～６員シクロヒ

ドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及びＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、３～６員シクロヒドロカルビル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及び３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－は、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

或いは同じ炭素原子上のR_f及びR_gは、オキソ（＝Ｏ）又はチオ（＝Ｓ）を形成し、

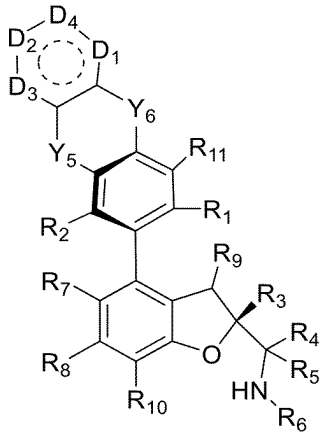
環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルである。

【０４３２】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０４３３】

【化７０】



ＸＶａ

【０４３４】

式において、

D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、CR_fR_g、CR_f及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、CR_fR_g、CR_f及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、CR_fR_g、CR_f及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_4は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、NR_e、CR_fR_g、CR_f及びＣ（＝Ｏ）から選択され、且つ、ここで、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３及びＤ４が位置する環は原子価結合法を満たし、且つ、最大２つのＣ（＝Ｏ）及び３つのＮ原子を含み、

各R_eは、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、各R_fは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ

１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

Ｙ５及びＹ６は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ、ＣＨ（Ｒ１３）、Ｃ（Ｒ１３）２及びＮ（Ｒ１２）から選択され、且つ、Ｙ５及びＹ６は同時に結合ではなく、

Ｒ１は、シアノ及び－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

Ｒ３は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

Ｒ６は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、Ｒ４又はＲ５とＲ６及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～６員ヘテロシクリルを形成し、前記４～６員ヘテロシクリルは、Ｎ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

Ｒ７は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ８は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ９は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

Ｒ１０は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

Ｒ１１は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

各ｐは、独立して１、２、３又は４である。

【０４３５】

いくつかの実施形態において、Ｒｅは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、重水素化メチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３及びアセチルから選択される。

【０４３６】

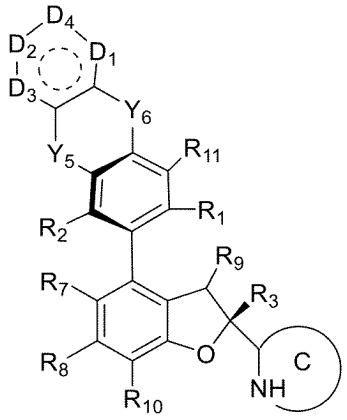
いくつかの実施形態において、ＸＶａの中で、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される。

【０４３７】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

【０４３８】

【化７１】



ＸＶｂ

【０４３９】

式において、

D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、

D_4は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ、ＮＲ$_e$、ＣＲ$_f$Ｒ$_g$、ＣＲ$_f$及びＣ（＝Ｏ）から選択され、且つ、ここで、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３及びＤ４が位置する環は原子価結合法を満たし、また、最大２つのＣ（＝Ｏ）及び３つのＮ原子を含み、

各Ｒ$_e$は、毎回現れるたびに独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

Y_5及びY_6は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（Ｒ$_{13}$）、Ｃ（Ｒ$_{13}$）$_2$及びＮ（Ｒ$_{12}$）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

R_7は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

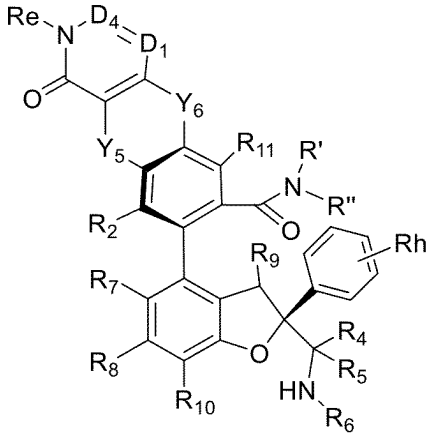
R_9は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキ

ル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
　環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、環Ｃは、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルであり、
　各ｐは、０、１、２、３又は４である。
【０４４０】
　いくつかの実施形態において、ＸＶｂの中で、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、３～６員シクロヒドロカルビル、３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換される。
【０４４１】
　いくつかの実施形態において、Ｒ$_e$は、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、重水素化メチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$及びアセチルから選択される。
【０４４２】
　いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。
【０４４３】
【化７２】

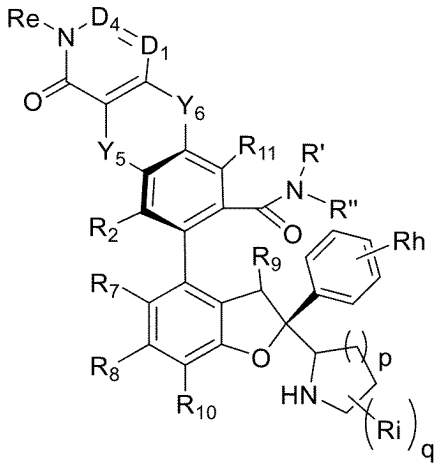


ＸＶＩａ

【０４４４】
　式において、
　Ｄ$_1$は、Ｎ及びＣＲ$_f$から選択され、
　Ｄ$_4$は、Ｎ及びＣＲ$_f$から選択され、且つ、Ｄ１及びＤ４は、同時にＮではなく、
　Ｒ$_e$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、各Ｒ$_f$は、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ま

しくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、
Ｙ$_5$及びＹ$_6$は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（Ｒ$_{13}$）、Ｃ（Ｒ$_{13}$）$_2$及びＮ（Ｒ$_{12}$）から選択され、且つ、Ｙ$_5$及びＹ$_6$は同時に結合ではなく、
Ｒ$_2$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～６員ヘテロシクリルを形成し、前記４～６員ヘテロシクリルは、Ｎ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_7$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_8$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_9$は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_h$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される。
【０４４５】
いくつかの実施形態において、Ｒ$_e$は、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、重水素化メチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$及びアセチルから選択される。
【０４４６】
いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。
【０４４７】

【化７３】



ＸＶＩｂ

【０４４８】

式において、

D_1は、Ｎ及びＣR_fから選択され、

D_4は、Ｎ及びＣR_fから選択され、且つ、Ｄ１及びＤ４は、同時にＮではなく、

R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の３～６員シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、各R_fは、毎回現れるたびに独立してＨ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１、２又は３つの置換基により置換され、

Y_5及びY_6は、独立して結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ、ＣＨ（R_{13}）、Ｃ（R_{13}）$_2$及びＮ（R_{12}）から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

R_7は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_9は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_hは、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_iは、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

ｐは、１、２又は３である。

【０４４９】

ｑは、０、１、２、３又は４である。

【０４５０】

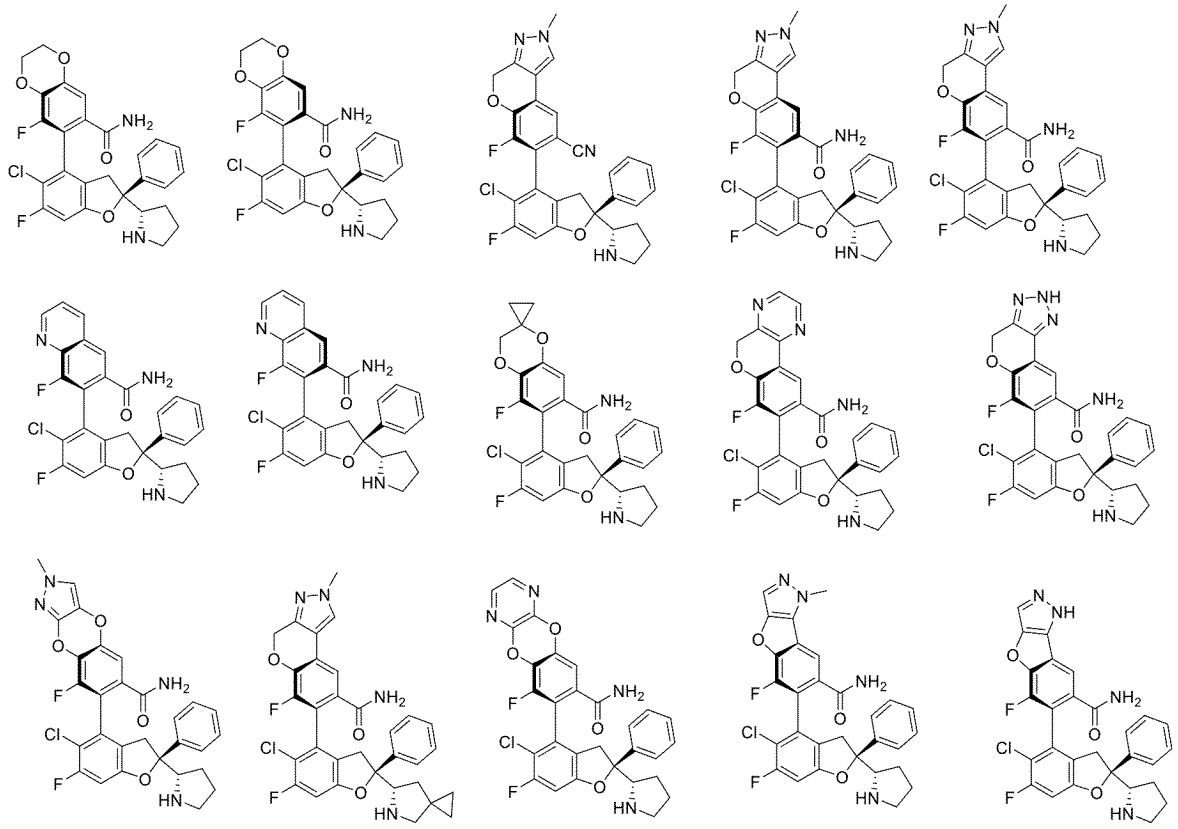
いくつかの実施形態において、R_eは、Ｈ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、重水素化メチル、エチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロプロピル、オキソシクロブチル、１，１－ジフルオロシクロブチル、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択される。

【０４５１】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、下記の化合物から選択される。

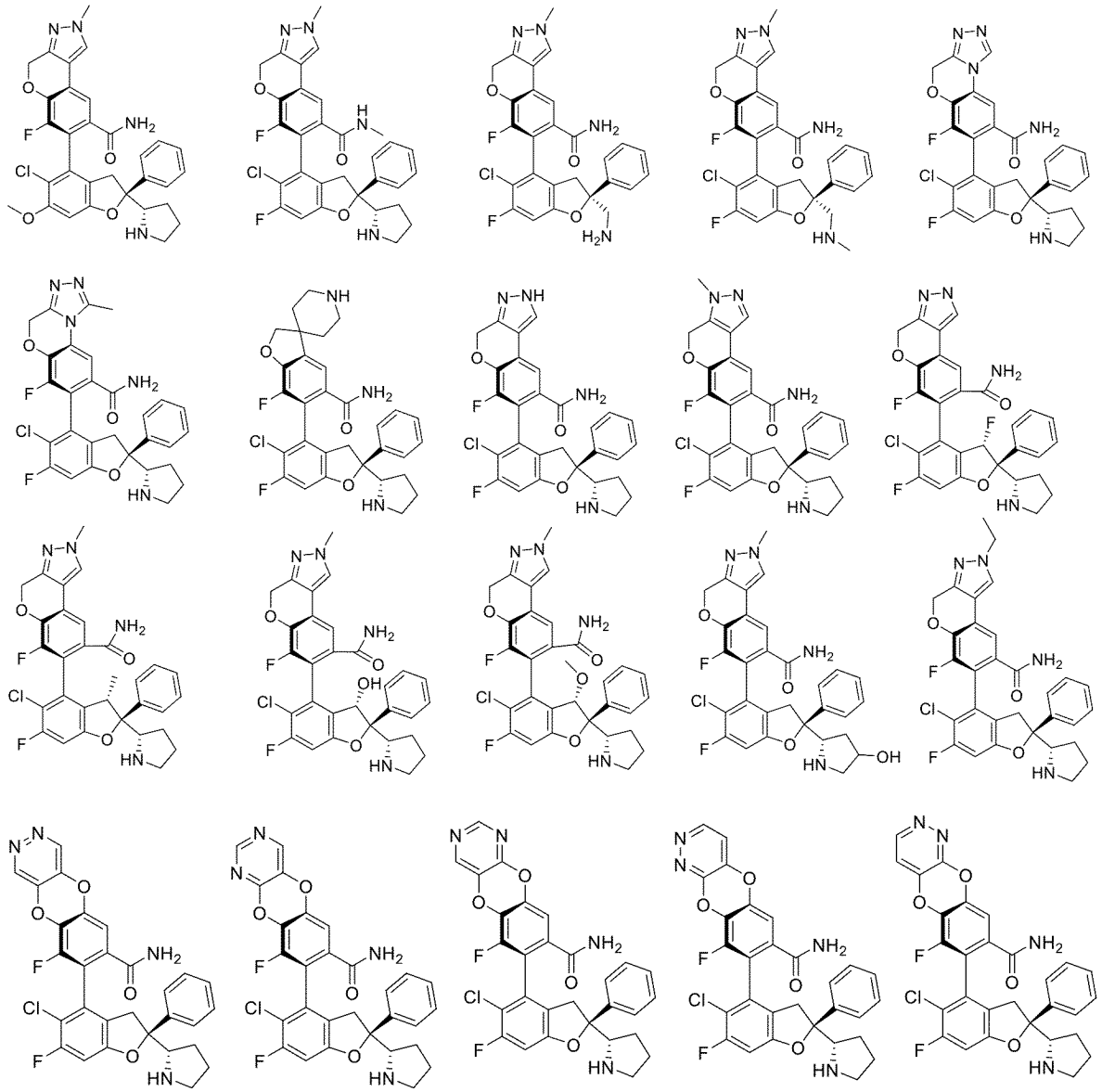
【０４５２】

【化７４－１】



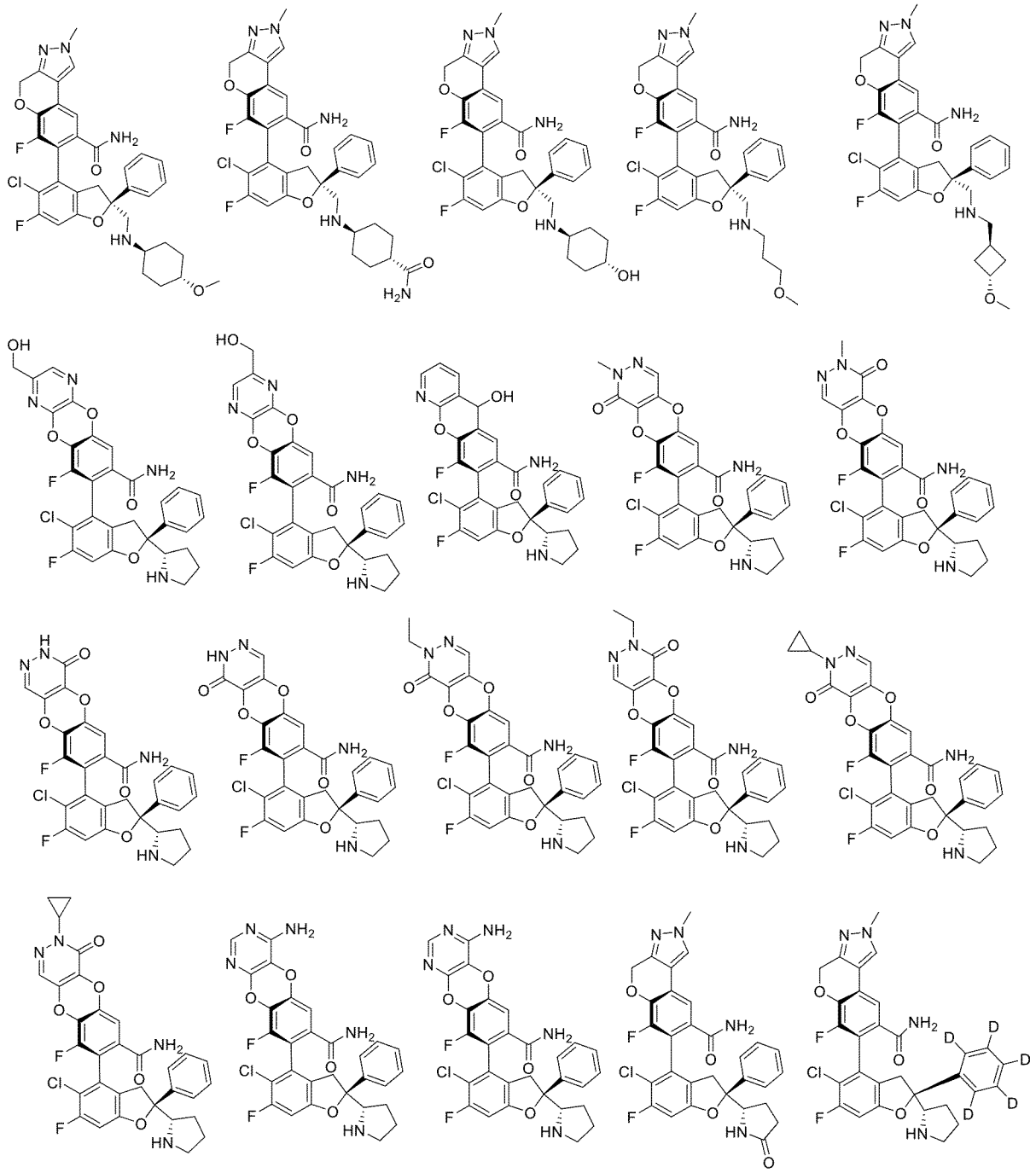
【０４５３】

【化７４－２】



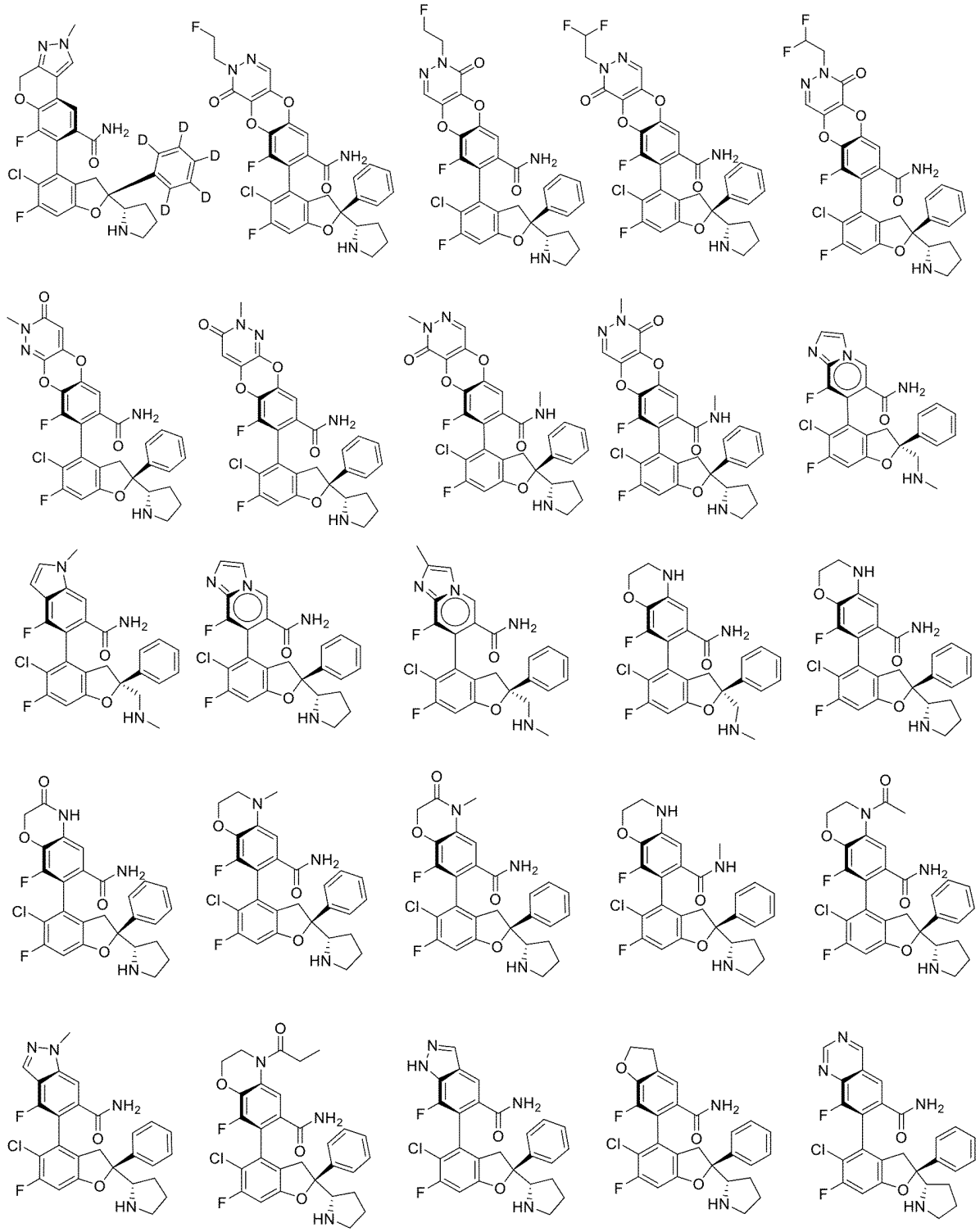
【０４５４】

【化７４－３】



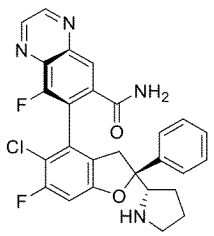
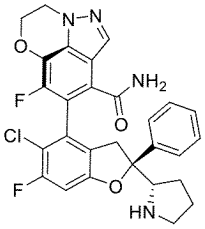
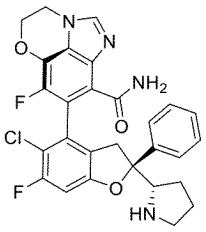
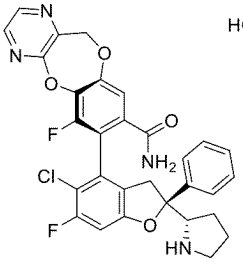
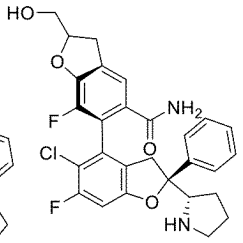
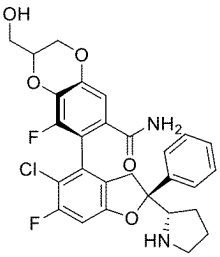
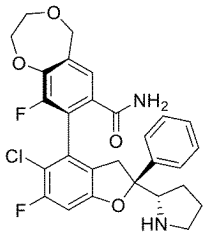
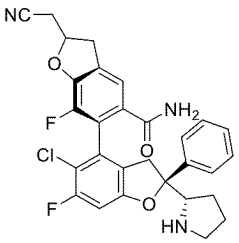
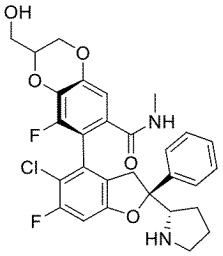
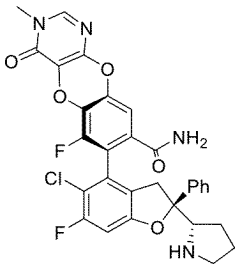
【０４５５】

【化７４－４】



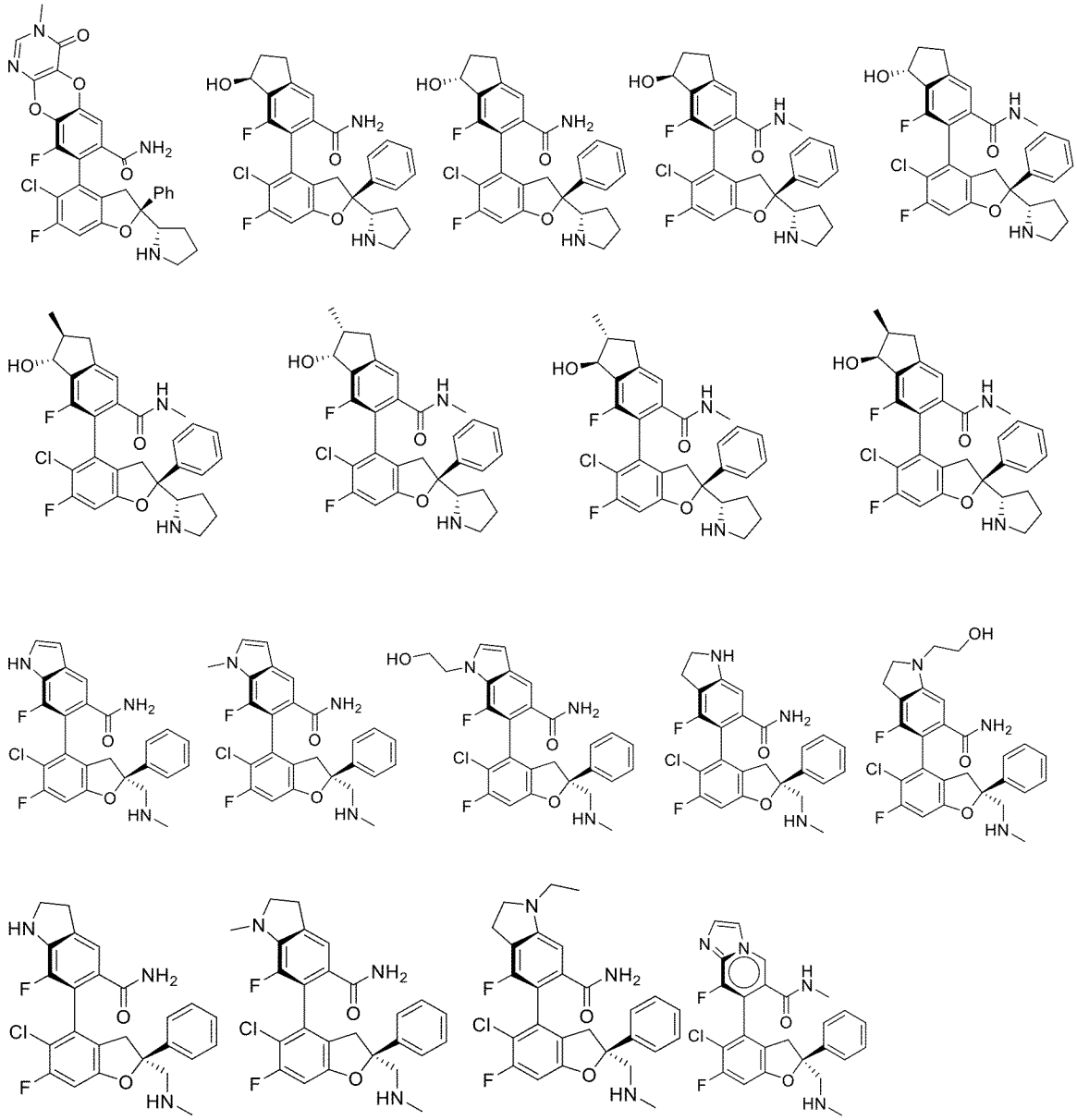
【０４５６】

【化７４－５】

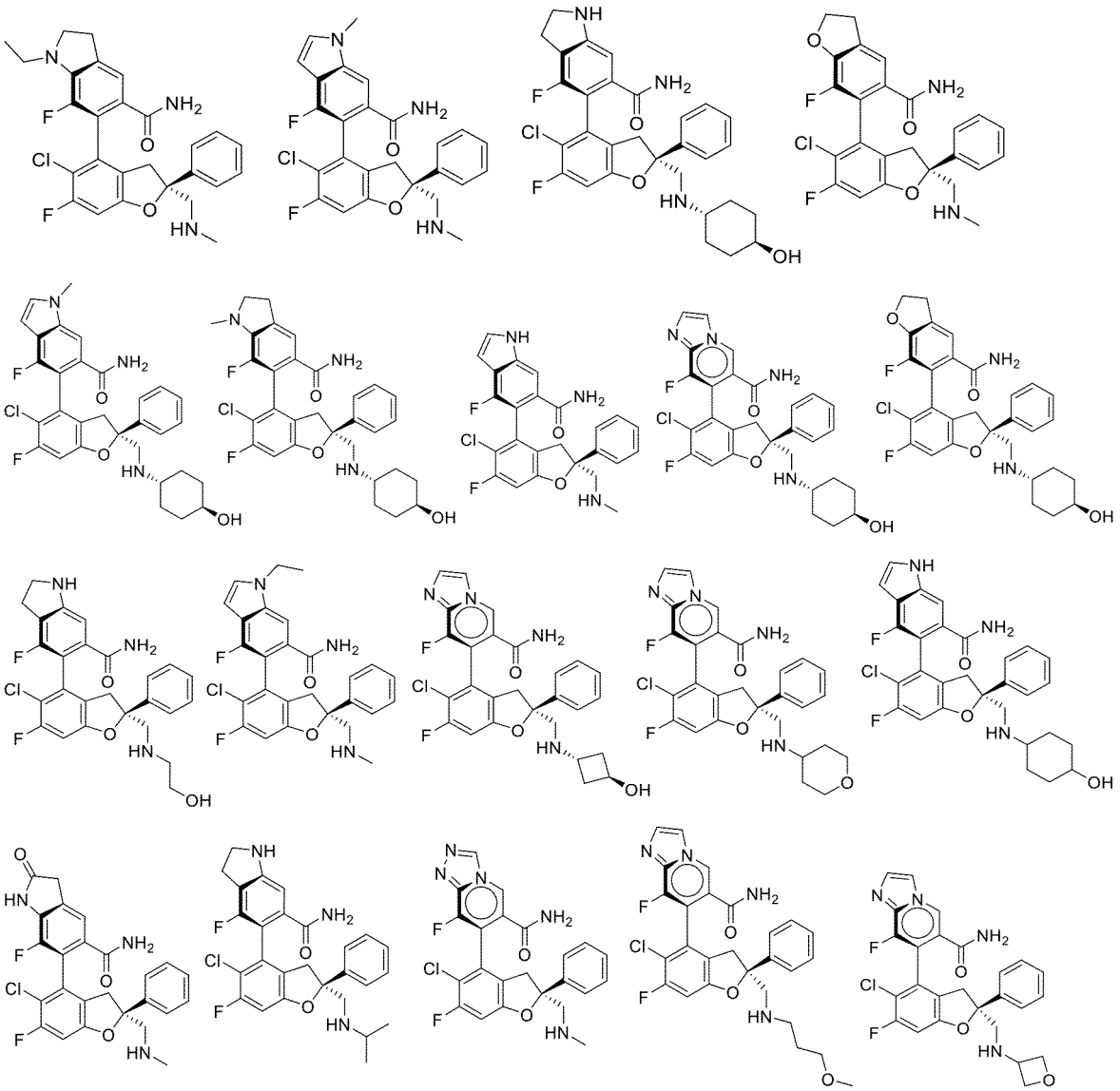
【０４５７】

【化７４－６】



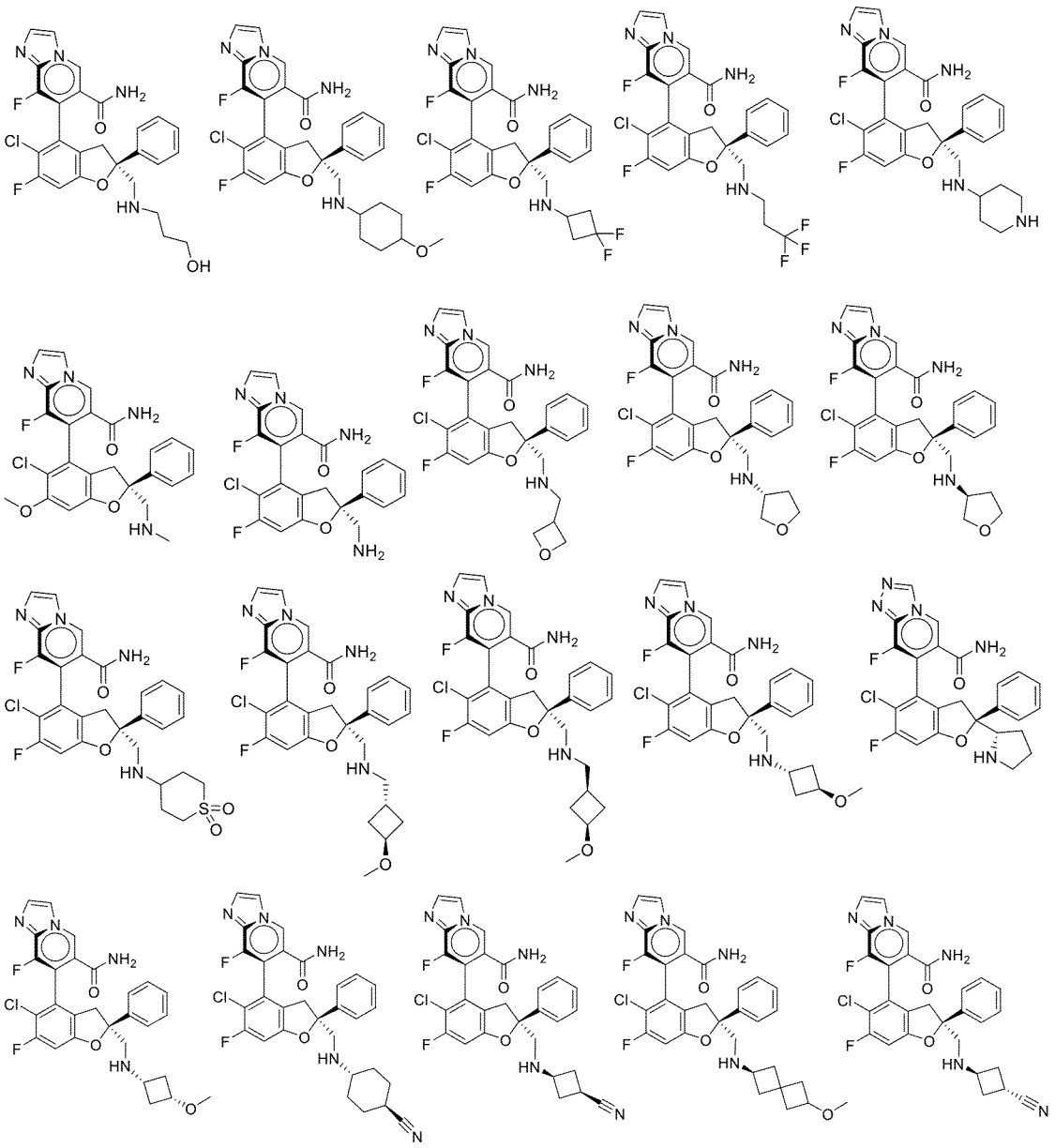
【０４５８】

【化７４－７】



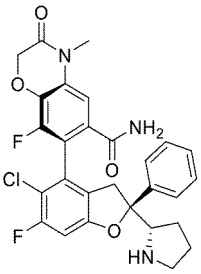
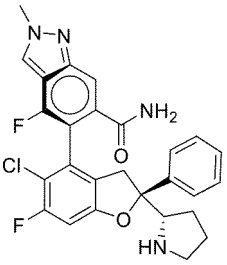
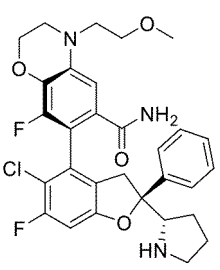
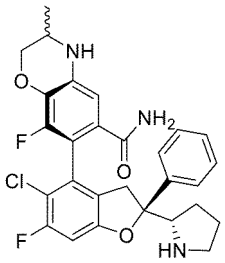
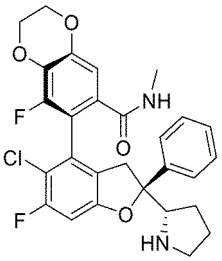
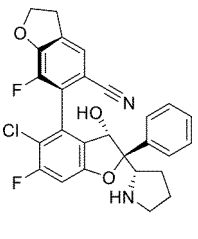
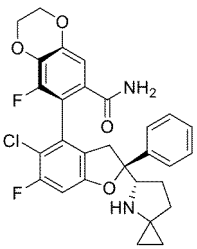
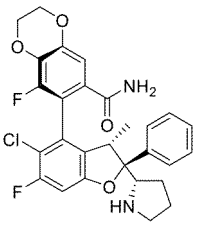
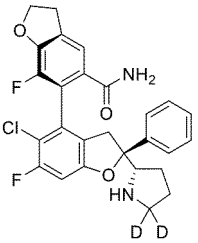
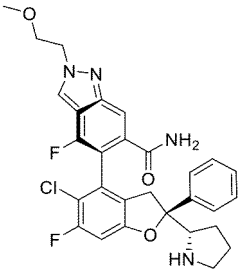
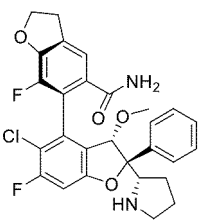
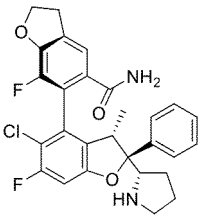
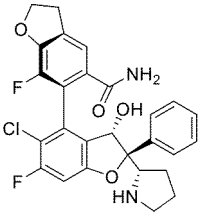
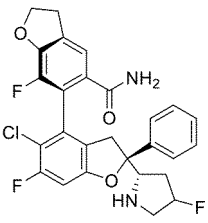
【０４５９】

【化７４－８】



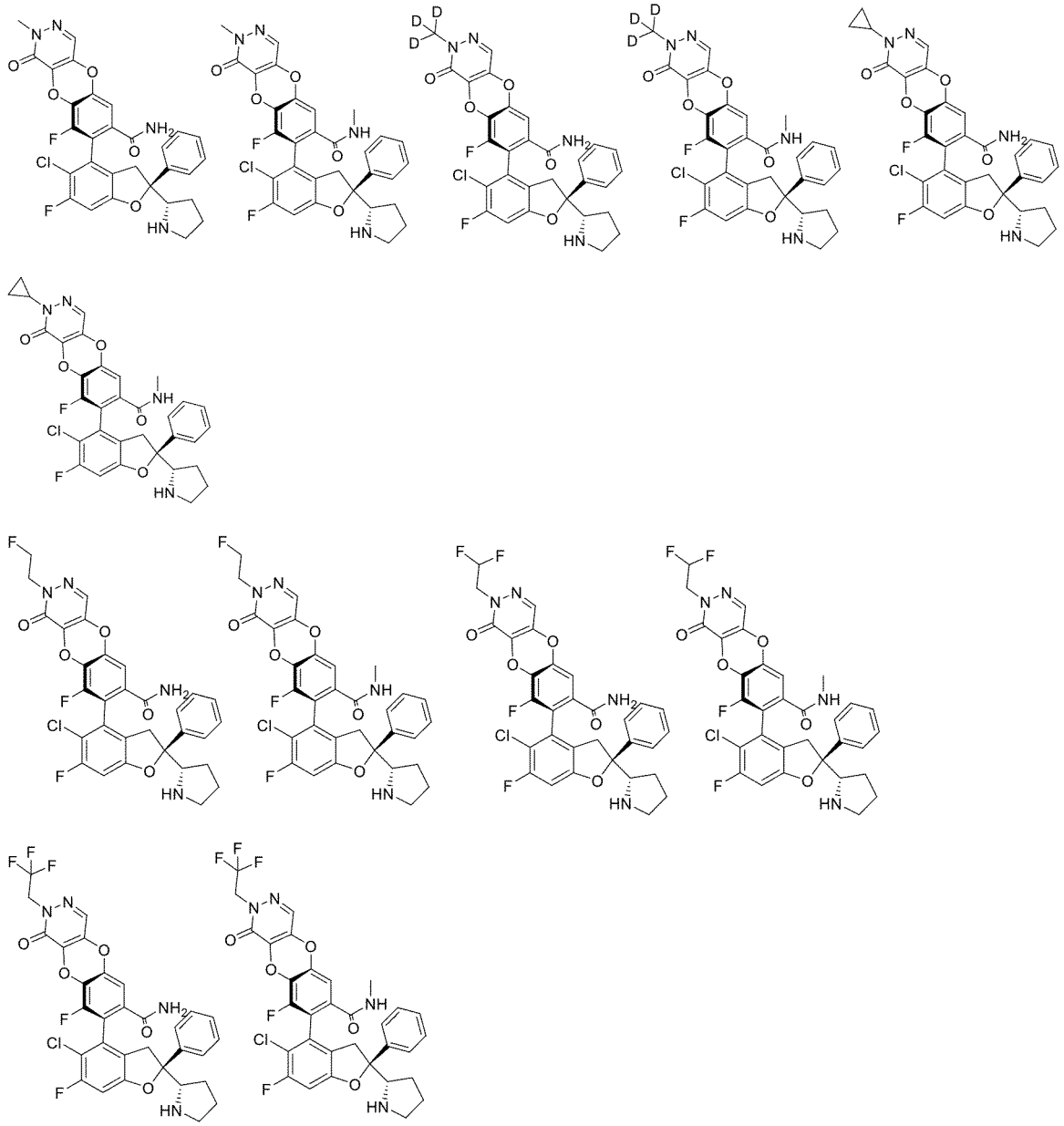
【０４６０】

【化７４－９】

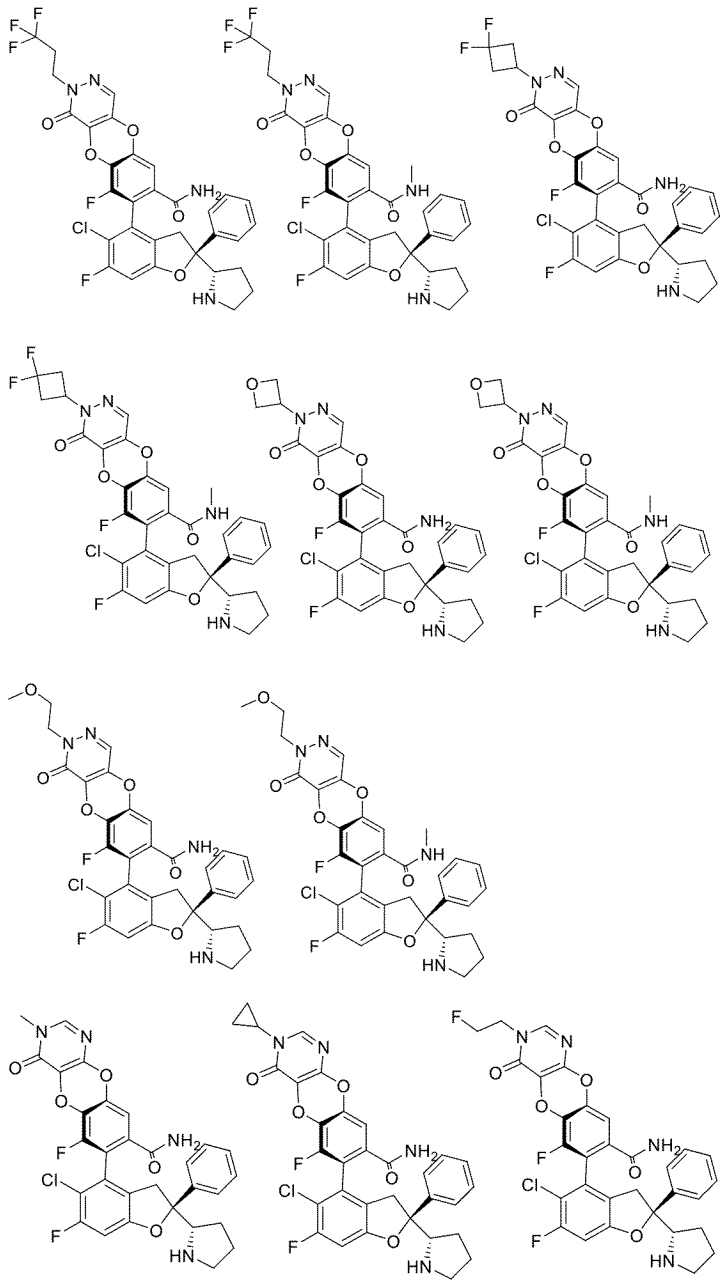
【０４６１】

【化７４－１０】



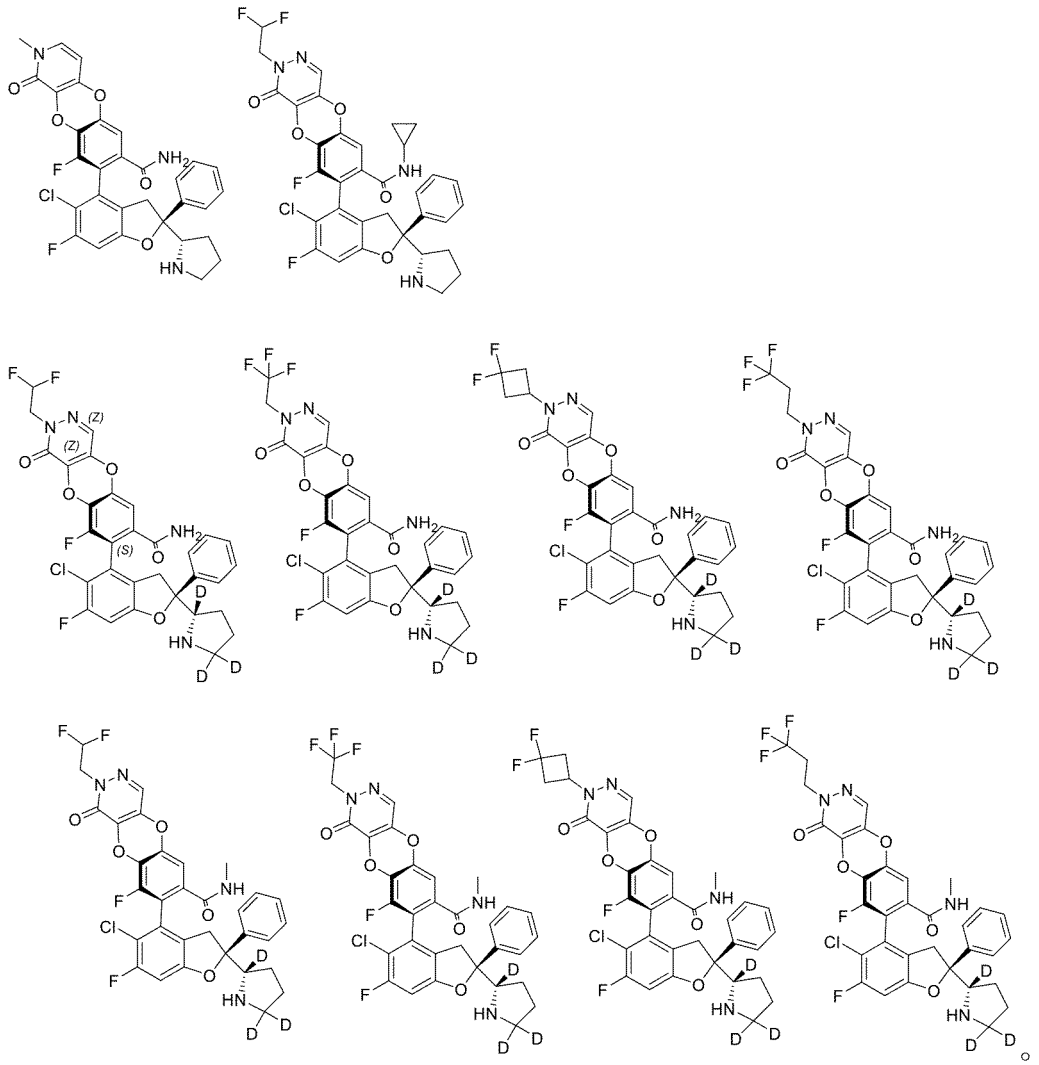
【０４６２】

【化７４－１１】



【０４６３】

【化７４－１２】

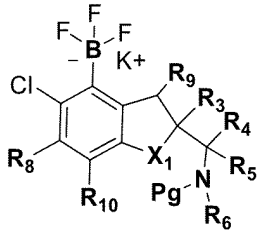


【０４６４】

もう一つの方面において、本開示は、下記式Ｙａで表される化合物を提供する。

【０４６５】

【化７５】



Ya

【０４６６】

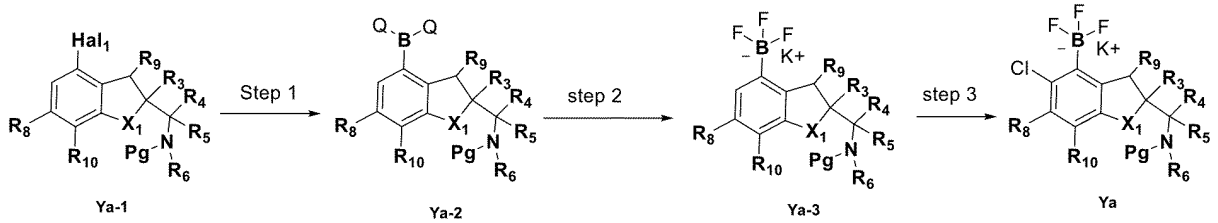
式において、

X_1は、Ｏ及びＮR_aから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は

３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_8$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、
Ｒ$_9$は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択される。
【０４６７】
更に別の方面において、本開示は、
【０４６８】
【化７６】



【０４６９】
（ｉ）アルカリ条件下でホウ酸エステルのパラジウム触媒のカップリングにより、式Ｙａ－１中のハロゲンＨａｌ$_1$をＱ－Ｂ－Ｑに変換させて、Ｙａ－２を得るステップ、
（ｉｉ）有機溶媒において、室温で、Ｙａ－２をＹａ－３のトリフルオロホウ酸カリウム塩に変換させるステップ、
（ｉｉｉ）塩素化試薬を使用して有機溶媒で酸触媒によりＹａ－３をＹａに変換させるステップ、
を含む、式Ｙａで表される化合物の製造方法を提供する。
【０４７０】
式において、
Ｘ$_1$は、Ｏ及びＮＲ$_a$から選択され、ここで、Ｒ$_a$は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_3$は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、
Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはＲ$_4$及びＲ$_5$は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含み、
Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結された原子は一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＮ及びＯから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R_9は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択され、

Hal_1は、ハロゲンであり、

Ｑ－Ｂ－Ｑは、ホウ酸又はホウ酸エステルであり、

Ｐｇは、窒素保護基である。

【０４７１】

いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉ）の有機溶媒は、極性有機溶媒から選択される。いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉ）の有機溶媒は、メタノール、エタノール、アセトン及びアセトニトリルから選択される。いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉ）の有機溶媒は、アセトニトリルである。

【０４７２】

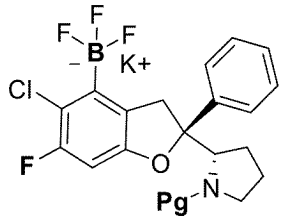
いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉｉ）の有機溶媒は、極性有機溶媒から選択される。いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉｉ）の有機溶媒は、アセトニトリル、アセトン、１，２－ジクロロエタン、ジオキサン及びシクロペンチルメチルエーテルから選択される。

【０４７３】

更に別の方面において、本開示は、下記の式Ｚａで表される化合物を提供する。

【０４７４】

【化７７】



Za

【０４７５】

式において、Ｐｇは、窒素保護基である。

【０４７６】

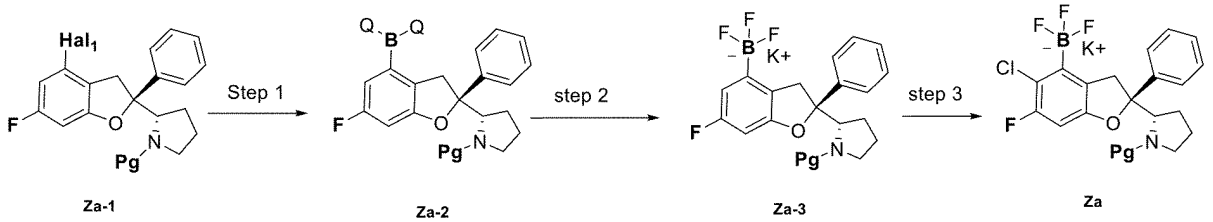
いくつかの実施形態において、Ｐｇは、Ｂｏｃである。

【０４７７】

更に別の方面において、本開示は、

【０４７８】

【化７８】



７８

【０４７９】

（ｉ）アルカリ条件下でホウ酸エステルのパラジウム触媒のカップリングにより、式Ｚａ－１のハロゲンＨａｌ$_1$をＱ－Ｂ－Ｑに変換させてＺａ－２を得るステップ、

（ｉｉ）フッ化水素カリウム水溶液を加え、室温で、有機溶媒でＱ－Ｂ－Ｑをトリフルオロホウ酸カリウム塩に変換させてＺａ－３を得るステップ、

（ｉｉｉ）塩素化試薬を使用して有機溶媒で酸触媒によりＺａ－３をＺａに変換させるステップ、

を含む、式Ｚａで表される化合物の制造方法を提供する。

【０４８０】

式において、Ｈａｌ$_1$は、ハロゲンであり、Ｑ－Ｂ－Ｑは、ホウ酸又はホウ酸エステルであり、Ｐｇは、窒素保護基である。

【０４８１】

いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉ）の有機溶媒は、極性有機溶媒から選択される。いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉ）の有機溶媒は、メタノール、エタノール、アセトン及びアセトニトリルから選択される。いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉ）の有機溶媒は、アセトニトリルである。

【０４８２】

いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉｉ）の有機溶媒は、極性有機溶媒から選択される。いくつかの実施形態において、ステップ（ｉｉｉ）の有機溶媒は、アセトニトリル、アセトン、１，２－ジクロロエタン、ジオキサン及びシクロペンチルメチルエーテルから選択される。

【０４８３】

本開示は更に、上記の各式Ｉで表される化合物その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物を含む。

【０４８４】

本明細書において、「立体異性体」は、同じ原子で構成され、同じ結合で結合しているが、異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を網羅する。

【０４８５】

本開示の化合物がアルケン二重結合を含む場合、別途に説明しない限り、本開示の化合物は、Ｅ－及びＺ－幾何異性体を含むことを意図する。

【０４８６】

「互変異性体」は、分子のある原子から同じ分子の他の原子にプロトンが移動して形成された異性体を指す。本開示の化合物の全ての互変異性体形態もまた、本開示の範囲内に含まれる。

【０４８７】

本開示の化合物又ははその薬学的に許容される塩は、１つ又は複数のキラル炭素原子を含むことができ、従ってエナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性体形態を生成することができる。各キラル炭素原子は、立体化学に基づいて（Ｒ）－又は（Ｓ）－と定義することができる。本開示は、全ての可能な異性体、及びそのラセミ体と光学的に純

粋な形態を含むことを意図する。本開示の化合物の製造は、ラセミ体、ジアステレオマー又はエナンチオマーを原料又は中間体として選択することができる。光学活性異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して製造することができ、又は結晶化及びキラルクロマトグラフィー方法などの通常の技術を使用して分離することができる。

【０４８８】

個々の異性体を製造／分離する従来の技術は、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えばキラル高速液体クロマトグラフィーを用いたラセミ体（又は塩若しくは誘導体のラセミ体）の分離を含み、例えば、ＧＧｅＲａｌｄ Ｇｕｂｉｔｚ ａｎｄ Ｍａｒｔｉｎ Ｇ．Ｓｃｈｍｉｄ（Ｅｄｓ．），ＣｈｉＲａｌ ＳｅｐａＲａｔｉｏｎｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４３，２００４；Ａ．Ｍ．Ｓｔａｌｃｕｐ，ＣｈｉＲａｌ ＳｅｐａＲａｔｉｏｎｓ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．３：３４１－６３，２０１０；Ｆｕｍｉｓｓ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），ＶＯＧＥＬ’Ｓ ＥＮＣＹＣＬＯＰＥＤＩＡ ＯＦ ＰＲＡＣＴＩＣＡＬ ＯＲＧＡＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ．ｓｕｐ．ＴＨ ＥＤ．，Ｌｏｎｇｍａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｌｔｄ．，Ｅｓｓｅｘ，１９９１，８０９－８１６；Ｈｅｌｌｅｒ，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．１９９０，２３，１２８を参照することができ、その開示は内容全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【０４８９】

本開示はまた、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩のすべての適切な同位体置換基（又は同位体変異体と呼ばれる）を含む。本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩の同位体変異体は、その中の少なくとも１つの原子が同じ原子数を有するが原子質量が自然界で一般的に見られる原子質量とは異なる原子で置き換えられていると定義される。本開示の化合物及びその薬学的に許容される塩に組み込むことができる同位元素は、Ｈ、Ｃ、Ｎ及びＯの同位体を含むが、これらに限定されず、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ及び^{125}Ｉである。本開示に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の同位体変異体は、従来の技術を介して適切な試薬の適切な同位体変異体を使用して製造することができる。

【０４９０】

本開示において、用語「薬学的に許容される塩」には、薬学的に許容される酸付加塩及び薬学的に許容される塩基付加塩が含まれる。

【０４９１】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、他の副作用なしに遊離塩基の生物学的有効性を保持できる無機酸又は有機酸で形成される塩を意味する。無機酸塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などを含むが、これらに限定されなく、有機酸塩は、ギ酸塩、酢酸塩、２，２－ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、デカン酸塩、ウンデシレン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、セバシン酸塩、アジピン酸塩、グルタル酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、桂皮酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、グルタミン酸塩、ピログルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、４－アミノサリチル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩などを含むが、これらに限定されない。これらの塩は、当技術分野で公知な方法によって製造することができる。

【０４９２】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、他の副作用なしに遊離酸の生物学的有効性を保持できる無機塩基又は有機塩基で形成される塩を意味する。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などを含むが、これらに限定

されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。有機塩基から誘導される塩は、第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミン、天然置換アミン系、環状アミン系を含む置換アミン系、及び例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルエタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルコサミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩基性イオン交換樹脂を含むが、これらに限定されない。好ましい有機塩基には、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインが含まれる。これらの塩は、当技術分野で公知な方法によって製造することができる。

【０４９３】

本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、投与後に薬理学的活性を有する本開示の化合物に代謝（即ち、体内で変換する）される化合物を指す。本開示の化合物自体が胃腸管で吸収されにくい場合、それをプロドラッグとして製造してその生体利用率を向上させることができる。本開示の化合物のプロドラッグの例は、カルボキシルを含む化合物の単純エステル（例えば、当技術分野で公知の方法に従ってＣ１～Ｃ４アルコールと縮合して得られるエステル）；ヒドロキシを含む化合物のエステル（例えば、当技術分野で公知の方法に従って、Ｃ１～Ｃ４モノカルボン酸、Ｃ３～Ｃ６ジカルボン酸又はコハク酸無水物又はフマル酸無水物などのそれらの無水物と縮合して得られるエステル）；アミノを含む化合物のイミン（例えば、当技術分野で公知の方法に従ってＣ１～Ｃ４アルデヒド又はケトンと縮合して得られたイミン）；アミノ基を含む化合物のカルバメート、例えばＬｅｕら（Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，４２：３６２３－３６２８（１９９９））及びＧｒｅｅｎｗａｌｄなど（Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，４２：３６５７－３６６７（１９９９））に記載のエステル；ヒドロキシを含む化合物のアルデヒドアセタール又はケトンアセタール（例えば、当技術分野で公知の方法に従ってクロロメチルメチルエーテル又はクロロメチルエチルエーテルと縮合して得られるそのようなアセタール）を含んでもよい。

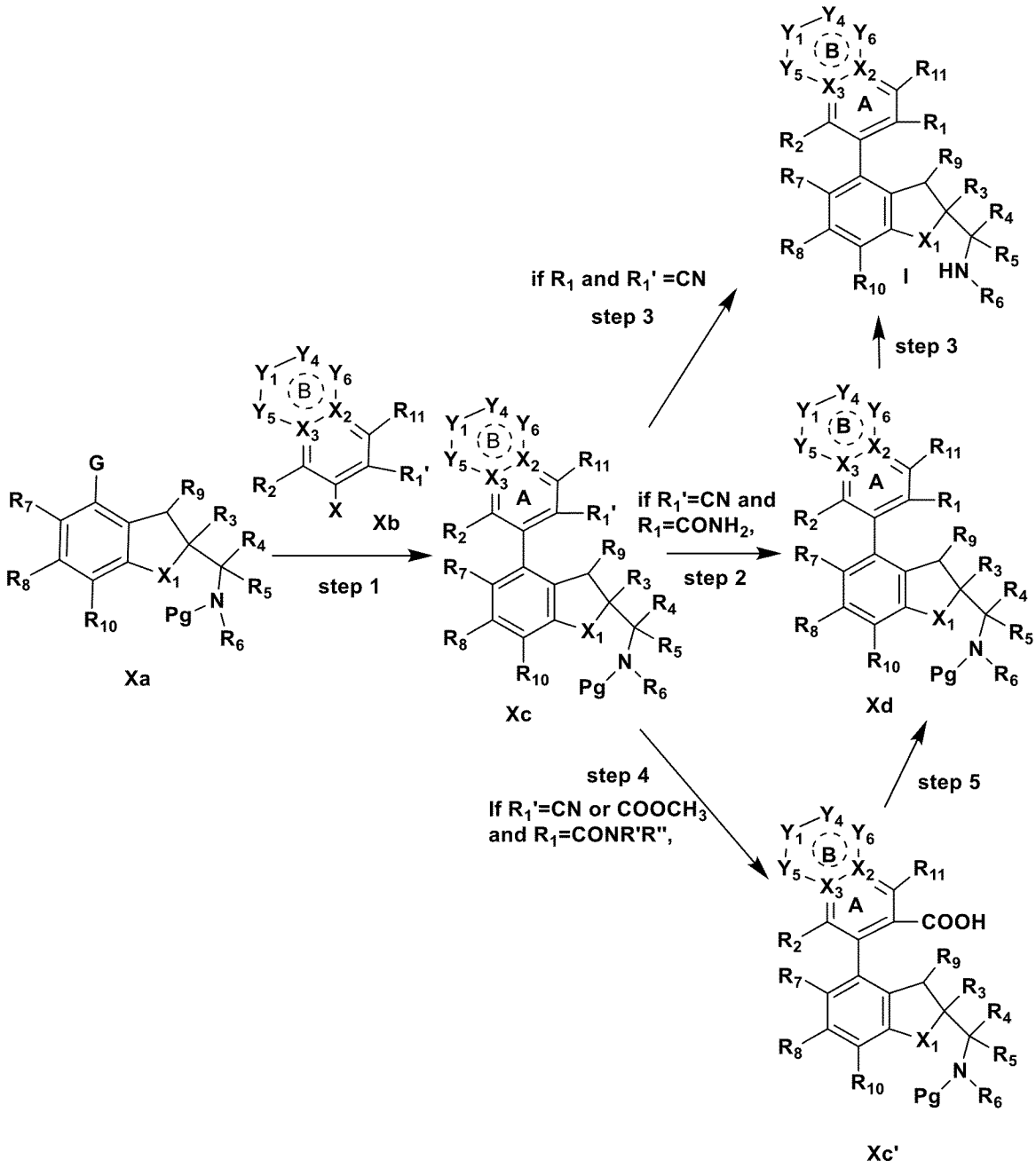
【０４９４】

ＩＩＩ．化合物の製造

本明細書において、式Ｉで表される化合物は、下記の一般的な合成経路により製造することができる。

【０４９５】

【化７９】



【０４９６】

各構造式におけるＲ１～Ｒ１０、Ｒ１１、Ｘ１～Ｘ３、Ｙ１～Ｙ６は、前記のいずれか１つの実施形態で定義される通りであり、Ｇは、ホウ酸、トリフルオロホウ酸カリウム塩又はホウ酸エステルなどであり、Ｘは、ハロゲンであり、好ましくはＢｒ又はＩであり、Ｒ１’は、R_1の変換官能基であり、好ましくはシアノ又はエステルであり、適切な条件下でＲ１に変換することができ、Ｐｇは、窒素保護基であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（ｔＢｕＯＣ（Ｏ）－）である。

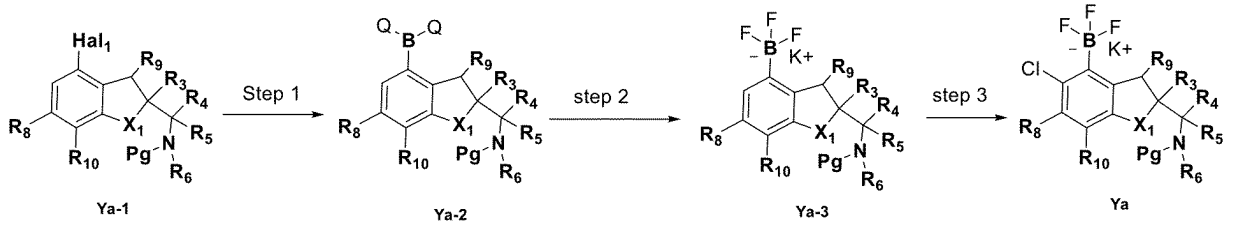
【０４９７】

上記方法は、下記を含む。

【０４９８】

Ｒ１及びＲ１’がいずれもシアノである場合、ステップ１及びステップ３により式Ｉで表される化合物を得ることができる。ステップ１において、式ＸａとＸｂはパラジウム触媒、配位子及び塩基を介してカップリングされ、式Ｘｃを得る。Ｒ１’及び／又はR_2がＨではない場合、式Ｘｃは通常、一対のアキシャルキラル異性体を含む。ステップ３にお

いて、式Ｘｃは適切な条件下でＰｇを除去して式Ｉで表される化合物を得た。
【０４９９】
　R_1がＣＯＮＨ$_2$であり、R_1’がシアノである場合、ステップ１、ステップ２及びステップ３により式Ｉで表される化合物を得ることができる。ステップ１において、式ＸａとＸｂをパラジウム触媒、配位子及び塩基を介してカップリングさせ、式Ｘｃを得る。R_1’及び／又はR_2がＨではない場合、式Ｘｃは通常、一対のアキシャルキラル異性体を含む。ステップ２において、式Ｘｃを銅触媒を介してアミドに加水分解して、式Ｘｄを得、前記銅触媒は、好ましくは酢酸銅である。ステップ３において、式Ｘｄは適切な条件下でＰｇを除去して式Ｉで表される化合物を得た。
【０５００】
　R_1がＣＯＮＲ’Ｒ’’であり、且つ、Ｒ’とＲ’’が同時にＨではなくがシアノ又はギ酸メチル（－ＣＯＯＣＨ$_3$）である場合、ステップ１、ステップ４、ステップ５及びステップ３の反応順序により式Ｉで表される化合物を得る。ステップ１において、式ＸａとＸｂをパラジウム触媒、配位子及び塩基を介してカップリングさせ、式Ｘｃを得る。R_1’及び／又はR_2がＨではない場合、式Ｘｃは通常、一対のアキシャルキラル異性体を含む。ステップ４において、式Ｘｃを無機塩基で加水分解して、式Ｘｃ’を得、前記無機塩基は、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化リチウム及び水酸化カリウムなどである。ステップ５において、式Ｘｃ’とＲ’Ｒ’’ＮＨを縮合剤を介して縮合させて式Ｘｄを得る。ステップ３において、式Ｘｄは適切な条件下でＰｇを除去して式Ｉで表される化合物を得る。
【０５０１】
　本開示の他の化合物は、上記反応フローチャートを参照することによって製造することができる。
【０５０２】
　式ＸａにおけるＧがＢＦ$_3$Ｋであり、R_7が塩素である場合、下記の経路図２に従って式Ｙａを合成することができる。
【０５０３】
【化８０】



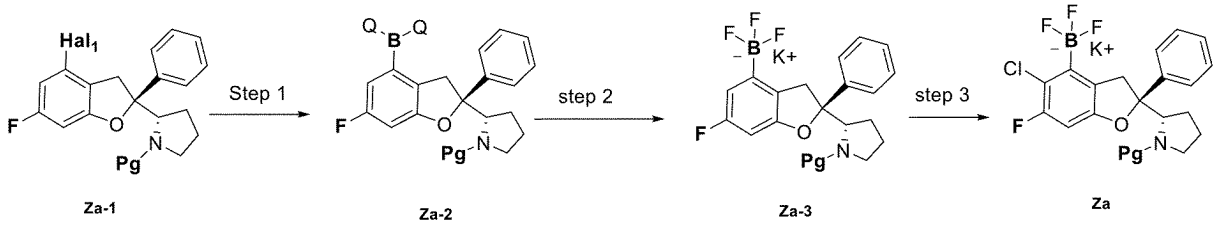
式Ｙａの合成経路図

【０５０４】
　各構造式におけるR_3～R_6、R_8～R_{10}及びX_1は、前記のいずれか１つの実施形態で定義される通りであり、好ましくは、R_8は、Ｆであり、R_9及びR_{10}は、Ｈであり、R_3は、フェニルであり、R_4又はR_5とR_6及びそれらが連結されたＣ及びＮと一緒に
【０５０５】
【化８１】



【０５０６】
を形成し、下記の経路図３に従って式Ｚａを合成することができる。
【０５０７】

【化８２】



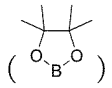
式Ｚａの合成経路図

【０５０８】

合成経路図２と図３において、Ｈａｌ$_1$は、ハロゲンであり、好ましくはＢｒ又はＩであり、Ｑ－Ｂ－Ｑは、ホウ酸又はホウ酸エステルであり、好ましくはホウ酸（Ｂ（ＯＨ）$_2$）、ボロン酸ピナコールエステル

【０５０９】

【化８３】



【０５１０】

、ホウ酸ジイソプロピル又は

【０５１１】

【化８４】



【０５１２】

であり、Ｐｇは、窒素保護基であり、好ましくはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（ｔＢｕＯＣ（Ｏ）－）である。合成経路図２と図３において、ステップ１：式Ｙａ－１又は式Ｚａ－１のハロゲン（Ｈａｌ$_1$）をホウ酸又はホウ酸エステル（ＱＢＱ）に変換させ、アルカリ条件下でホウ酸エステルのパラジウム触媒カップリングにより得ることができ、パラジウム触媒カップリングの場合、前記パラジウム触媒は、好ましくは［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）錯体であり、前記ホウ酸エステルは、好ましくはボロン酸ピナコールエステルであり、使用される塩基は好ましくは酢酸カリウムであり、反応溶媒は好ましくはトルエンであり、反応温度は、好ましくは７５～１０５℃である。ステップ２、ホウ酸又はホウ酸エステル（ＱＢＱ）を有機溶媒（好ましくはアルコール系溶媒である）において、フッ化水素カリウム水溶液を加え、室温で、トリフルオロホウ酸カリウム塩Ｙａ－３に変換させた。ステップ３、Ｙａ－３を酸触媒下で、有機溶媒中で塩素化試薬を使用して塩素化してＹａを得、前記有機溶媒は、好ましくはアセトニトリルであり、前記塩素化試薬は、好ましくはＮ－クロロコハク酸イミドであり、前記酸は、好ましくはｐ－トルエンスルホン酸であり、反応温度は、好ましくは－１０℃～４０℃である。

【０５１３】

ＩＶ．医薬組成物、方法、使用及び他の実施形態

もう一つの方面において、本開示は、医薬組成物を提供し、前記医薬組成物は、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。

【０５１４】
もう一つの方面において、本開示は、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、又は本開示の医薬組成物の使用を提供する。

【０５１５】
もう一つの方面において、本開示は、疾患を治療又は予防するための式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、又は本開示の医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は更に、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するための式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、又は本開示の医薬組成物の使用を提供する。

【０５１６】
更に別の方面において、本開示は、必要とする対象に治療有効量の本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、又は本開示の医薬組成物を投与することを含む、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するための方法を提供する。

【０５１７】
本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物は、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤの相互作用の阻害剤であり、より具体的には、ＹＡＰとＴＥＡＤの相互作用の阻害剤である。従って、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物は、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するために使用される。

【０５１８】
本明細書において、「ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患」とは、ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤの相互作用が疾患の発生及び／又は進行に関与して、ＹＡＰ及びＴＥＡＤの発現及び／又は活性を阻害するか、或いはＹＡＰ－ＴＥＡＤタンパク質の相互作用を阻害又は切断することによって緩和、治療及び／又は予防の目的を達成することができる疾病を指す。
【０５１９】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、腫瘍、肝線維症及び腎線維症である。
【０５２０】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、良性腫瘍である。
【０５２１】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、悪性腫瘍であり、例えば、癌又は肉腫である。
【０５２２】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、固形腫瘍又は血液腫瘍である。
【０５２３】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、中皮腫（例えば、胸膜中皮腫（悪性胸膜中皮腫など）、腹膜中皮腫、心膜中皮腫又は鞘膜中皮腫）、子宮頸部扁平上皮癌、子宮内膜癌、膀胱尿路上皮癌、皮膚扁平上皮癌、多孔腫（例えば、良性多孔腫）、汗管癌、類上皮血管内皮腫、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、卵巣癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌又は食道腺癌）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌又は肝芽腫）、胆管癌、神経鞘腫、腎臓癌、肉腫（例えば、横紋筋肉腫、胎児性横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化多形肉腫、カポジ肉腫及び軟部肉腫（稀な軟部肉腫など））、骨癌、脳癌（例えば、上衣腫（例えば、小児テント上上衣腫などテント上上衣腫）、神経芽腫、髄芽腫、神経膠腫又は髄膜腫）又は頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）である。
【０５２４】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、中皮腫（例えば、胸膜中皮腫（悪性胸膜中皮腫など）、腹膜中皮腫、心膜中皮腫又は鞘膜中皮腫）である。いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、悪性胸膜中皮腫（ＭＰＭ）であり、それはまれな胸部悪性腫瘍である。Ｈｉｐｐｏ－ＹＡＰ経路の異常な活性化はＭＰＭ患者の約７０％に存在し、重要な癌ドライバー遺伝子と考えられ、生物学的手段及び化学的小分子を介してＨｉｐｐｏ－ＹＡＰ経路の活性を低下させることは、良好な腫瘍増殖阻害活性を示す。
【０５２５】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）である。
【０５２６】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）である。
【０５２７】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、結腸直腸癌である。
【０５２８】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒

介される疾患は、膵臓癌（例えば、膵管腺癌（ＰＤＡＣ））である。
【０５２９】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、胃癌である。
【０５３０】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、肝臓癌（例えば、肝細胞癌又は肝芽腫）である。
【０５３１】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、脳癌（例えば、小児テント上上衣腫などテント上上衣腫）、神経芽腫、髄芽腫、神経膠腫又は髄膜腫）である。
【０５３２】
いくつかの実施形態において、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）である。
【０５３３】
ＹＡＰシグナル伝達経路は腫瘍細胞の休眠を媒介し、アポトーシスに抵抗するなどのメカニズムにより、様々な抗癌標的薬に対する耐性を生み出すことができるため、Ｈｉｐｐｏ－ＹＡＰシグナル伝達経路を阻害することにより、標的薬物に対する腫瘍細胞の感受性を高めることができる。更に、腫瘍細胞の増殖を促進する経路であるＨｉｐｐｏ－ＹＡＰは、複数の薬剤耐性腫瘍モデルにおいて過剰に活性化されており、その活性を阻害することで関連阻害剤に対する治療された腫瘍細胞の感受性を大幅に改善することができる。従って、いくつかの実施形態において、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物は、標的薬物（例えば、ＥＧＦＲ阻害剤、ＢＲＡＦ標的阻害剤、ＭＥＫ標的阻害剤など）に対する治療された腫瘍細胞の感受性を高めるために使用でき、それによりこれらの標的薬物の治療効果を高めることができる。
【０５３４】
本明細書で使用されるように、用語「服用」、「投薬」、「投与」などは、生物学的作用の必要な部位に化合物又は医薬組成物を送達することができる方法を指す。当技術分野で公知の投与方法はすべて本開示で使用することができる。そのような方法は、経口投与、十二指腸投与、非経口投与（肺内、鼻腔内投与；くも膜下腔内、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、動脈内注射又は注入を含む）、局所投与及び直腸投与を含むが、これらに限定されない。本明細書に記載の化合物及び方法で使用される投与技術は当業者に周知であり、例えば、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ｃｕｒｒｅｎｔ ｅｄ．；Ｐｅｒｇａｍｏｎ；ａｎｄ Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（ｃｕｒｒｅｎｔ ｅｄｉｔｉｏｎ），Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａで議論されたものである。好ましい実施形態において、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物又はその医薬組成物を経口投与される。
【０５３５】
いくつかの実施形態において、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない

）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物或いはその医薬組成物を他の薬理学的活性を有する化合物と併用し、例えば、癌の治療に使用する。例えば、いくつかの実施形態において、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物或いは本開示の医薬組成物を下記の薬理学的活性を有する化合物から選択される１つ又は複数と組み合わせると同時に、順次に又はそれぞれ投与する：化学療法剤、例えば、有糸分裂阻害剤（例えば、タキサン系化合物（例えば、パクリタキセル又はドセタキセル）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン又はビンフルニン））、金属白金錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチン）などの他の抗癌剤、代謝拮抗薬（例えば、ピリミジン拮抗薬、５－フルオロウラシル、５－フルオロ－２－４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン（５ＦＵ）又はゲムシタビンなど）、ホルモン系抗腫瘍剤（例えば、フルタミド）。いくつかの実施形態において、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物或いは本開示の医薬組成物を当技術分野で公知の腫瘍免疫療法薬（例えば、抗ＰＤ１抗体）などと共に癌の治療に使用する。いくつかの実施形態において、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物或いは本開示の医薬組成物を通常の放射線療法と組み合わせて使用する。

【０５３６】

本明細書において、「併用」、「薬物併用」、「併用投与」又は「併用治療」などは、１つ以上の活性成分を混合又は組み合わせて得られる薬物治療を指し、これは固定及び非固定活性成分の組み合わせを含み、更に２つ以上の異なる治療手段の組み合わせを含む。用語「固定の組み合わせ」は、単一の実体又は単一の製剤の形態で本明細書に記載の少なくとも１つの化合物と少なくとも１つの他の活性成分を患者に同時に投与することを指す。用語「非固定の組み合せ」は、単一の実体として本明細書に記載の少なくとも１つの化合物と少なくとも１つの他の活性成分を患者に同時投与、組み合わせ投与、又は可変間隔で順次投与することを指す。これらは、３つ以上の活性成分の投与などのカクテル療法にも使用できる。

【０５３７】

本開示において、医薬組成物は、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤（それは、哺乳動物（例えば、ヒト）に生物学的活性化合物を送達するための当技術分野で通常に許容される媒体である）を含む。活性化合物を医

薬組成物に製造する目的は、生物への投与を促進し、有効成分の吸収を促進し、それによって生物的活性を発揮することである。一般に、本開示の医薬組成物は、０．１重量％～９９．５重量％の薬学的活性成分を含有する。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、０．５重量％～９０重量％を含み、例えば、１重量％、１．５重量％、２重量％、５重量％、１０重量％、１５重量％、２０重量％、２５重量％、３０重量％又は５０重量％の薬物活性成分を含む。

【０５３８】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、本開示の式Ｉ又はその任意の部分式（Ｉａ、Ｉｂ、ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄ、ＩＩｅ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ、ＩＶｂ、ＩＶｃ、ＸＩ、ＸＩａ、ＸＩｂ、ＸＩＩａ、ＸＩＩｂ、ＸＩＩｃ、ＸＩＩｄ、ＸＩＩｅ、ＸＩＩＩａ、ＸＩＩＩｂ、ＸＩＶａ、ＸＩＶｂ及びＸＩＶｃなどを含むが、これらに限定されない）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物を含む以外、更に他の既知の抗癌剤を含み、化学療法剤、例えば、有糸分裂阻害剤（例えば、タキサン系化合物（例えば、パクリタキセル又はドセタキセル）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン又はビンフルニン））、金属白金錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチン）などの他の抗癌剤、代謝拮抗薬（例えば、ピリミジン拮抗薬、５－フルオロウラシル、５－フルオロ－２－４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン（５ＦＵ）、ゲムシタビンなど）、ホルモン系抗腫瘍剤（例えば、フルタミド）、腫瘍免疫療法薬（例えば、抗ＰＤ１抗体）などの他の抗癌剤を含むが、これらに限定されない。

【０５３９】

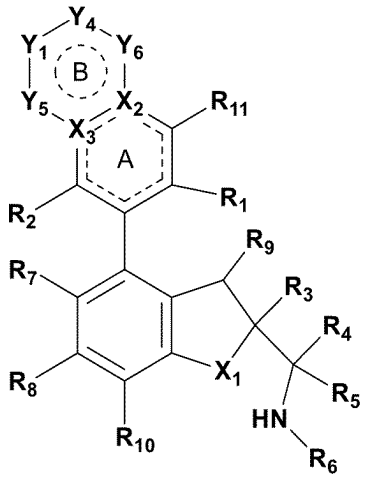
他の方面において、本開示はまた下記の実施形態を提供する。

【０５４０】

１．下記の式Ｉで表される化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５４１】

【化８５】



Ｉ

【０５４２】

式において、

X_1は、Ｏ及びNR_aから選択され、

X_2は、Ｃ又はＮから選択され、

X_3は、Ｃ又はＮから選択され、

Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、Ｓ（＝Ｏ）、SO_2、CHR_{13}、$C(R_{13})_2$、CR_1

$_3$、－ＯＣＨ$_2$－、－ＮＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－又はＮＲ$_{12}$から選択され、

Ｙ$_1$、Ｙ$_4$及びＹ$_6$は、独立して結合、Ｏ、Ｎ、Ｃ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、ＣＨ、ＣＨ$_2$、ＮＨ、ＣＨＲ$_{13}$、ＣＨＲ$_{13}$、Ｃ（Ｒ$_{13}$）$_2$又はＮＲ$_{12}$から選択され、或いは、Ｙ$_1$、Ｙ$_4$及びＹ$_6$が任意選択でＣ（Ｒ$_{13}$）$_2$から選択される場合、２つのＲ$_{13}$は、それらに連結されたＣ原子と一緒に置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル又は置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリルを構成して環Ｂとスピロ環構造を形成し、或いは、Ｙ$_1$又はＹ$_6$の環原子とＹ$_4$の環原子及び前記環原子に連結された置換基Ｒ$_{13}$及び／又はＲ$_{12}$は、置換又は非置換の３～８員シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１０員アリール又は置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリールを構成して環Ｂと縮合構造を構成し、

環Ｂは、５員又は６員複素環、炭素環又はヘテロアリール環であり、環Ｂは、任意選択で環形成に関与しないＲ$_{13}$及び／又はＲ$_{12}$により置換される以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のアルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよく、

Ｒ$_1$は、シアノ及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

Ｒ$_2$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

Ｒ$_3$は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

Ｒ$_4$及びＲ$_5$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択されるか、或いはＲ$_4$及びＲ$_5$は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、

Ｒ$_6$は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のシクロヒドロカルビル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール又は置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結されたＣ及びＮは一緒に置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルを形成し、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル及び６～１２員スピロヘテロシクリルは更に、それぞれ任意選択でＯ又はＮから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を含み、

Ｒ$_7$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

Ｒ$_8$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のハロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン及び置換又は非置換のアルキルから選択され、

Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のアルコキシから選択され、

各Ｒ$_{12}$は、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の６～１４員アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

各Ｒ$_{13}$は、独立してＨ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又

は非置換のＣ１～６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換のＣ６～１４アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’から選択され、

且つＲ$_{13}$又はＲ$_{12}$は、環形成に関与した後、その環原子は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子により置換されてもよく、

Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

Ｒａは、Ｈ又はＣ１～Ｃ４アルキルから選択される。

【０５４３】

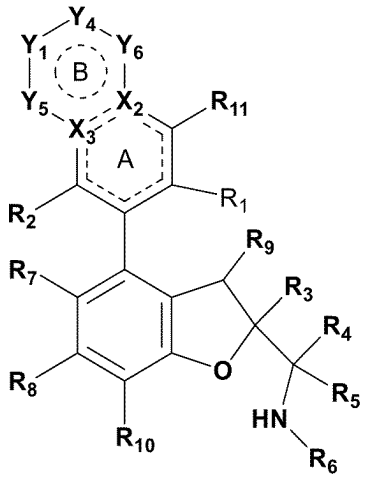
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５４４】

２．前記式Ｉで表される化合物は、下記の式Ｉａで表される構造を有することを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５４５】

【化８６】



Ｉａ

【０５４６】

式において、Ｙ$_1$及びＹ$_4$は、独立して結合、Ｏ、Ｎ、ＣＨ、ＣＨ$_2$、ＣＨＲ$_{13}$、ＣＲ$_{13}$、Ｃ（Ｒ$_{13}$）$_2$又はＮＲ$_{12}$から選択され、且つ、Ｙ$_1$及びＹ$_4$は、同時に結合又はＯではなく、

Ｙ$_5$及びＹ$_6$は、独立してＯ、Ｎ、Ｓ、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、ＣＨ、ＣＨ$_2$、ＮＨ、ＣＨＲ$_{13}$、ＣＲ$_{13}$、Ｃ（Ｒ$_{13}$）$_2$又はＮＲ$_{12}$から選択され、

環Ｂ、Ｒ$_1$～Ｒ$_{13}$、Ｘ$_2$及びＸ$_3$は、実施形態１で定義される通りであり、

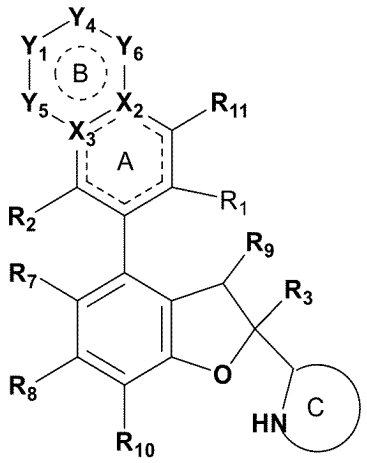
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５４７】

３．前記式Ｉで表される化合物は、下記の式Ｉｂで表される構造を有することを特徴とする、実施形態１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５４８】

【化８７】



Ｉｂ

【０５４９】

式において、Y_1、Y_4、Y_5及びY_6は、実施形態２で定義される通りであり、R_1～R_3、R_7～R_{13}、X_2及びX_3は、実施形態１で定義される通りである。

【０５５０】

環Ｃは、置換又は非置換の４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、好ましくは置換又は非置換の４～８員窒素含有単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員窒素含有スピロヘテロシクリル、或いは置換又は非置換の６～１２員窒素含有縮合ヘテロシクリルであり、前記４～１２員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルは、更に任意選択でＮ及びＯから選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含んでもよく、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５５１】

４．Y_1又はY_4又はY_5又はY_6が、NR_{12}である場合、R_{12}は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換されることを特徴とする、実施形態１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５５２】

５．Y_1又はY_4又はY_5又はY_6が、NR_{12}である場合、R_{12}は、Ｈ、アセチル、プロピオニル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～６員ヘテロシクリル、Ｃ３～Ｃ５シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換されることを特徴とする、実施形態１～４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５５３】

６．Ｙ１又はＹ４又はＹ５又はＹ６が、任意選択でＣＨＲ１３、ＣＲ１３又はＣ（Ｒ１３）２から選択される場合、Ｒ１３は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’から選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ６アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換されることを特徴とする、実施形態１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５５４】

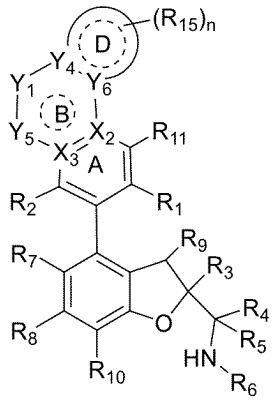
７．Ｙ１又はＹ４又はＹ５又はＹ６が、任意選択でＣＨＲ１３、ＣＲ１３又はＣ（Ｒ１３）２から選択される場合、Ｒ１３は、Ｈ、フッ素、塩素、オキソ（＝Ｏ）、Ｃ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、及びＣ３～Ｃ４シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－から選択されることを特徴とする、実施形態１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５５５】

８．前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩａで表される構造を有することを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５５６】

【化８８】



ＩＩａ

【０５５７】

式において、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２、Ｘ３、Ｙ１及びＹ５は実施形態１で定義される通りであり、

Ｙ４は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

Ｙ６は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

環Ｄは、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリル、Ｃ５～Ｃ１０ヘテロアリール又はＣ６～Ｃ１０アリールであり、前記Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリル及びＣ５～Ｃ１０ヘテロアリールは、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、

Ｒ１５は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（Ｏ）－

ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ６～Ｃ１４アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、

各ｎは、独立して０、１、２、３又は４であり、

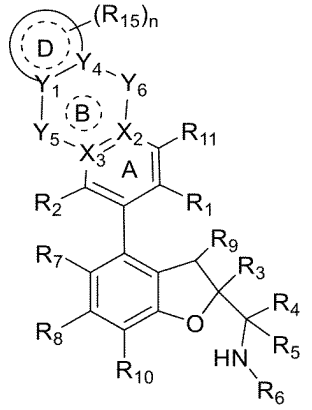
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５５８】

９．前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｂで表される構造を有することを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５５９】

【化８９】



ＩＩｂ

【０５６０】

式において、Ｒ$_1$～Ｒ$_{13}$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｙ$_5$及びＹ$_6$は実施形態１で定義される通りであり、

Ｙ$_1$は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

Ｙ$_4$は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、

環Ｄ、Ｒ$_{15}$及びＮは、実施形態８で定義される通りであり、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５６１】

１０．環Ｄは、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクリル、Ｃ５～Ｃ８ヘテロアリール又はＣ６～Ｃ１０アリールであり、前記Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクリル及びＣ５～Ｃ８ヘテロアリールは、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、Ｒ$_{15}$は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０、１又は２であることを特徴とする、実施形態８又は９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体

、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５６２】

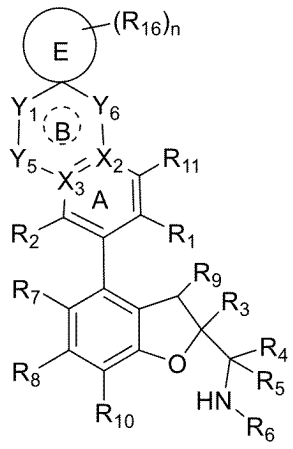
１１．R_{15}は、Ｈ、フッ素、塩素、アセチル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキルから選択され、ｎは、０又は１であることを特徴とする、実施形態８～１０のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５６３】

１２．前記式Ｉで表される化合物は、下記の式ＩＩｃで表される構造を有することを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５６４】

【化９０】



ＩＩｃ

【０５６５】

式において、R_1～R_{13}、X_2、X_3、Y_1、Y_5及びY_6は、実施形態１で定義される通りであり、

環Ｅは、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル又はＣ４～Ｃ９ヘテロシクリルであり、前記Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリルは、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、

R_{16}は、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換される。

【０５６６】

ｎは、０、１、２、３又は４であり、

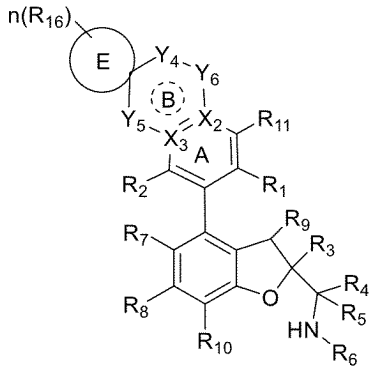
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５６７】

１３．前記式Ｉで表される化合物は、下記のＩＩｃで表される構造式を有することを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５６８】

【化９１】



ＩＩｄ

【０５６９】

式において、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２、Ｘ３、Ｙ４、Ｙ５及びＹ６は、実施形態１で定義される通りであり、

環Ｅ、Ｒ１６及びＮは、実施形態１２で定義される通りであり、

ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５７０】

１４．環Ｅは、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル又はＣ４～Ｃ６ヘテロシクリルであり、前記Ｃ４～Ｃ６ヘテロシクリルは、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、Ｒ１６は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びヒドロキシから選択され、ｎは、０又は１であることを特徴とする、実施形態１２又は１３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５７１】

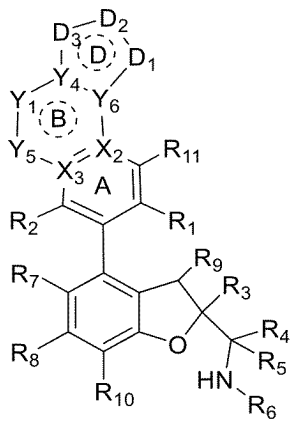
１５．環Ｅは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、オキソラニル、アゼチジニル、アザシクロペンチルであり、Ｒ１６は、Ｈ、フッ素、メチル、エチル、ヒドロキシから選択されることを特徴とする、実施形態１２～１５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５７２】

１６．前記式ＩＩａの化合物は、下記の式ＩＩＩａで表される構造を有することを特徴とする、実施形態８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５７３】

【化９２】



ＩＩＩａ

【０５７４】

式において、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２、Ｘ３、Ｙ１及びＹ５は、実施形態１で定義される通りであり、

Ｙ４及びＹ６は、実施形態８に記載される通りであり、

Ｄ１は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、ＣＲｆ及びＣＲｆＲｇから選択され、

Ｄ２は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ及び（ＣＲｆＲｇ）ｐから選択され、

Ｄ３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）２、Ｎ、ＮＲｅ、（ＣＲｆ）ｐ及び（ＣＲｆＲｇ）ｐから選択され、

各Ｒｅは、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、４～９員ヘテロアリール、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル、及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換される。

【０５７５】

各Ｒｆは、独立してＨ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換される。

【０５７６】

各Ｒｇは、独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’から選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換される。各ｐは、独立して１～４の整数であり、好ましくは１又は２である。

【０５７７】

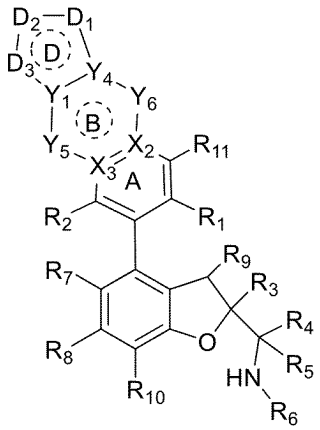
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５７８】

１７．前記式ＩＩｂの化合物は、下記の式ＩＩＩｂで表される構造を有することを特徴とする、実施形態９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５７９】

【化９３】



ＩＩＩｂ

【０５８０】

式において、R_1～R_{13}、X_2、X_3、Y_5及びY_6は、実施形態１で定義される通りであり、

Y_1及びY_4は、実施形態９に記載される通りであり、

D_1、D_2及びD_3は、実施形態１６に記載される通りであり、

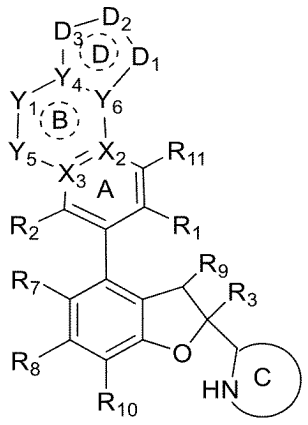
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０５８１】

１８．前記式ＩＩＩａの化合物は、下記の式ＩＶａで表される構造を有することを特徴とする、実施形態１６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５８２】

【化９４】

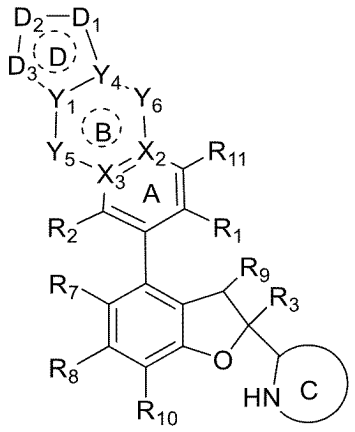


ＩＶａ

【０５８３】

式において、R_1～R_{13}、X_2、X_3、Y_1及びY_5は、実施形態１で定義される通

りであり、
Ｙ４及びＹ６は、実施形態８に記載される通りであり、
Ｄ１、Ｄ２及びＤ３は、実施形態１６に記載される通りであり、
環Ｃは、実施形態３に記載される通りであり、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。
【０５８４】
１９．前記式ＩＩＩｂの化合物は、下記の式ＩＶｂで表される構造を有することを特徴とする、実施形態１７に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０５８５】
【化９５】



ＩＶｂ

【０５８６】
式において、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２、Ｘ３、Ｙ５及びＹ６は、実施形態１で定義される通りであり、
Ｙ１及びＹ４は、実施形態９に記載される通りであり、
Ｄ１、Ｄ２及びＤ３は、実施形態１６に記載される通りであり、
環Ｃは、実施形態３に記載される通りであり、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。
【０５８７】
２０．Ｒ１は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、ハロＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、実施形態１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０５８８】
２１．Ｒ１は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＲ’であり、前記Ｒ’は、Ｈ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０５８９】
２２．Ｒ１は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ２であることを特徴とする、実施形態１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０５９０】
２３．Ｒ１は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ３であることを特徴とする、実施形態１～２１の

いずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９１】

２４．R_2は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択されることを特徴とする、実施形態１～２３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９２】

２５．R_2は、Ｈ、ハロゲン及びメトキシから選択されることを特徴とする、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９３】

２６．R_2は、ハロゲンから選択されることを特徴とする、実施形態１～２５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９４】

２７．R_2は、フッ素及び塩素から選択されることを特徴とする、実施形態１～２６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９５】

２８．R_2は、フッ素であることを特徴とする、実施形態１～２７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９６】

２９．R_3は、置換又は非置換のアリールから選択されることを特徴とする、実施形態１～２８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９７】

３０．R_3は、置換又は非置換のフェニルから選択されることを特徴とする、実施形態１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９８】

３１．R_3は、フェニルであることを特徴とする、実施形態１～３０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０５９９】

３２．R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、置換又は非置換のアルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含むことを特徴とする、実施形態１～３１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６００】

３３．R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、実施形態１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６０１】
３４．R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、Ｃ１～Ｃ３アルキルから選択されることを特徴とする、実施形態１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０２】
３５．R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、メチルから選択されることを特徴とする、実施形態１～３４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０３】
３６．R_4及びR_5は、いずれもＨであることを特徴とする、実施形態１～３５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０４】
３７．R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択されることを特徴とする、実施形態１～３６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０５】
３８．R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択されることを特徴とする、実施形態１～３７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０６】
３９．R_7及びR_8は、それぞれ独立してフッ素及び塩素から選択されることを特徴とする、実施形態１～３８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０７】
４０．R_7は、塩素であり、R_8は、フッ素であることを特徴とする、実施形態１～３９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０８】
４１．R_9は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択されることを特徴とする、実施形態１～４０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６０９】
４２．R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択されることを特徴とする、実施形態１～４１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１０】
４３．R_9は、Ｈであることを特徴とする、実施形態１～４２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６１１】
４４．R_{10}は、Ｈ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、実施形態１～４３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１２】
４５．R_{10}は、Ｈ、Ｆ及びメチルから選択されることを特徴とする、実施形態１～４４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１３】
４６．R_{10}は、Ｈであることを特徴とする、実施形態１～４５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１４】
４７．R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、独立してＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、実施形態１～４６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１５】
４８．R_{11}は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮCH_3から選択されることを特徴とする、実施形態１～４７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１６】
４９．R_{11}は、Ｈであることを特徴とする、実施形態１～４８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１７】
５０．X_2は、Ｃであることを特徴とする、実施形態１～４９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１８】
５１．X_2は、Ｎであることを特徴とする、実施形態１～４９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６１９】
５２．X_3は、Ｃであることを特徴とする、実施形態１～５１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２０】
５３．X_3は、Ｎであることを特徴とする、実施形態１～５０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２１】
５４．Y_5は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及びＮCH_3から選択されることを特徴とする、実施形態１～５３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６２２】
５５．Y_5は、Ｏであることを特徴とする、実施形態１～５４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２３】
５６．Y_5は、ＣＨ又はCH_2であることを特徴とする、実施形態１～５４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２４】
５７．Y_5は、ＮＨ又はＮであることを特徴とする、実施形態１～５４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２５】
５８．Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ又はNCH_3から選択されることを特徴とする、実施形態２～７、９、１２～１３、１７及び１９～５６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２６】
５９．Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－NCH_3、ＣＨ、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択されることを特徴とする、実施形態２～７、８、１２、１６及び１８～５３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２７】
６０．R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換のＣ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択されることを特徴とする、実施形態１～５９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６２８】
６１．R_6は、Ｈ、置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１～３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、スルホニル、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、スルホンアミド、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは
R_6は、置換のＣ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル又は置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１～３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ

１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１～３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

R_6が、置換の６～１２員架橋シクリル、置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換の６～１２員スピロシクリル又は置換の６～１２員スピロヘテロシクリルである場合、その置換基は、１～３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、ハロゲン及びＮＲ’Ｒ’’から選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択されることを特徴とする、実施形態１～６０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６２９】

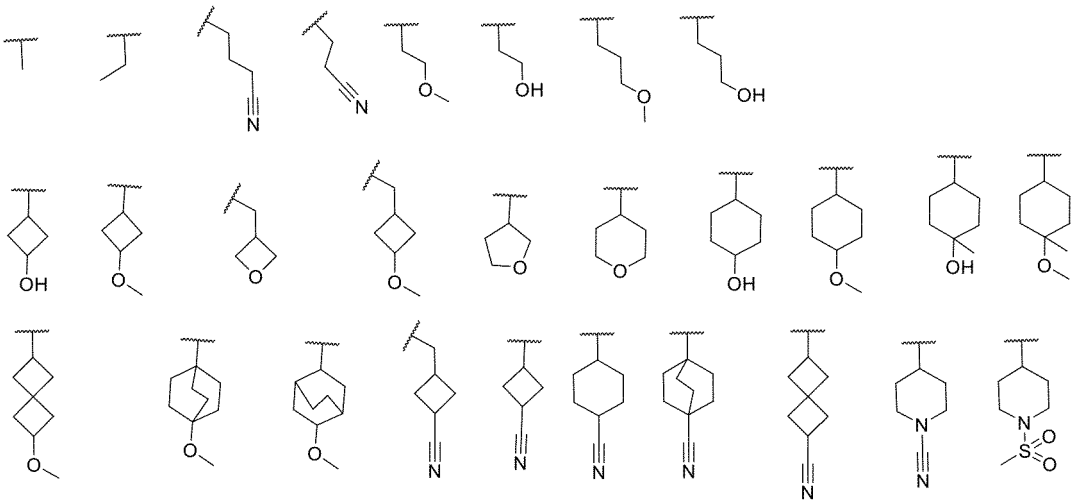
６２．R_6は、－Ｌ－Ｗ－Ｚであり、ここで、Ｌは、結合又は置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルであり、Ｗは、結合、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール、置換又は非置換の４～９員ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル又は置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルであり、Ｚは、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｏ－Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、スルホニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ’Ｒ’’、スルホンアミド、シアノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｏ－又は－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキルであり、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ又はＣ１～Ｃ４アルキルであることを特徴とする、実施形態１～５９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６３０】

６３．前記－Ｌ－Ｗ－Ｚは、下記から選択される（波線は結合の連結位置を示す）ことを特徴とする、実施形態６２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６３１】

【化９６】



【０６３２】

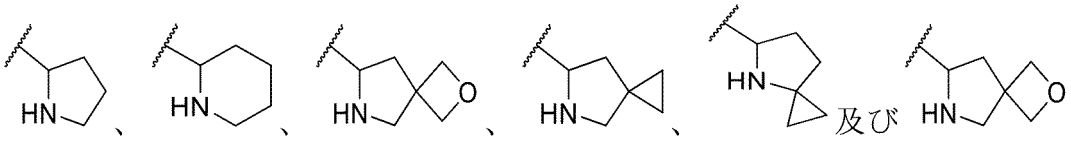
６４．Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結されたＣ及びＮは一緒にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい４～９員ヘテロシクリルを形成することを特徴とする、実施形態１～２、４～１７及び２０～６２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６３３】

６５．Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結されたＣ及びＮは一緒にＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい下記の基を形成することを特徴とする、実施形態１～２、４～１７、２０～６２及び６４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６３４】

【化９７】



【０６３５】

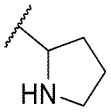
であり、波線は結合の連結位置を示す。

【０６３６】

６６．Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結されたＣ及びＮは一緒にＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい

【０６３７】

【化９８】



【０６３８】

を形成することを特徴とする、実施形態１～２、４～１７、２０～６２及び６４～６５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６３９】

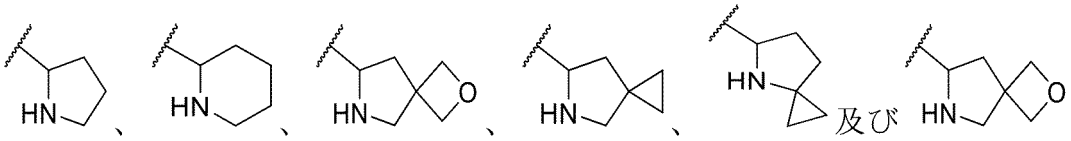
６７．環Ｃは、Ｈ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい４～９員ヘテロシクリルであることを特徴とする、実施形態３及び１８～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６４０】

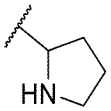
６８．環Ｃは、Ｈ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい下記の基であることを特徴とする、実施形態３、１８～１９及び６７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６４１】

【化９９】

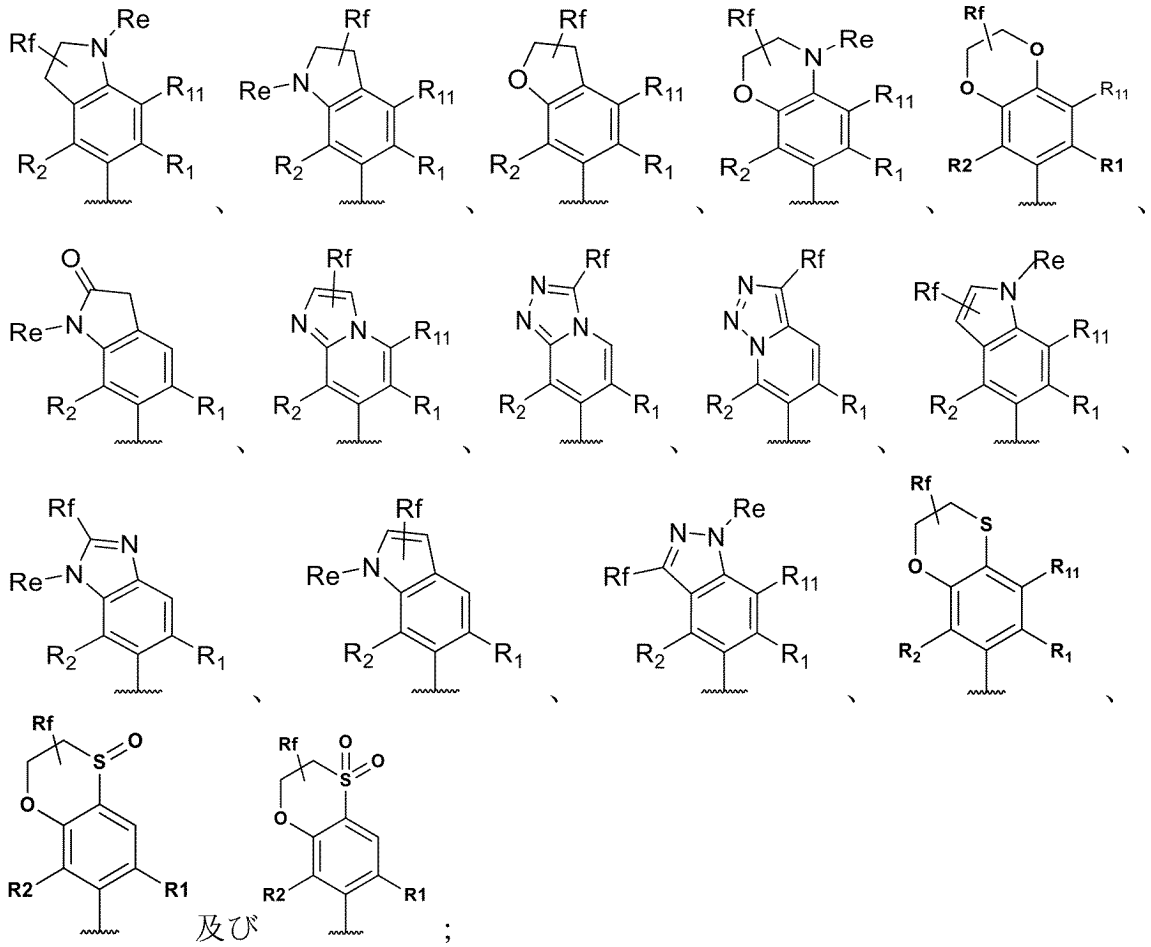


【０６４２】
であり、波線は結合の連結位置を示す。
【０６４３】
６９．環Ｃは、Ｈ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい
【０６４４】
【化１００】



【０６４５】
であることを特徴とする、実施形態３、１８～１９及び６７～６８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６４６】
７０．前記式Ｉ、Ｉａ及びＩｂの環Ａと環Ｂ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成することを特徴とする、実施形態１～７、２９～４６及び～５０～６９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６４７】

【化１０１】



【０６４８】

上記各基において、R_1は、シアノ又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビルから選択され、前記置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換されてもよく、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。

【０６４９】

７１．R_1は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{11}は、Ｈであり、R_eは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、エチルヒドロキシ、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、シアノ、－NH_2、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択されることを特徴とする、実施形態７０に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６５０】

７２．R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈであり、R_eは、Ｈ、メチル、シクロプロピル及びアセチルから選択

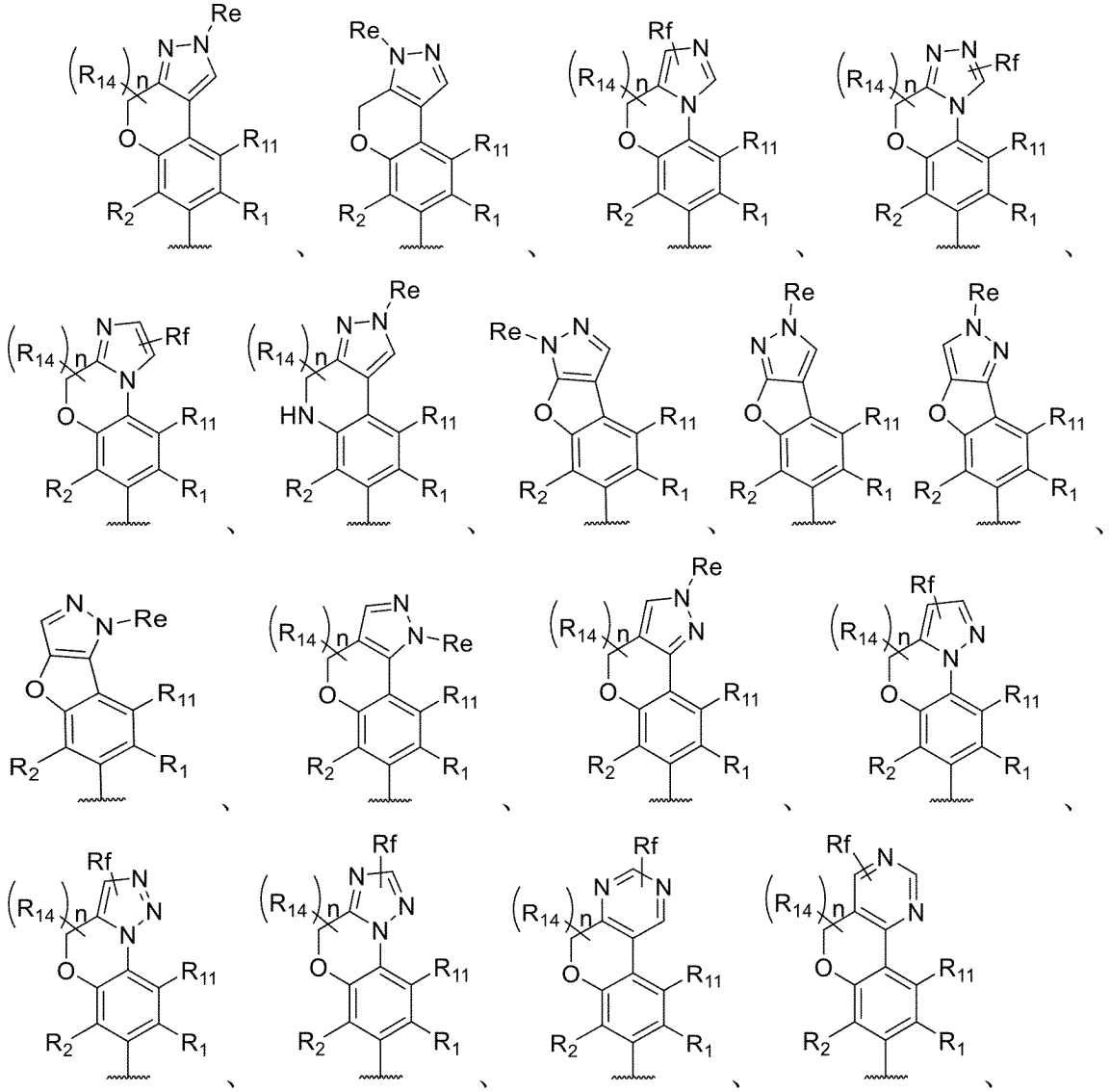
され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、シアノ、－NH_2、メトキシ及びメチルから選択されることを特徴とする、実施形態７１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６５１】

７３．前記式Ｉの環Ａと環Ｂ及びその置換基、或いは前記式ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩＩａ、ＩＩＩｂ、ＩＶａ及びＩＶｂの環Ａ、環Ｂと環Ｄ及びその置換基、或いは前記ＩＩｃ及びＩＩｄの環Ａ、環Ｂと環Ｅ及びその置換基は、一緒に下記のいずれか１つの基を形成することを特徴とする、実施形態１、８～１９、２９～４６及び５０～６９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

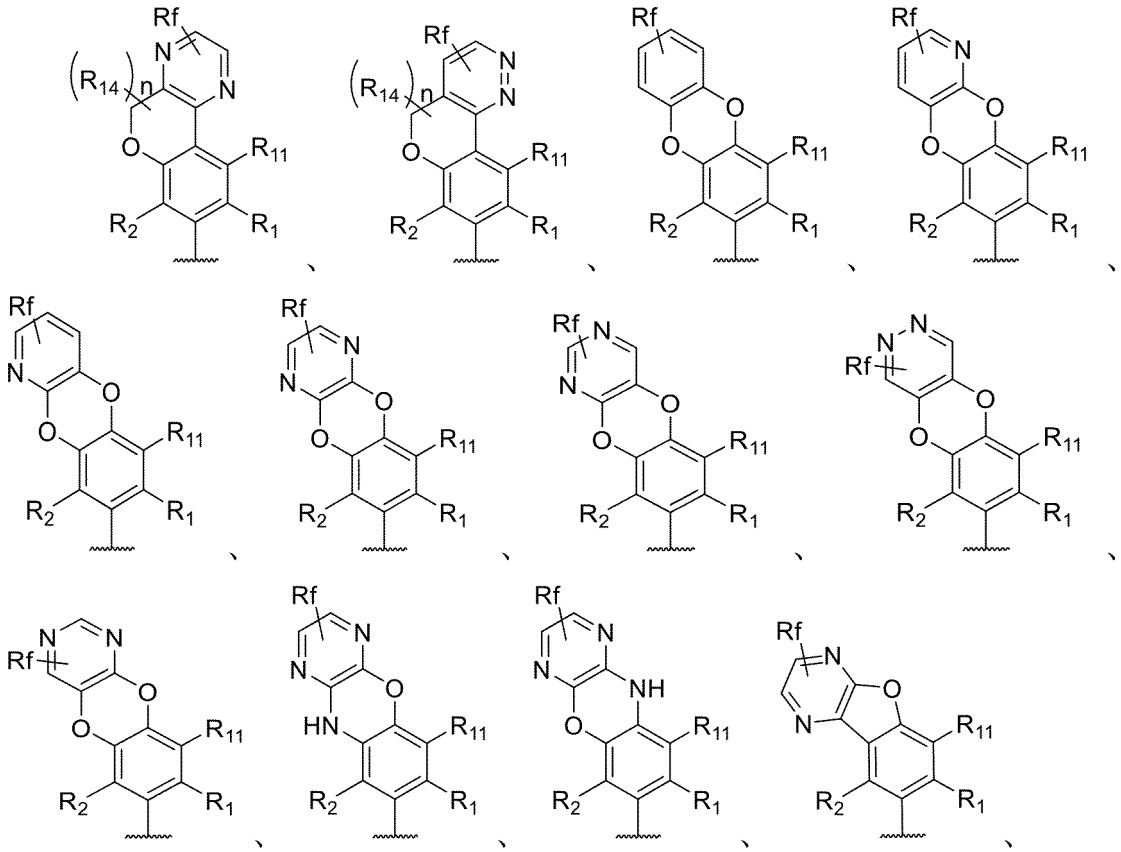
【０６５２】

【化１０２－１】



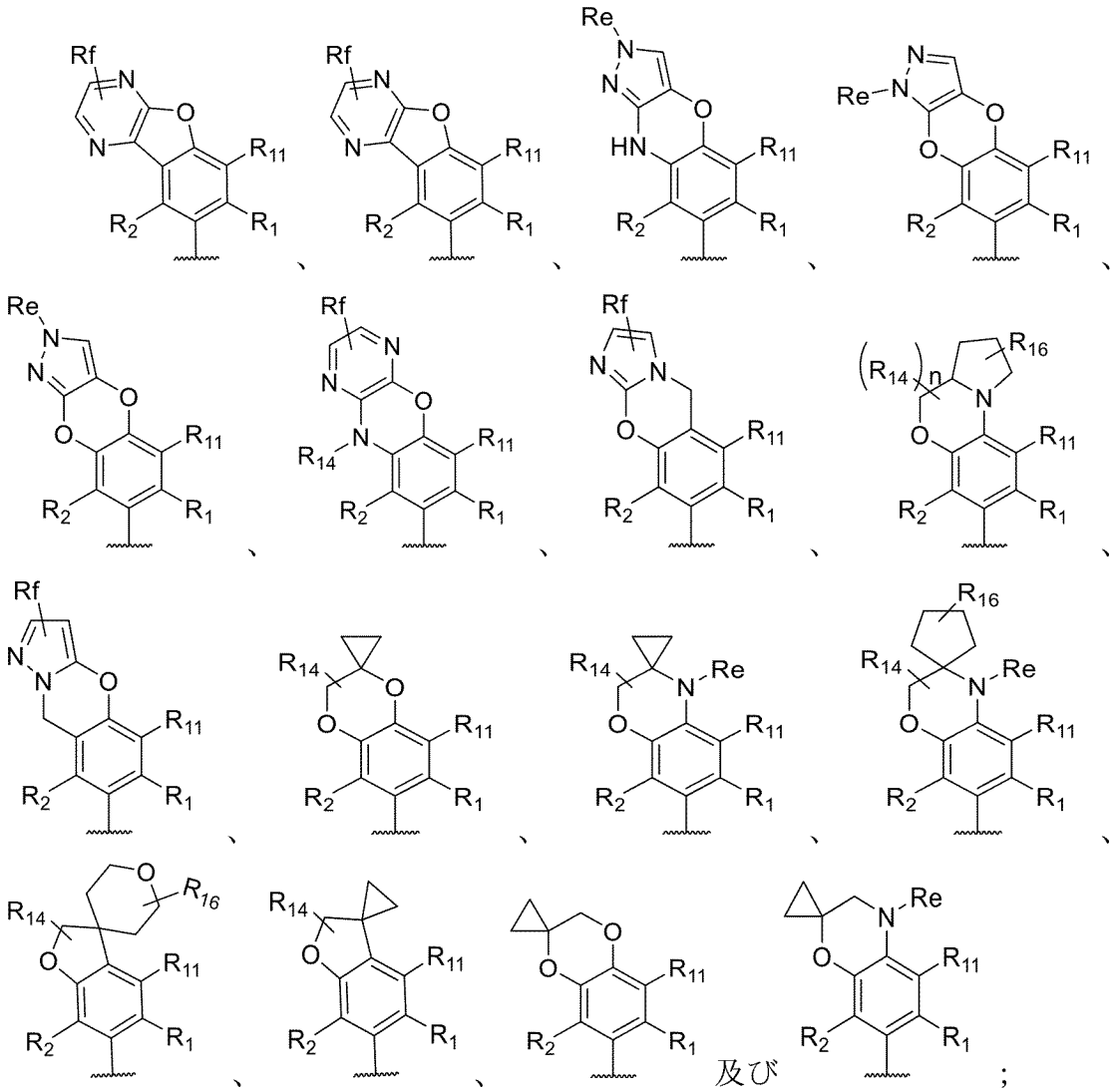
【０６５３】

【化１０２－２】



【０６５４】

【化１０２－３】



【０６５５】

上記各基において、R_1は、シアノ又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_{14}は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、置換非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。

【０６５６】

７４．R_1は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｈ又はＦであり、R_{11}は、Ｈであり、R_{14}は、Ｈ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、エチルヒドロキシ、アセチル、プロピオニル及びシクロプロピオニルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、シアノ、$-NH_2$、メトキシ、メチル、エチル、シクロプロピル及びシクロブチルから選択されることを特徴

とする、実施形態７３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６５７】

７５．R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2又は－Ｃ（＝Ｏ）$NHCH_3$であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈであり、R_{14}は、Ｈであり、R_{16}は、Ｈであり、R_eは、Ｈ、メチル、シクロプロピル及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、シアノ、$-NH_2$、メトキシ及びメチルから選択されることを特徴とする、実施形態７４に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６５８】

７６．下記のことを特徴とする、実施形態１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６５９】

X_2は、Ｃ又はＮから選択され、

X_3は、Ｃ又はＮから選択され、

Y_5は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CHR_{13}、CR_{13}、$-OCH_2-$、$-NCH_2-$、$-CH_2CH_2-$又はNR_{12}から選択され、

Y_6は、Ｏ、Ｎ、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、Ｓ、CHR_{13}、CR_{13}、$-OCH_2-$、$-NCH_2-$、$-CH_2CH_2-$又はNR_{12}から選択され、

Y_1は、結合、Ｏ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ、CHR_{13}、$C(R_{13})_2$又はNR_{12}から選択され、

Y_4は、結合、Ｏ、Ｎ、ＣＨ、CH_2、ＮＨ、CHR_{13}、$C(R_{13})_2$又はNR_{12}から選択され、

且つY_1及びY_4は、同時に結合又はＯではなく、

環Ｂは、任意選択で環形成に関与しないR_{13}及び／又はR_{12}により置換される以外、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、$-NR'R''$及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよく、

R_1は、シアノ及び$-C(=O)NR'R''$から選択され、

R_2は、Ｈ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、

R_3は、置換又は非置換のアリールから選択され、

R_4及びR_5は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いはR_4及びR_5は、それらに連結された炭素原子と一緒に３～６員置換又は非置換の環を形成し、前記環は、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、

R_6は、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルケニル、置換又は非置換のＣ２～Ｃ６アルキニル、置換又は非置換のＣ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、置換又は非置換の６～１４員アリール、置換又は非置換の５～１０員ヘテロアリール及び置換又は非置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋シクリル、置換又は非置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換又は非置換の６～１２員スピロシクリル及び置換又は非置換の６～１２員スピロヘテロシクリルから選択される。

【０６６０】

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結されたＣ及びＮは一緒にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい４～９員ヘテロシクリルを形成する。

【０６６１】

Ｒ$_{7}$及びＲ$_{8}$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル又は置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
Ｒ$_{9}$は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ヒドロキシ及びハロゲンから選択され、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
各Ｒ$_{12}$は、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、前記置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換されてもよく、
各Ｒ$_{13}$は、独立してＨ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’から選択され、前記置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換されてもよく、
Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
ここで、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０６６２】

７７．下記のことを特徴とする、実施形態１～３及び７６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６６３】

Ｘ$_{2}$は、Ｃ又はＮから選択され、
Ｘ$_{3}$は、Ｃ又はＮから選択され、
Ｙ$_{5}$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ、ＮＨ及びＮＣＨ$_{3}$から選択され、
Ｙ$_{6}$は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ、ＮＨ及びＮＣＨ$_{3}$から選択され、
Ｙ$_{1}$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－ＮＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$及び－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－から選択され、
Ｙ$_{4}$は、結合、Ｏ、ＮＨ、－ＮＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$及び－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－から選択され、
且つＹ$_{1}$及びＹ$_{4}$は、同時に結合又はＯではなく、
環Ｂは、更に任意選択でヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’Ｒ’’及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよく、
Ｒ$_{1}$は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$から選択され、
Ｒ$_{2}$は、Ｈ、フッ素及びメトキシから選択され、
Ｒ$_{3}$は、ベンゼン環であり、
Ｒ$_{4}$及びＲ$_{5}$は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
Ｒ$_{6}$は、Ｈ、置換のＣ１～Ｃ６アルキル、置換のＣ１～Ｃ６アルコキシ、置換のＣ２～Ｃ６アルケニル又は置換のＣ２～Ｃ６アルキニルであり、その置換基は、１～３つであり、ヒドロキシ、ハロゲン、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、スルホニル、任意選択でハロゲンにより置換されるＣ１～Ｃ４アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＮＲ’Ｒ’’、スルホンアミド、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及び任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４

アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、カルボキシ、ＮＲ’Ｒ’’、６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択される置換基により置換される６～１４員アリール、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル及び４～９員ヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

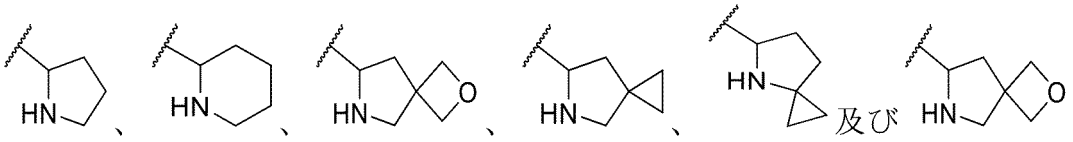
Ｒ$_6$は、置換のＣ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル又は置換の４～９員単環式又は縮合環式ヘテロシクリルであり、その置換基は、１～３つであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシカルボニルから選択され、前記Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ及び－ＮＲ’Ｒ’’から選択される１～３つの基により置換され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、或いは

Ｒ$_6$が、置換の６～１２員架橋シクリル、置換の６～１２員架橋ヘテロシクリル、置換の６～１２員スピロシクリル又は置換の６～１２員スピロヘテロシクリルである場合、その置換基は、１～３つであり、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ、ハロゲン及びＮＲ’Ｒ’’から選択され、ここで、前記Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

或いは、Ｒ$_4$又はＲ$_5$とＲ$_6$及びそれらに連結されたＣ及びＮは一緒にＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい下記の基を形成し、

【０６６４】

【化１０３】



【０６６５】

であり、

Ｒ$_7$及びＲ$_8$は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

Ｒ$_9$は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

Ｒ$_{10}$は、Ｈ、メチル及びＦから選択され、

Ｒ$_{11}$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、フッ素、塩素、メチル、メトキシ及び－ＮＣＨ$_3$から選択され、

各Ｒ$_{12}$は、独立してＨ、アセチル、プロピオニル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～６員ヘテロシクリル、Ｃ３～Ｃ５シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

各Ｒ$_{13}$は、独立してＨ、フッ素、塩素、オキソ（＝Ｏ）、Ｃ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、及びＣ３～Ｃ４シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－から選択され、

波線は結合の連結位置を示す。

【０６６６】

７８．下記のことを特徴とする、実施形態８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６６７】

Ｘ$_2$は、Ｃ又はＮから選択され、

X_3は、Ｃ又はＮから選択され、
Y_1は、結合、Ｏ、ＮＨ、－ＮＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され、
Y_5は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_2$、ＣＨ、ＮＨ及びＮＣＨ$_3$から選択され、且つ、Y_1及びY_5は、同時にＯではなく、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
Y_6は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
環Ｄは、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリル、Ｃ５～Ｃ１０ヘテロアリール又はＣ６～Ｃ１０アリールであり、前記Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリル及びＣ５～Ｃ１０ヘテロアリールは、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、
R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換のＣ６～Ｃ１４アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
各ｎは、独立して０、１、２、３又は４であり、
R_1～R_{11}は、実施形態７６に記載される通りである。

【０６６８】

７９．R_1～R_{11}は、実施形態７７に記載される通りであることを特徴とする、実施形態７８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６６９】

８０．下記のことを特徴とする、実施形態９に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６７０】

X_2及びX_3は、Ｃであり、
Y_1は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
Y_4は、Ｃ、ＣＨ又はＮから選択され、
Y_5は、結合、Ｏ、ＮＨ、－ＮＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$及び－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－から選択され、
Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、ＣＨ$_2$、ＣＨ、ＮＨ及びＮＣＨ$_3$から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、
環Ｄは、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル、Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリル、Ｃ５～Ｃ１０ヘテロアリール又はＣ６～Ｃ１０アリールであり、前記Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリル及びＣ５～Ｃ１０ヘテロアリールは、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、
R_{15}は、Ｈ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、置換又は非置換のＣ６～Ｃ１４アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、
各ｎは、独立して０、１、２、３又は４であり、
R_1～R_{11}は、実施形態７６に記載される通りである。

【０６７１】

８１．R_1～R_{11}は、実施形態７７に記載される通りであることを特徴とする、実施形態８０に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオ

マー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６７２】
８２．下記のことを特徴とする、実施形態１２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６７３】
X_2及びX_3は、Ｃであり、
Y_1は、Ｏ又はCH_2から選択され、
Y_5は、結合、Ｏ、ＮＨ、－NCH_3、CH_2及び－ＣＨ（CH_3）－から選択され、
Y_6は、結合、Ｏ、Ｓ、Ｎ、CH_2、ＣＨ、ＮＨ及びNCH_3から選択され、且つ、Y_5及びY_6は同時に結合ではなく、
環Ｅは、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビル又はＣ４～Ｃ９ヘテロシクリルであり、前記Ｃ４～Ｃ９ヘテロシクリルは、任意選択でＯ、Ｎ及びＳから選択される１～３つのヘテロ原子を含み、
R_{16}は、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ヒドロキシ、Ｃ１～Ｃ４アシル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択され、
ｎは、０、１、２、３又は４であり、
R_1～R_{11}は、実施形態７６に記載される通りである。
【０６７４】
８３．R_1～R_{11}は、実施形態７７に記載される通りであることを特徴とする、実施形態８２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６７５】
８４．下記のことを特徴とする、実施形態１６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。
【０６７６】
X_2、X_3、Y_1、Y_5、Y_4及びY_6は、実施形態７８に記載される通りであり、
D_1は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、CR_fR_gから選択され、
D_2は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
D_3は、Ｏ、Ｓ、Ｎ、NR_e、$(CR_f)_p$及び$(CR_fR_g)_p$から選択され、
各R_eは、独立してＨ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、４～９員ヘテロシクリル、ＮＲ’Ｒ’’－Ｃ（Ｏ）－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４ハロアルキル、及び置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、
ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
各R_fは、独立してＨ、ハロゲン、オキソ（＝Ｏ）、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’から選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、
各R_gは、独立してＨ、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アシル、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル－

Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル－Ｃ（Ｏ）－及び－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ’Ｒ’’から選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、

ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

各ｐは、独立して１～４の整数であり、好ましくは１又は２であり、

Ｒ$_1$～Ｒ$_{11}$は、実施形態７６に記載される通りである。

【０６７７】

８５．Ｒ$_1$～Ｒ$_{11}$は、実施形態７７に記載される通りであることを特徴とする、実施形態８４に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６７８】

８６．下記のことを特徴とする、実施形態１７に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６７９】

Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｙ$_1$、Ｙ$_5$、Ｙ$_4$、Ｙ$_6$、及びｎは、実施形態８０に記載される通りであり、

Ｄ$_1$、Ｄ$_2$及びＤ$_3$は、実施形態８４に記載される通りであり、

Ｒ$_1$～Ｒ$_{11}$は、実施形態７６に記載される通りである。

【０６８０】

８７．Ｒ$_1$～Ｒ$_{11}$は、実施形態７７に記載される通りであることを特徴とする、実施形態８６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６８１】

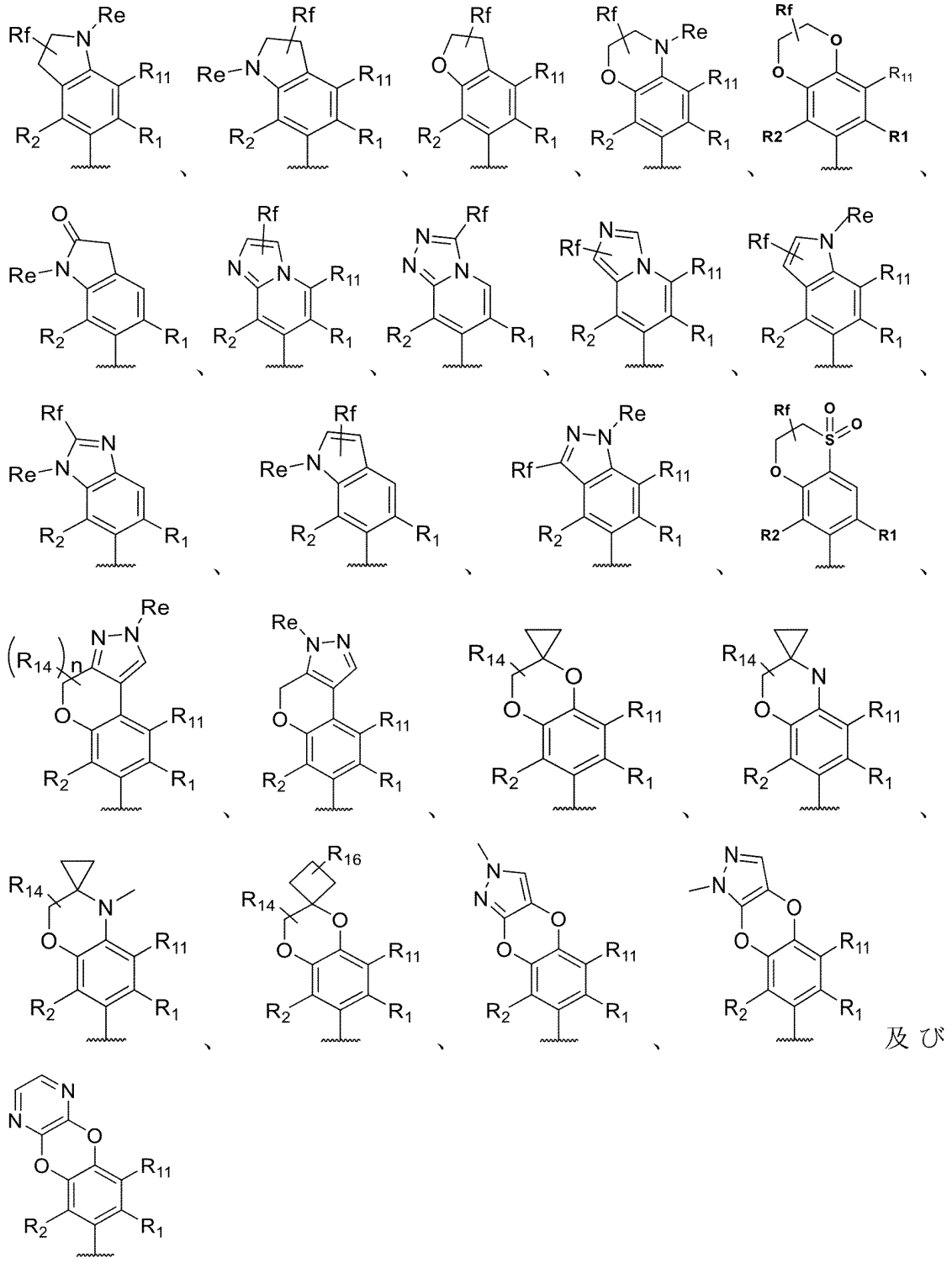
８８．下記のことを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６８２】

環Ａと環Ｂ及びその環置換基は一緒に

【０６８３】

【化１０４】



【０６８４】

を形成し、

式において、R_1は、シアノ又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｈ又はハロゲンであり、R_{11}は、Ｈ、ＯＨ、－ＮＲ’Ｒ’’、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、R_{14}は、Ｈ、ハロゲン又はＣ１～Ｃ４アルキルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、R_eは、Ｈ、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビル、置換非置換のＣ１～Ｃ４アシルから選択され、R_fは、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、置換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルコキシ、置

換又は非置換のＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビルから選択され、好ましくは、前記Ｃ１～Ｃ４アシル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びＣ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でＦ、ヒドロキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、波線は結合の連結位置を示し、

X_1は、Ｏであり、

R_3は、非置換又はヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルキル、ハロＣ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換されるフェニルから選択され、

R_4は、Ｈ又はＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

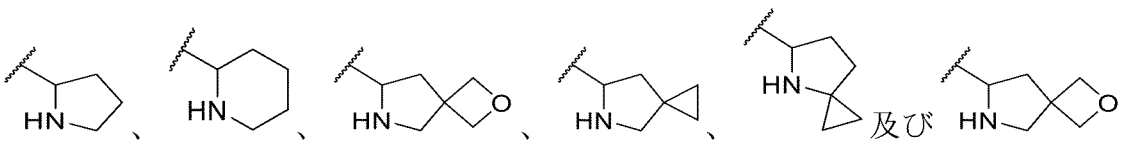
R_5は、Ｈ又はＣ１～Ｃ４アルキルから選択され、

R_6は、Ｈから選択され、Ｃ１～Ｃ４アルキルは、任意選択でヒドロキシ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びスルホニルから選択される１～３つの置換基により置換され、Ｃ３～Ｃ８シクロヒドロカルビルは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換され、４～９員ヘテロシクリルは、任意選択でハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１～Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、Ｃ１～Ｃ４アルキル及びＣ１～Ｃ４アルコキシから選択される１～３つの置換基により置換され、並びに、６～１２員架橋シクリル、６～１２員スピロシクリル、６～１２員架橋ヘテロシクリル又は６～１２員スピロヘテロシクリルは、それぞれ任意選択でＣ１～Ｃ４アルキル、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ及びシアノから選択される１～３つの置換基により置換され、

或いは、R_4又はR_5とR_6及びそれらに連結されるＣ及びＮは一緒にＨ、重水素、ヒドロキシ、メチル、Ｆ及びメトキシから選択される１～３つの置換基により置換されてもよい下記の基を形成し、

【０６８５】

【化１０５】



【０６８６】

であり、

R_7及びR_8は、それぞれ独立してＨ、ハロゲン、シアノ、メチル及びメトキシから選択され、

R_9は、Ｈ、メチル、メトキシ、ヒドロキシ及びＦから選択され、

R_{10}は、Ｈ、メチル及びＦから選択され、

波線は結合の連結位置を示す。

【０６８７】

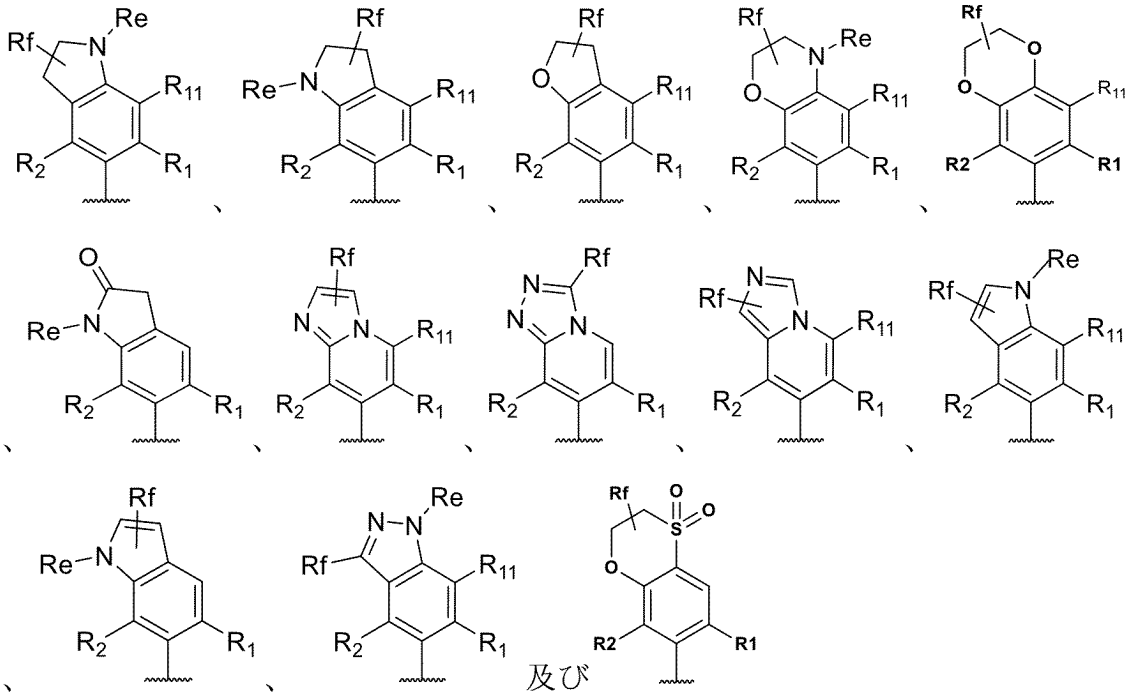
８９．下記のことを特徴とする、実施形態８８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６８８】

環Ａと環Ｂ及びその環置換基は一緒に

【０６８９】

【化１０６】



【０６９０】

式において、R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_eは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。

【０６９１】

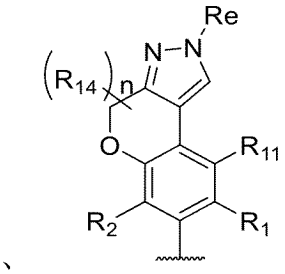
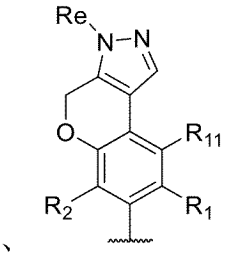
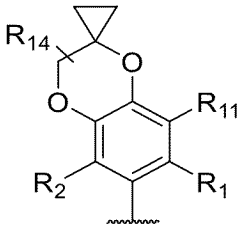
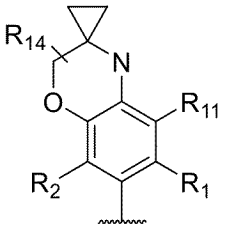
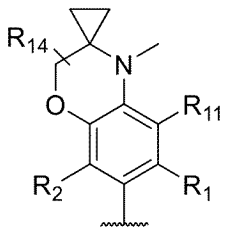
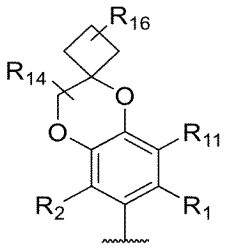
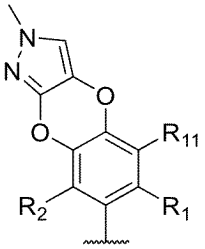
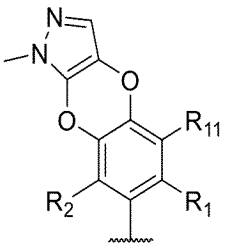
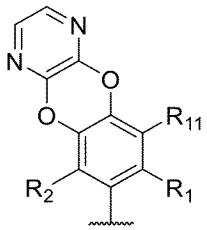
９０．下記のことを特徴とする、実施形態８８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６９２】

環Ａと環Ｂ及びその環置換基は一緒に

【０６９３】

【化１０７】


、

、

、

、

、

、

、

及び


【０６９４】

を形成し、

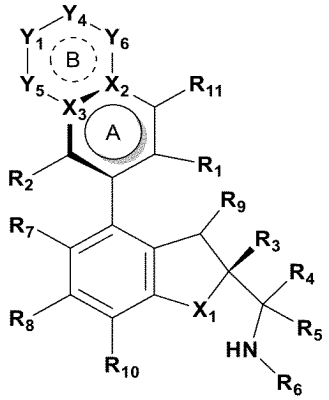
式において、R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’であり、R_2は、Ｆであり、R_{11}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、R_{14}は、Ｈ、Ｆ又はメチルであり、ｎは、０、１又は２であり、R_{16}は、Ｈ、ヒドロキシ及びメチルから選択され、R_eは、Ｈ、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2OCH_3$及びアセチルから選択され、R_fは、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、シアノ、－ＮＲ’Ｒ’’、メトキシ、エトキシ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロヒドロカルビルから選択され、ここで、Ｒ’及びＲ’’は、それぞれ独立してＨ及びメチルから選択され、波線は結合の連結位置を示す。

【０６９５】

９１．前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６９６】

【化１０８】



ＸＩ

【０６９７】

式において、

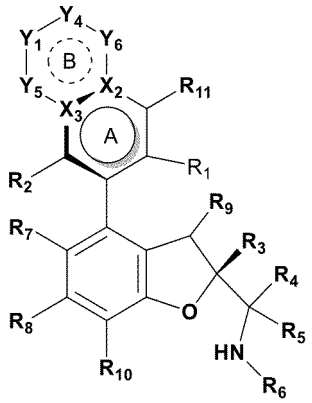
Ｒ１～Ｒ１１、Ｘ１～Ｘ３、Ｙ１、Ｙ４、Ｙ５、Ｙ６及び環Ｂは、実施形態１で定義される通りである。

【０６９８】

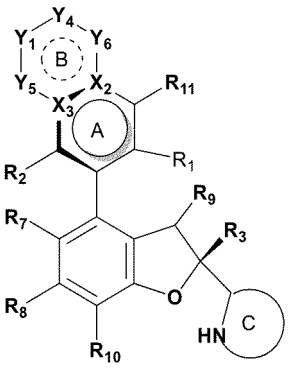
９２．前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０６９９】

【化１０９】



ＸＩａ



ＸＩｂ

【０７００】

式ＸＩａにおいて、Ｒ１～Ｒ１１、Ｘ２～Ｘ３、Ｙ１、Ｙ４、Ｙ５、Ｙ６及び環Ｂは、実施形態２で定義される通りであり、

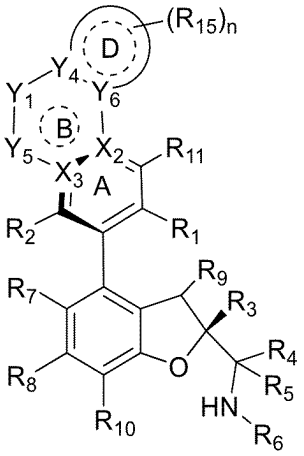
式ＸＩｂにおいて、Ｒ１～Ｒ３、Ｒ７～Ｒ１３、Ｘ２、Ｘ３及び環Ｂは、実施形態１で定義される通りであり、Ｙ１、Ｙ４、Ｙ５、Ｙ６及び環Ｃは、実施形態２で定義される通りである。

【０７０１】

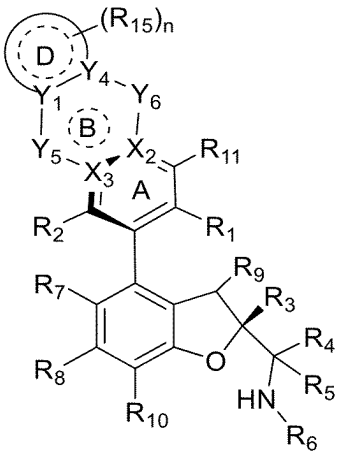
９３．前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０７０２】

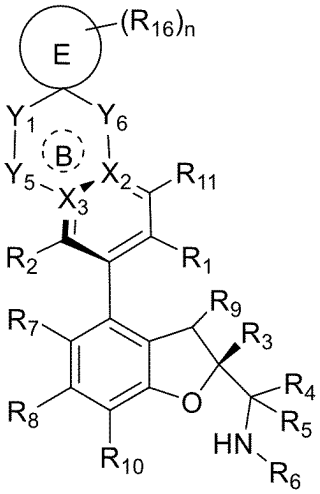
【化１１０】



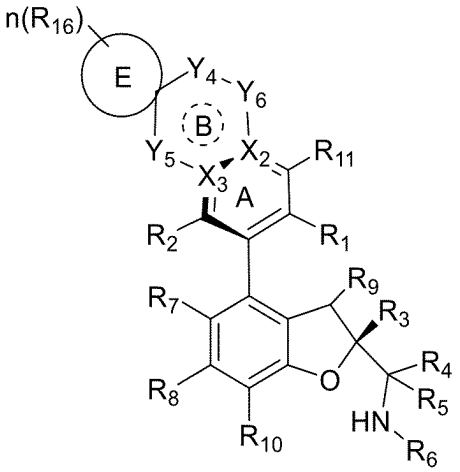
ＸＩＩａ



ＸＩＩｂ



ＸＩＩｃ



ＸＩＩｄ

【０７０３】

式ＸＩＩａにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２～Ｘ３、Ｙ１及びＹ５は、実施形態１で定義される通りであり、Ｙ４、Ｙ６、Ｒ１５、環Ｄ及びｎは、実施形態８で定義される通りであり、

式ＸＩＩｂにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２～Ｘ３、Ｙ１及びＹ５は、実施形態１で定義される通りであり、Ｙ４、Ｙ６、Ｒ１５、環Ｄ及びｎは、実施形態９で定義される通りであり、

式ＸＩＩｃにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２～Ｘ３、Ｙ１、Ｙ５及びＹ６は、実施形態１で定義される通りであり、環Ｅ、Ｒ１６及びｎは、実施形態１２で定義される通りであり、

式ＸＩＩｄにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２、Ｘ３、Ｙ４、Ｙ５及びＹ６は、実施形態１で定義される通りであり、環Ｅ、Ｒ１６及びｎは、実施形態１２で定義される通りであり、

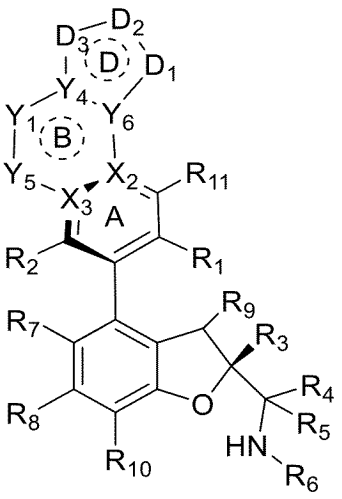
各式において、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０７０４】

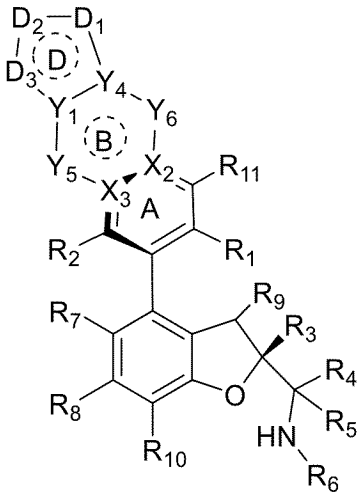
９４．前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０７０５】

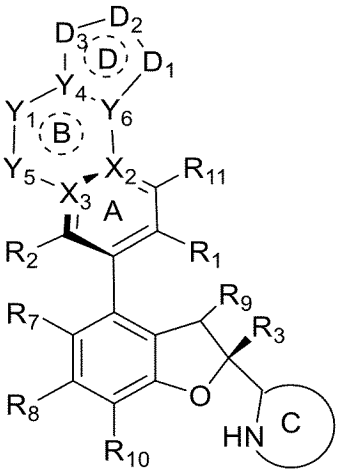
【化１１１】



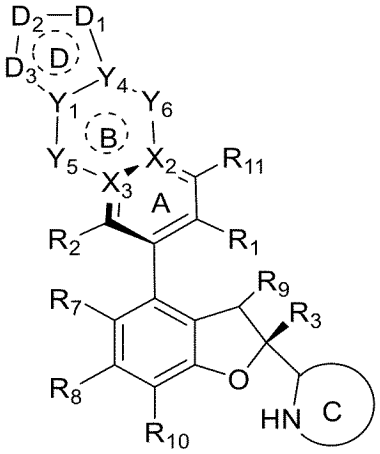
ＸＩＩＩａ



ＸＩＩＩｂ



ＸＩＶａ



ＸＩＶｂ

【０７０６】

式ＸＩＩＩａにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２～Ｘ３、Ｙ１及びＹ５は、実施形態１で定義される通りであり、Ｙ４及びＹ６は、実施形態８で定義される通りであり、Ｄ１、Ｄ２及びＤ３は、実施形態１６で定義される通りであり、

式ＸＩＩＩｂにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２～Ｘ３、Ｙ５及びＹ６は、実施形態１で定義される通りであり、Ｙ１及びＹ４は、実施形態９で定義される通りであり、Ｄ１、Ｄ２及びＤ３は、実施形態１６で定義される通りであり、

式ＸＩＶａにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２～Ｘ３、Ｙ１及びＹ５は、実施形態１で定義される通りであり、Ｙ４及びＹ６は、実施形態８で定義される通りであり、Ｄ１、Ｄ２及びＤ３は、実施形態１６で定義される通りであり、環Ｃは、実施形態３で定義される通りであり、

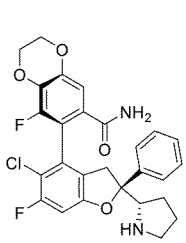
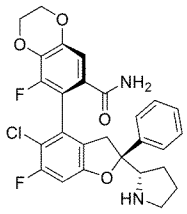
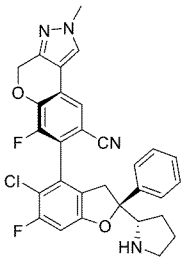
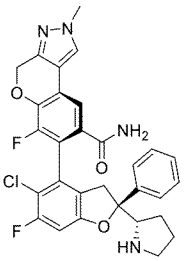
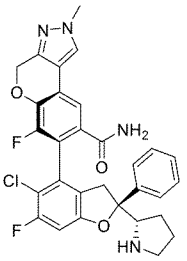
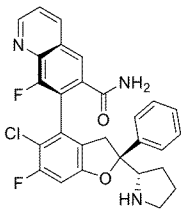
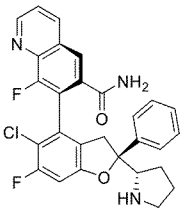
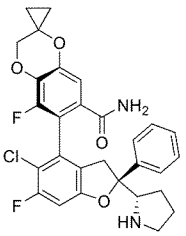
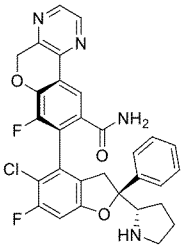
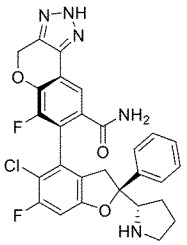
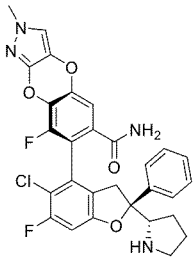
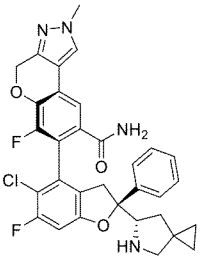
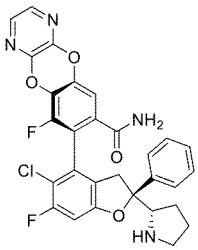
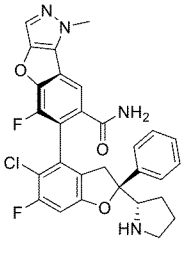
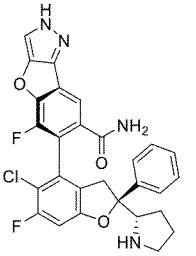
式ＸＩＶｂにおいて、Ｒ１～Ｒ１３、Ｘ２、Ｘ３、Ｙ５及びＹ６は、実施形態１で定義される通りであり、Ｙ１及びＹ４は、実施形態９で定義される通りであり、Ｄ１、Ｄ２及びＤ３は、実施形態１６で定義される通りであり、環Ｃは、実施形態３で定義される通りであり、

各式において、点線は二重結合の存在又は非存在を示す。

【０７０７】

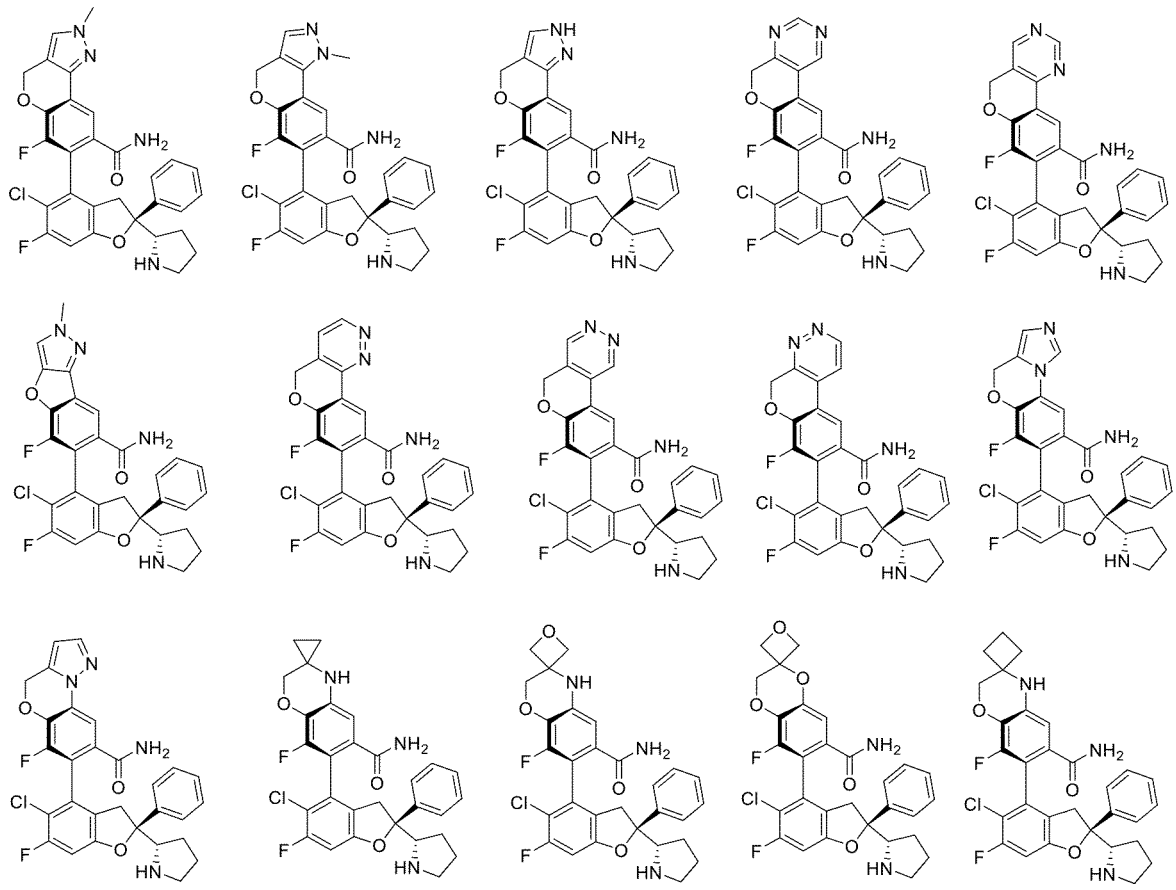
９５．前記化合物は、下記の化合物から選択されることを特徴とする、実施形態１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物。

【０７０８】
【化１１２－１】

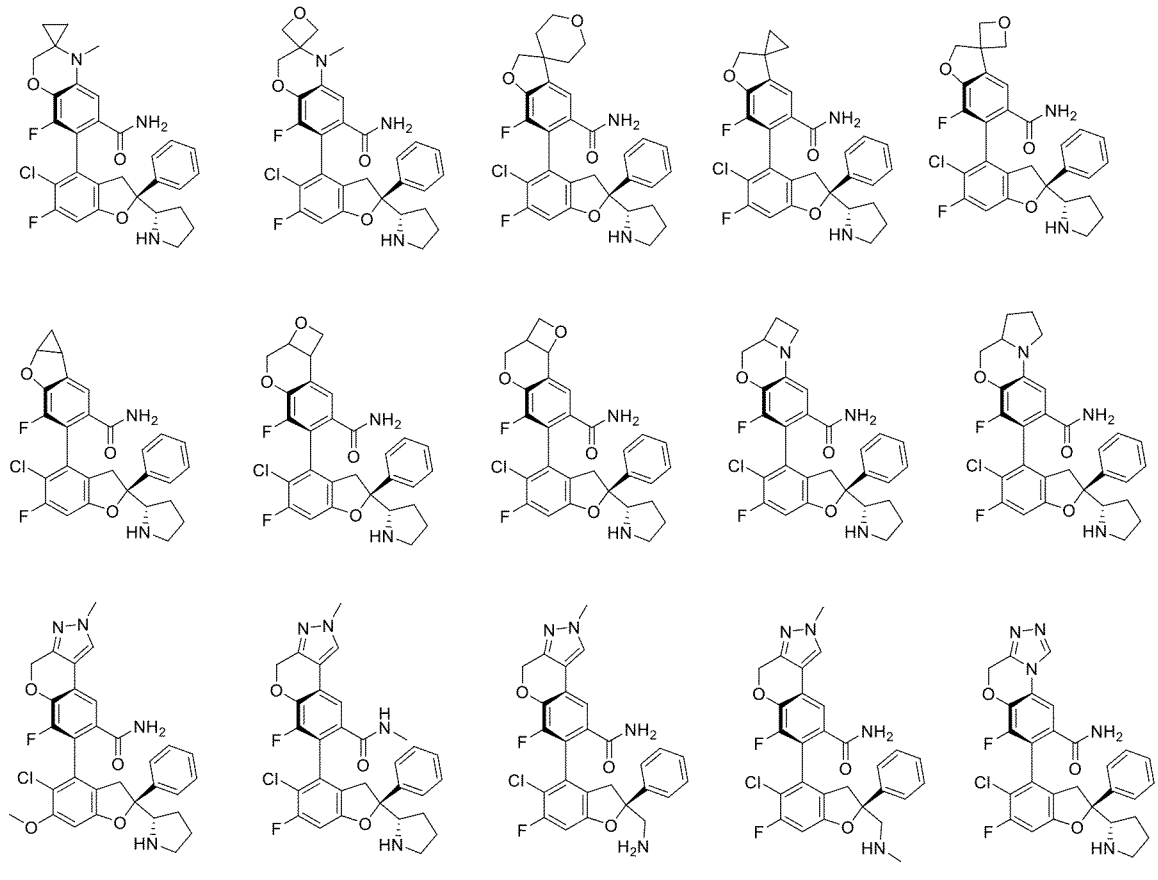
【０７０９】

【化１１２－２】

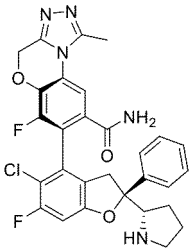
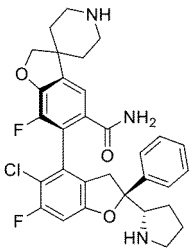
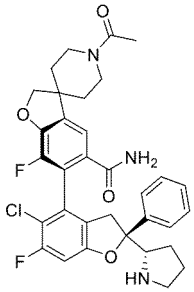
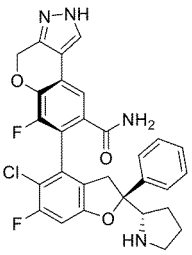
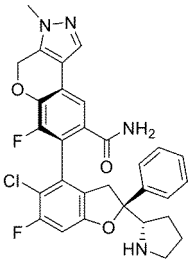
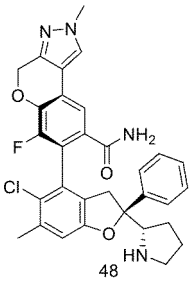
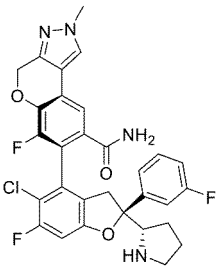
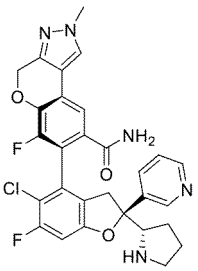
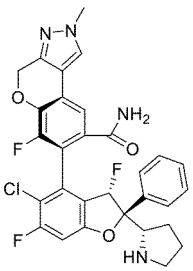
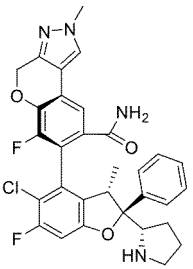
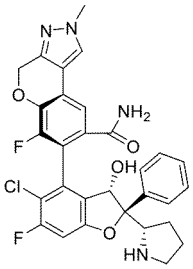
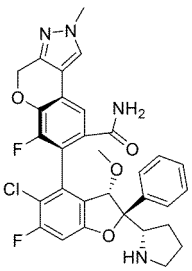
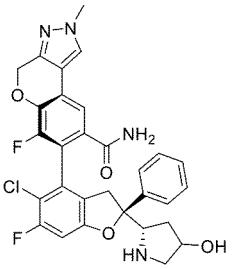
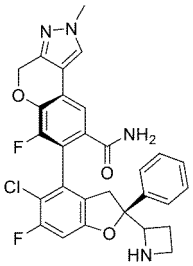
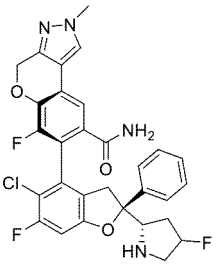


【０７１０】

【化１１２－３】

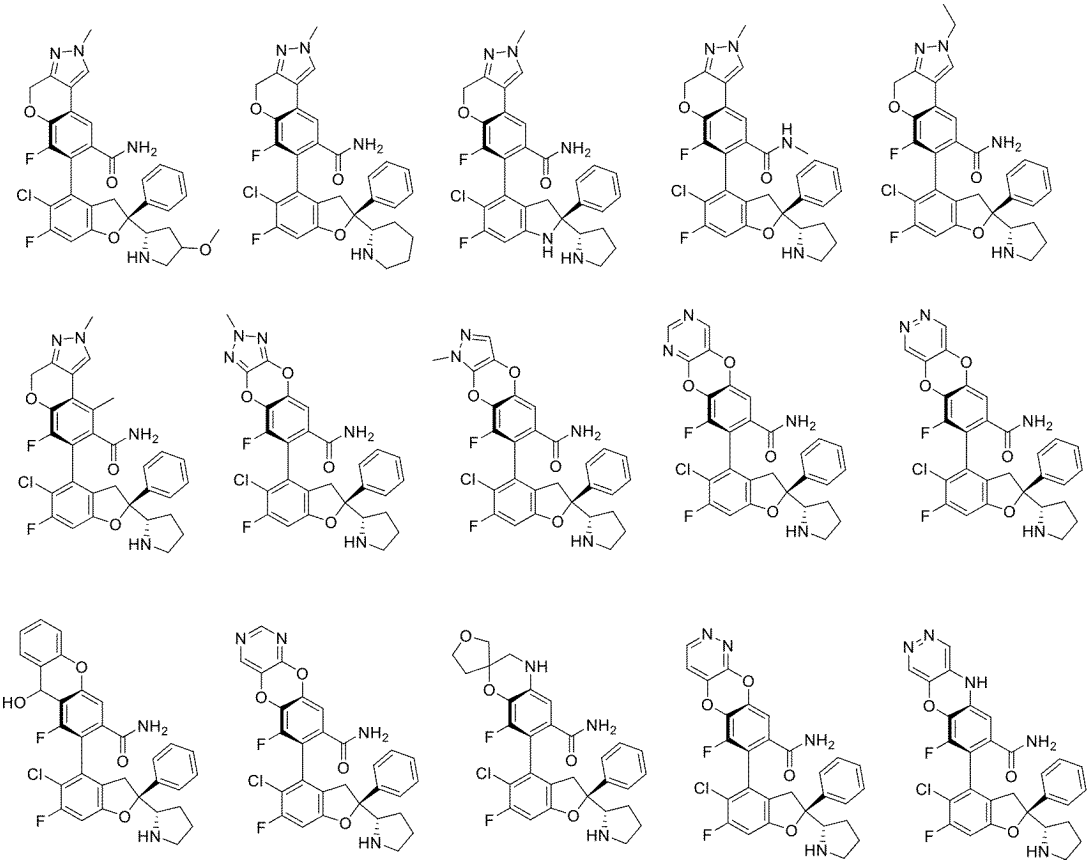


【０７１１】
【化１１２－４】







48










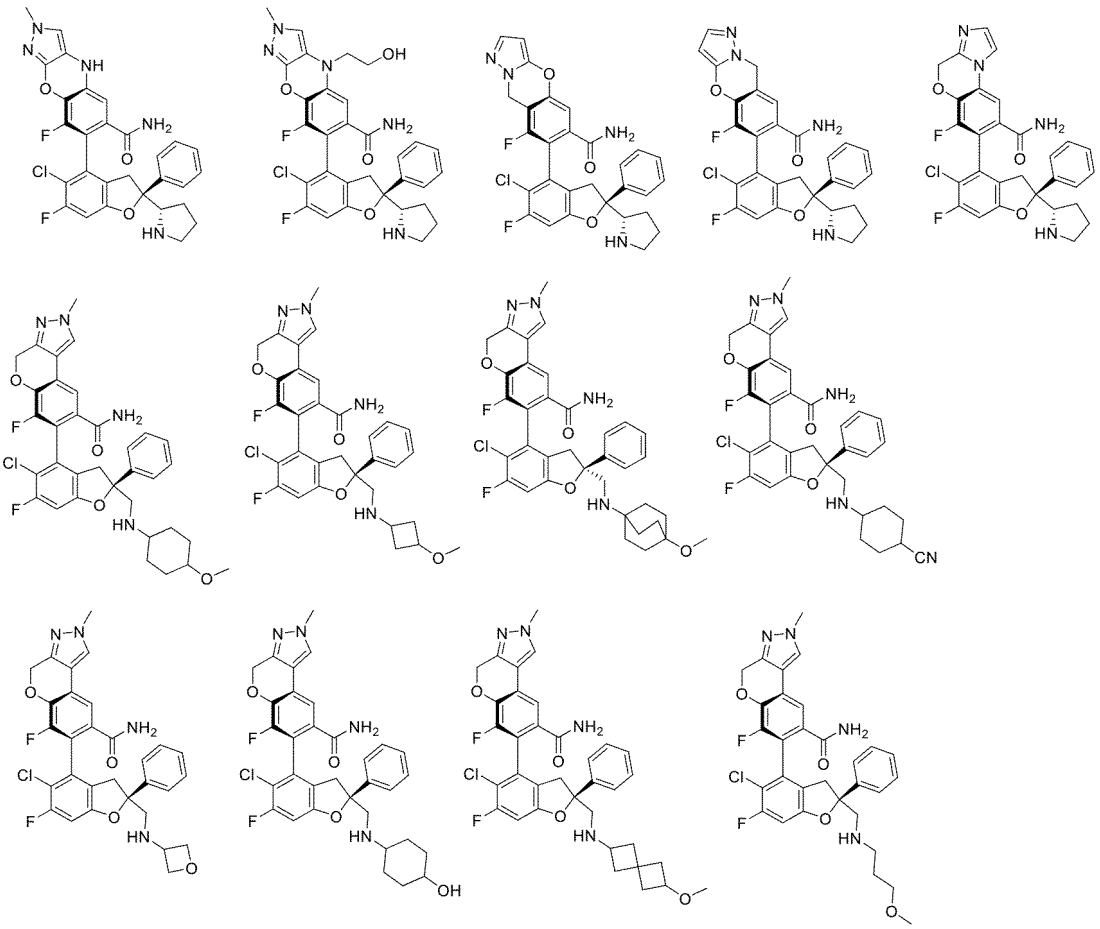
【０７１２】

【化１１２－５】



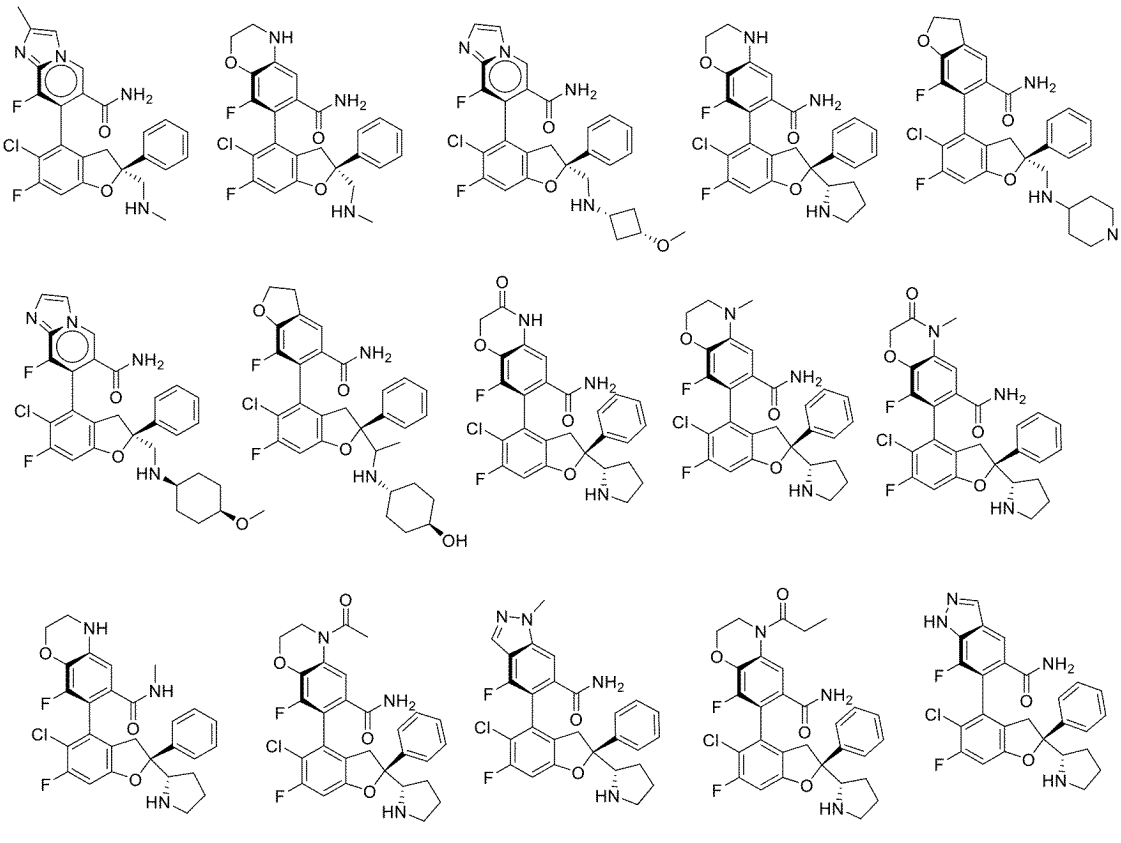
【０７１３】

【化１１２－６】

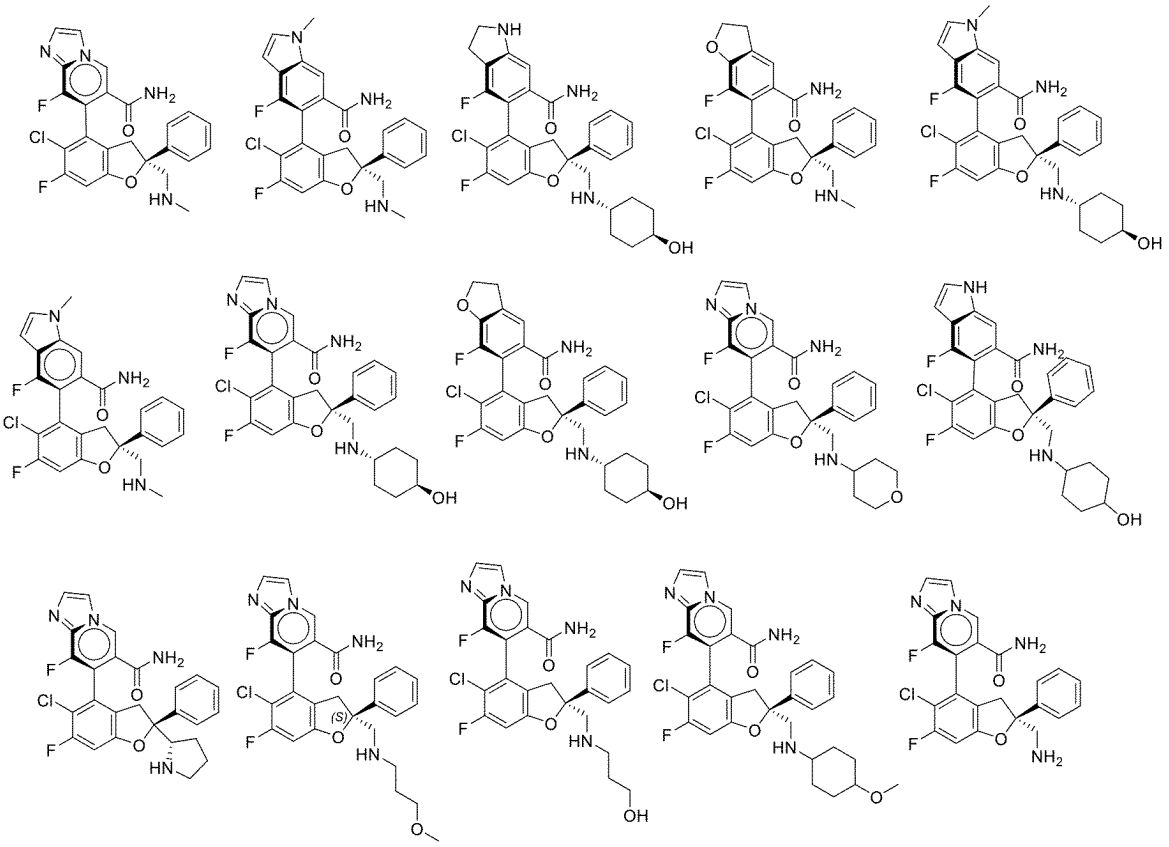


【０７１４】

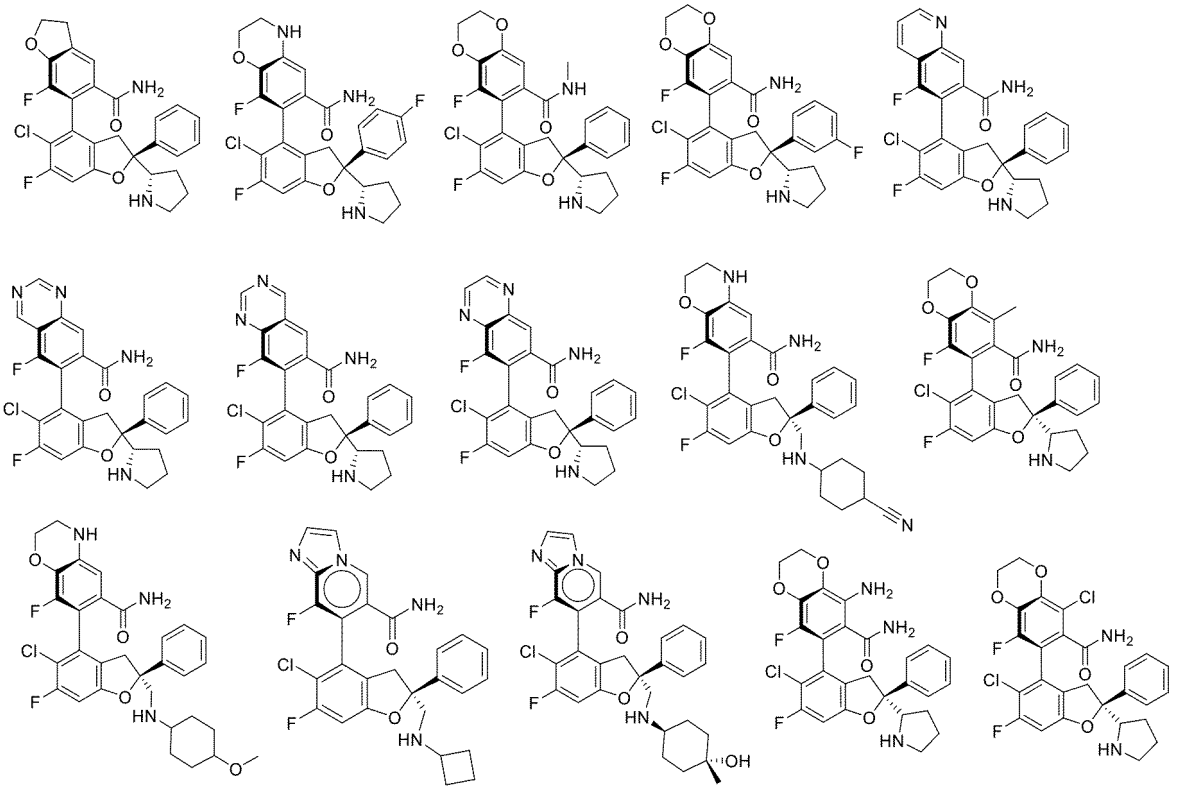
【化１１２－７】



【０７１５】
【化１１２－８】



【０７１６】
【化１１５－９】



【０７１７】

９５．医薬組成物であって、前記医薬組成物は、実施形態１～９４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物、及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含むことを特徴とする。

【０７１８】

９６．ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、実施形態１～９５のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、溶媒和物、同位体置換体、多結晶、プロドラッグ又は代謝産物の使用であり、好ましくは、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、腫瘍又は癌であり、固形腫瘍又は血液腫瘍を含み、より好ましくは、前記ＹＡＰ／ＴＡＺとＴＥＡＤとの相互作用によって媒介される疾患は、中皮腫（胸膜中皮腫、悪性胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫及び鞘膜中皮腫を含む）、子宮頸部扁平上皮癌、子宮内膜癌、食道扁平上皮癌、食道腺癌、膀胱尿路上皮癌、皮膚扁平上皮癌、多孔腫（良性多孔腫）、汗管癌（悪性汗管癌を含む）、テント上上衣腫（小児テント上上衣腫を含む）、類上皮血管内皮腫、上衣腫、乳癌（トリプルネガティブ乳癌を含む）、肺癌（非小細胞肺癌を含む）、卵巣癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、食道癌、肝臓癌（肝細胞癌、胆管癌和肝芽腫を含む）、神経芽腫、神経鞘腫、腎臓癌、肉腫（横紋筋肉腫、胎児性横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化多形肉腫、カポジ肉腫、軟部肉腫及び稀な軟部肉腫を含む）、骨癌、脳癌、髄芽腫、神経膠腫、髄膜腫及び頭頸部癌（頭頸部扁平上皮癌を含む）から選択される。

【実施例】

【０７１９】

Ｖ．実施例

以下、具体的な実施例に基づいて本発明を更に説明する。これらの実施例は本発明を説明するためのみに使用され、本発明の範囲を限定することを意図していないことを理解されたい。下記の実施例において、具体な条件が記載されていない実験方法は、通常の条件に従うか、又は製造業者によって推奨される条件に従う。別途に説明しない限り、百分率及び部数は重量により計算される。

【０７２０】

下記の実施例で使用される出発物質は、Ａｌｄｒｉｃｈ、ＴＣＩ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ、Ｂｉｄｅ、Ｅｎｅｒｇｙなどの化学販売業者から購入することができ、或いは公知の方法によって合成することができる。

【０７２１】

下記の実施例において、特に指示がない場合、氷浴は、－５℃～０℃の温度で実行し、室温は１０℃～３０℃を指し、還流温度は、溶媒が常圧下で還流される温度を指し、一晩反応することは反応が８～１５時間実行されたことを指す。下記の実施例において、具体的な操作温度に制限がない場合、いずれも室温で実行される。

【０７２２】

下記の実施例において、特に指示がない場合、中間体及び最終生成物の分離・精製は順相又は逆相クロマトグラフィーカラム分離、或いは他の適切な方法によって実行される。順相フラッシュクロマトグラフィーカラムは、酢酸エチル及びｎ－ヘキサン又はメタノール及びジクロロメタンなどを移動相として使用する。逆相分取高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）は、Ｃ１８カラムを使用して実行され、ＵＶ　２１４ｎｍ及び２５４ｎｍで検出され、その移動相は、Ａ（０．１％のギ酸水溶液）及びＢ（アセトニトリル）或いは移動相Ａ（０．１％の炭酸水素アンモニウム水溶液）及びＢ（アセトニトリル）である。

【０７２３】

各実施例で使用される分析条件は下記に示される通りである。

【０７２４】

ＬＣＭＳ機器：Ｐｕｍｐ　Ａｇｉｌｅｎｔ　１２６０；

ＵＶ検出器：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ＤＡＤ Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ ＡＰＩ ３０００；
カラム：Ｗａｔｅｒｓ ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８、４．６×５０ｍｍ、５μｍ；
移動相：Ａ－H_2O（０．１％のＨＣＯＯＨを含む）；Ｂ－アセトニトリル
ＮＭＲ：Ｂｒｕｋｅｒ Ａｓｃｅｎｄ ４００Ｍ（^{1}Ｈ ＮＭＲ： ４００ＭＨｚ；^{13}Ｃ ＮＭＲ： １００ ＭＨｚ）。

【０７２５】

本開示の化学方程式及び明細書に現れる英語略語の対応する日本語の意味を下記表に示される。

【０７２６】

【表１－１】

Ｔｉ（ＯＥｔ）$_4$	チタン酸テトラエチル	ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＬｉＢＨ$_4$	水素化ホウ素リチウム	Na_2CO_3	炭酸ナトリウム
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸	ＥｔＯＨ	エタノール
ＬＤＡ	リチウムジイソプロピルアミド	CBr_4	四臭化炭素
Ｐｄ（ＡｍＰｈｏｓ）$_2$Ｃｌ$_2$	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）	Ph_3P	トリフェニルホスフィン
Cs_2CO_3	炭酸セシウム	ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＤＭＡｃ又はＤＭＡ	Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド	ＢＰＯ	過酸化ベンゾイル
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン	ＴＭＰ	２，２，６，６－テトラメチルピペリジン
ＤＣＭ	ジクロロメタン	PBr_3	三臭化リン
Ms_2O	メタンスルホン酸無水物	CCl_4	四塩化炭素
ｎ－ＢｕＬｉ	ｎ－ブチルリチウム	N_2H_4	ヒドラジン
Ｄｉｂａｌ－Ｈ	水素化ジイソブチルアルミニウム	H_2SO_4	硫酸
Ｄｉｏｘａｎｅ	１，４－ジオキサン	$POCl_3$	オキシ塩化リン
ＰＰＡ	ポリリン酸	Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$	酢酸パラジウム
ＮａＢＨ$_4$	水素化ホウ素ナトリウム	ＥｔＯＮａ	ナトリウムエトキシド
ＭｅＯＨ	メタノール	Pd_2（ｄｂａ）$_3$	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム
Et_3N又はＴＥＡ	トリエチルアミン	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
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン	CH_3CN	アセトニトリル
ＨＣｌ	塩化水素	Boc_2O	二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル
ＰＭＢ－Ｂｒ	４－メトキシベンジルブロミド	K_2CO_3	炭酸カリウム
ＳＥＭＣｌ	２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド	ＤＢＡＤ	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３	メタンスルホナト（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）	Ｒｕｐｈｏｓ－ＰｄＧ３	メタンスルホナト（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－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）

【０７２７】

【表１－２】

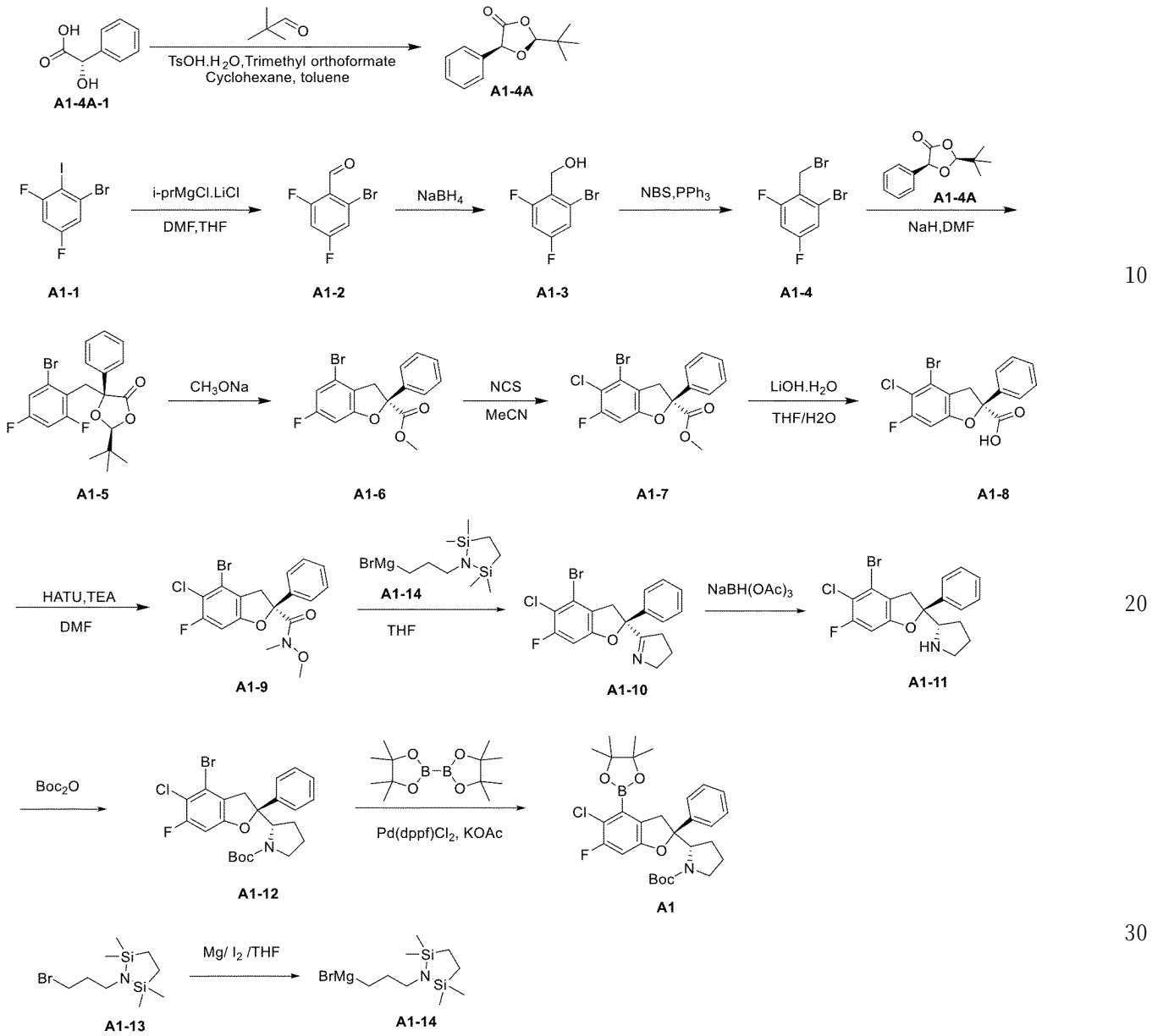
Ｃｙｃｌｏｈｅｘａｎｅ	シクロヘキサン	Ｔｏｌｕｅｎｅ	トルエン
ｉ－ＰｒＭｇＢｒ	臭化イソプロピルマグネシウム	ＬｉＣｌ	塩化リチウム
ＮａＨ	水素化ナトリウム	CH_3ONa	ナトリウムメトキシド
ＮＣＳ	Ｎ－クロロコハク酸イミド	ＬｉＯＨ	水酸化リチウム
$NaBH(OAc)_3$	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	Ｐｄｄｐｐｆ（Ｃｌ）２	［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
ＣｕＩ	ヨウ化銅（Ｉ）	ＭｅＩ	ヨードメタン
ＬｉＨＭＤＳ	リチウムビス（トリメチルシリル）アミド	ｂｒｏｍｏ（ｐｈｅｎｙｌ）ｍａｇｎｅｓｉｕｍ	臭化フェニルマグネシウム
ｎ－ｈｅｐｔａｎｅ	ｎ－ヘプタン	ｔ－ＢｕＯＫ	カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
$B_2(Pin)_2$	ボロン酸ピナコールエステル	ＫＯＰｉｖ	ピバル酸カリウム
ｘｙｌｅｎｅ	キシレン	$Ti(iPrO)_4$	チタン酸テトライソプロピル
ＨＴＭＰ	２，２，６，６－テトラメチルピペリジン	ＴＢＳＯＴｆ	トリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ＤｔＢｕＡＤ	アゾジカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル	ＫＯＡｃ	酢酸カリウム
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド	ＤＭＡＰ	４－ジメチルアミノピリジン
ｔｅｒｔ－ＢｕＯＨ	ｔｅｒｔ－ブタノール	ａｃｅｔｏｎｅ	アセトン
１－ｂｕｔａｎｏｌ／ｎ－ＢｕＯＨ	ｎ－ブタノール	ＮＭＰ	Ｎ－メチルピロリドン
Ac_2O	無水酢酸	ＡｃＯＨ	酢酸
Ｌａｗｅｓｓｏｎ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔ	ローソンの試薬	ＮＩＳ	Ｎ－ヨードスクシンイミド
ＢｎＢｒ	臭化ベンジル	Ｎ－ｘａｎｔｐｈｏｓ	４，６－ビス（ジフェニルホスフィン）フェノキサジン
Ｒｕｐｈｏｓ	２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル	ＴｓＯＨ	ｐ－トルエンスルホン酸
$Cu(OAc)_2$	酢酸銅	Ｍｉｃｒｏｗａｖｅ	マイクロウェーブ
ＲＴ	室温		

【０７２８】

中間体Ａ１の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０７２９】

【化１１３】



【０７３０】

ステップ１：窒素ガスで保護した乾燥三口フラスコに、順次にテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５０ｍＬ）、Ａ１－１（１５ｇ、４７．０４ｍｍｏｌ）を加え、－７０℃に冷却させた後、ｉ－ＰｒＭｇＣｌ．ＬｉＣｌ（３９．８ｍＬ、５１．７４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ溶液に溶解させ、濃度：１．３Ｍ）を滴下し、当該温度で１時間撹拌した。更にＤＭＦ（５．１６ｇ、７０．５６ｍｍｏｌ）を滴下し、１時間撹拌を続けた。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を０℃の飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液に注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して黄色油状Ａ１－２（５．８ｇ、粗生成物）を得、それを直接に次のステップに使用した。

【０７３１】

ステップ２：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに順次にＴＨＦ（６０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、Ａ１－２（５．８ｇ、粗生成物）及びＮａＢＨ４（５９６ｍｇ、１５．７５ｍｍｏｌ）を加えた。当該反応溶液を２０℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を０℃の飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液に注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥さ

せ、濾過し、減圧濃縮して黄色油状Ａ１－３（４．２ｇ、粗生成物）を得、それを直接に次のステップに使用した。

【０７３２】

ステップ３：乾燥した１００ｍＬの一口フラスコに順次にＤＣＭ（４０ｍＬ）、Ａ１－３（４．２ｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）、PPh_3（５．９３ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を加え、撹拌して溶解させた。次に、ＮＢＳ（４．０２ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた黄色反応溶液を２０℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を湿式法でカラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（５～１０％のジクロロメタン／石油エーテル）により無色油状物Ａ１－４（４．１ｇ、収率：７６％）を得た。

【０７３３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１９ （ｄｔ，Ｊ ＝ ７．８，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ９．４，８．４，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．６０ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，２Ｈ）．

ステップ４：反応フラスコに、順次にシクロヘキサン（１５０ｍＬ）、（Ｓ）－（＋）－マンデル酸（２５ｇ、１６４ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）及びオルトギ酸トリメチル（２７ｍＬ、２４６ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）を加え、１００℃で２時間撹拌し、次に、減圧濃縮した。残留物をトルエン（１００ｍＬ）に溶解させ、ピバルアルデヒド（２３．１ｍＬ、１８１ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ、８５％の純度）及びｐ－トルエンスルホン酸（９３６ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、０．０３ｅｑ）を加え、２５℃で１２時間撹拌し、減圧濃縮した。残留物をシクロヘキサン／トルエン（１００ｍＬ、３／１）の混合溶媒でスラリー化させ、濾過した。ケーキを真空乾燥させて白色固体Ａ１－４Ａ（２３ｇ、収率：６３．５％）を得た。

【０７３４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．５０ － ７．３５ （ｍ，５Ｈ），５．５７ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．４８ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．０２ （ｓ，９Ｈ）．

乾燥した２５０ｍＬの三口フラスコに、順次にＤＭＦ（６５ｍＬ）、Ａ１－４（６．５ｇ、２２．７３ｍｍｏｌ）及びＡ１－４Ａ（５．０１ｇ、２２．７３ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌して溶解させ、ＮａＨ（１．２７ｇ、３１．８３ｍｍｏｌ、鉱油に分散させ、濃度：６０％）をゆっくりと加えた。得られた黄色反応溶液を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を飽和NH_4Cl水に注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％の酢酸エチル／石油エーテル）により白色固体Ａ１－５（８．３ｇ、収率：８６％）を得た。

【０７３５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６７ － ７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３９ － ７．３１ （ｍ，３Ｈ），７．１２ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，２．６，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ９．６，８．４，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．１２ （ｓ，１Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １４．２，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．４７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １４．２，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），０．９０ （ｓ，９Ｈ）．

ステップ５：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＡ１－５（８．３ｇ、１９．５２ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＮａ（８．３ｍＬ、４４．８９ｍｍｏｌ、メタノール溶液、濃度：５．４Ｍ）を加え、得られた黄色懸濁液を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を１Ｍの塩酸に注ぎ、クエンチングさせ、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％の酢酸エチル／石油エーテル）により黄色油状物Ａ１－６（６ｇ、収率：８７％）を得た。

【０７３６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．５９　－　７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．３２　（ｍ，　３Ｈ），　６．８１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．２，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ）．
ステップ６：乾燥した一口フラスコに、順次にアセトニトリル（４５ｍＬ）、Ａ１－６（４．４ｇ、１２．５３ｍｍｏｌ）、Ｎ－クロロコハク酸イミド（ＮＣＳ）（１．８４ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応溶液を８０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示した後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～４％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して無色油状物Ａ１－７（４．３ｇ、収率：８９％）を得た。
【０７３７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．５８　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　－　７．３４　（ｍ，　３Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１６　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．７７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．４，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ）．
ステップ７：清潔な１００ｍＬの一口フラスコに、順次にＴＨＦ（１５ｍＬ）及び水（７．５ｍＬ）、Ａ１－７（１．５ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）、水酸化リチウム一水合物（６５３ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色反応溶液を２０℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を１Ｍの塩酸でｐＨを約５に調節し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して無色油状物Ａ１－８（１．５ｇ、粗生成物）を得、それを直接に次のステップに使用した。
【０７３８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１３．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４９　－　７．３４　（ｍ，　３Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．４　Ｈｚ，　１Ｈ）．
ステップ８：乾燥した１００ｍＬの一口フラスコに、順次にＤＭＦ（５０ｍＬ）、Ａ１－８（１．２ｇ、３．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．４６ｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．８５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加えた。次に、更にトリエチルアミン（２．５ｍＬ、１６．５ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、得られた黄色懸濁液を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄色油状Ａ１－９（０．９１ｇ、収率：６７％）を得た。
【０７３９】
ステップ９：５０ｍＬの三口フラスコに金属マグネシウムチップ（１５０ｍｇ、６．２５ｍｍｏｌ）、ヨード（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を加えた。反応溶液を窒素ガスの保護下で６０℃で色が消えるまで加熱させて撹拌した。反応溶液にＡ１－１３（１．０ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（９ｍＬ）を滴加した。添加完了後、反応溶液を継続して２時間還流させた。反応溶液を室温に冷却させてＡ１－１４（０．３２Ｍ）のテトラヒドロフラン溶液を得、それを直接に次のステップに使用した。
【０７４０】
ステップ１０：１００ｍＬのナス型フラスコにＡ１－９（１．０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び無水テトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ）を加え、次に、Ａ１－１４（０．３２Ｍ、

１５．６ｍＬ、４．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で一晩撹拌し、次に、飽和塩化アンモニウムを加えてクエンチングさせた。混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮して粗生成物Ａ１－１０（１．１ｇ）を得た。

【０７４１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ｐｐｍ ７．４９ － ７．１９ （ｍ，５ Ｈ），６．７１ （ｄ，１ Ｈ），４．４２ （ｄ，１ Ｈ），３．９０ －－ ３．７０ （ｍ，２ Ｈ），３．２７ （ｄ，１ Ｈ），２．７０ － ２．５５ （ｍ，１ Ｈ），２．３３ － ２．２０ （ｍ，１ Ｈ），１．８０ － １．７０ （ｍ，２ Ｈ）。

【０７４２】

ステップ１１：乾燥したナス型フラスコにＡ１－１０（６００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、無水ＤＣＭ（８０ｍＬ）及び$NaBH(OAc)_3$（４８５ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、次に、０．２ｍＬの酢酸を加えあた。反応溶液を室温で一晩撹拌し、濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させた後、減圧濃縮して粗生成物Ａ１－１１（６００ｍｇ）を得た。

【０７４３】

ステップ１２：ナス型フラスコにＡ１－１１（６００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５０ｍＬ）、Boc_2O（３９７ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４６０ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で一晩撹拌し、反応完了後、反応溶液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）により精製して中間体Ａ１－１２（３５０ｍｇ）を得た。

【０７４４】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４９６．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

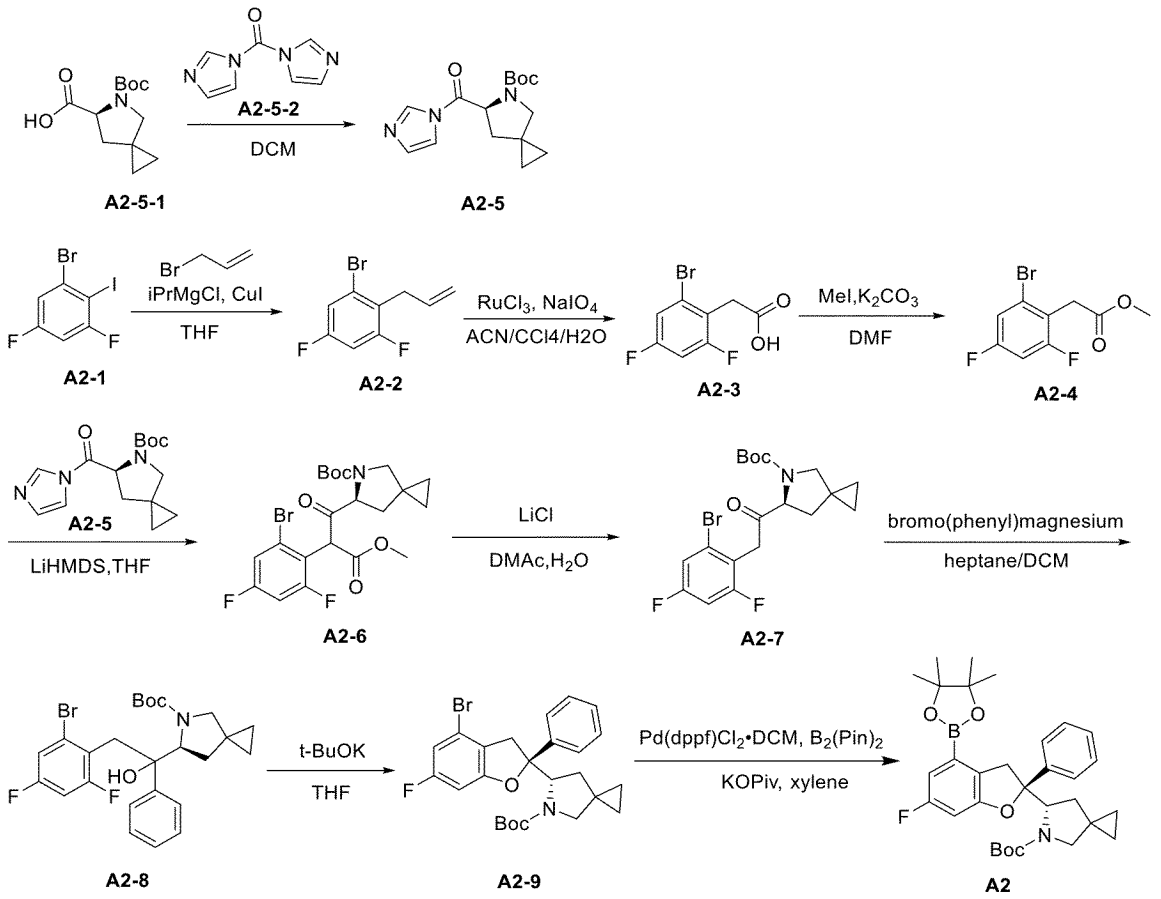
ステップ１３：乾燥三口フラスコに、順次に中間体Ａ１－１２（８９ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（６３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、キシレン（２ｍＬ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（１５ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（５２ｍｇ、０．５３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を１００℃で窒素ガスの保護下で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）により精製して粗生成物中間体Ａ１を得た。

【０７４５】

中間体Ａ２の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（（Ｓ）－６－フルオロ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボキシレート

【０７４６】

【化１１４】



【０７４７】

ステップ１：０℃で乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＤＣＭ（１００ｍＬ）、Ａ２－５－１（９．３ｇ、３８．５４３ｍｍｏｌ）及びＡ２－５－２（７．５ｇ、４６．２５１ｍｍｏｌ）を加え、室温に戻せて１２時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液をそれぞれ水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で１回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して白色固体Ａ２－５（１１．２ｇ、粗生成物）を得た。

【０７４８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．２２（ｄ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ ＝ １３．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７ － ７．０７（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｄｄｄ，Ｊ ＝ １３．９，８．６，４．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄｔ，Ｊ ＝ １９．４，１０．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｄｄｄ，Ｊ ＝ ４４．０，１２．８，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄｄｄ，Ｊ ＝ １６．７，１２．７，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．４８ － １．２８（ｍ，９Ｈ），０．８１ － ０．５０（ｍ，４Ｈ）．

ステップ２：－４０℃の窒素ガスの保護下でＡ２－１（１０ｇ、３１．３５９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液にｉ－ＰｒＭｇＣｌ．ＬｉＣｌ（２０．３８３ｍＬ、４０．７６６ｍｍｏｌ、ＴＨＦ溶液に溶解させ、濃度：１．３Ｍ）を加えた。次に、混合物を０℃にゆっくりと加熱させ、１時間撹拌した。混合物にＣｕＩ（１．４９ｇ、７．８４０ｍｍｏｌ）を加え、０℃（灰色溶液）で１０分間撹拌した。混合物に３－ブロモプロプ－１－エン（４．０９４ｍＬ、４７．０３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液（温度＜１０℃）を一滴ずつ加えた。混合物を１７℃に加熱させて一晩反応させた。ＴＬＣは反応の完了を示した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチングさせ、ＤＣＭで抽出した。有機相を混合し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥させ、濾過し、減

圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００％の石油エーテル）により無色油状物Ａ２－２（７ｇ、収率：９５．７６％）を得た。

【０７４９】

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１４（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｍ，１Ｈ），５．８８（ｄｄｔ，Ｊ＝１６．４，１０．２，６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．４，１０．７，１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｍ，２Ｈ）．

ステップ３：水（８ｍＬ）に溶解させた過ヨウ素酸ナトリウム（９１７．７５ｍｇ、４．２９１ｍｍｏｌ）溶液をＣＣｌ$_4$（４ｍＬ）に溶解させたＡ２－２（２００．００ｍｇ、０．８５８ｍｍｏｌ）溶液に加えた。室温で５分間撹拌した後、ＡＣＮ（４ｍＬ）に溶解させた塩化ルテニウム三水和物（２２．４４ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）溶液を上記２相溶液に一滴ずつ滴加した。反応系を１３℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。混合物に１０％のＨ$_2$ＳＯ$_4$（２０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル）で、カラムを通過させて白色固体Ａ２－３（１４０ｍｇ、収率：６３．６４％）を得た。

【０７５０】

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．７４（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ）．

ステップ４：Ａ２－３（８５０ｍｇ、３．３８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液にヨードメタン（０．２７４ｍＬ、４．４０２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９３５．９０ｍｇ、６．７７２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１３℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。水（２００ｍＬ）で混合物を希釈し、酢酸エチル（ＥＡ）（８０ｍＬ×２）で抽出した。飽和食塩水で合わせた有機層を洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた無色油状物Ａ２－４（８９０ｍｇ、粗生成物）を直接に次のステップに使用した。

【０７５１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２１－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８０（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ）．

ステップ５：－６５℃の窒素ガスの保護下で乾燥した５０ｍＬの三口フラスコに、順次にＡ２－４（８９０ｍｇ、３．３５８ｍｍｏｌ）、Ａ２－５（９７８．３１ｍｇ、３．３５８ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えた。混合物にＬｉＨＭＤＳ（６．７ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ、ＴＨＦに溶解させた溶液、濃度：１Ｍ）を滴加し、得られた黄色懸濁液を室温にゆっくりと昇温させ、３時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、クエンチングさせ、更に３Ｍの塩酸でｐＨを４に調節し、水を加えて希釈した後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６％の酢酸エチル／石油エーテル）により黄色油状物Ａ２－６（８６０ｍｇ、収率：５２．４４％）を得た。

【０７５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２６－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，１１．１，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，８．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．１５（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．２６（ｍ，９Ｈ），０．７０－０．３２（ｍ，４Ｈ）．

ステップ６：乾燥した一口フラスコに、順次にジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）（１７ｍＬ）、水（１．７ｍＬ）、Ａ２－６（８６０ｍｇ、１．７６１ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ

（１４９．３１ｍｇ、３．５２２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応溶液を１００℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示し後、水（２００ｍＬ）で混合物を希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ×２）で抽出した。飽和食塩水で合わせた有機層を洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して無色油状物Ａ２－７（７５０ｇ、収率：９８．９７％）を得た。

【０７５３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．１７（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，９．０，３．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，１０．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝２７．８，１０．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝４１．６，１０．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝３．８ Ｈｚ，９Ｈ），０．７２－０．５５（ｍ，４Ｈ）．

ステップ７：０℃の窒素ガスの保護下で乾燥した５０ｍＬの三口フラスコに、順次にＤＣＭ（５ｍＬ）、ｎ－ヘプタン（５ｍＬ）及びＡ２－７（９５０ｍｇ、２．２０８ｍｍｏｌ）を加え、混合物に臭化フェニルマグネシウム（９．９ｍＬ、９．９ｍｍｏｌ、ＴＨＦに溶解させた溶液、濃度：１Ｍ）を滴加した。反応完了後、反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、クエンチングさせ、水を加えて希釈した後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル）により黄色油状物Ａ２－８（３００ｍｇ、収率：２６．７３％）を得た。

【０７５４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．６７（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，８．７，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１４．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｓ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），０．６６－０．４２（ｍ，４Ｈ）．

ステップ８：乾燥した５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＴＨＦ（５ｍＬ）、Ａ２－８（３００ｍｇ、０．５９８ｍｍｏｌ）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．７０８ｍＬ、０．７０８ｍｍｏｌ、ＴＨＦに溶解させた溶液、濃度：１Ｍ）を加えた。得られた黄色溶液を０℃で１０分間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液に飽和クエン酸水溶液（５ｍＬ）を加えてクエンチングさせ、ＭＴＢＥ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体Ａ２－９（２８８ｍｇ、収率：９９．９３％）を得た。

【０７５５】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４３４ ［Ｍ－５５］$^+$．

ステップ９：乾燥三口フラスコに、順次に化合物Ａ２－９（２８８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２９９．５ｍｇ、１．１７９ｍｍｏｌ）、キシレン（６ｍＬ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（４８．１６ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）及びピバル酸カリウム（２４８．０６ｍｇ、１．７６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を１００℃で窒素ガスの保護下で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）により精製して粗生成物中間体Ａ２（２８９ｍｇ）を得た。

【０７５６】

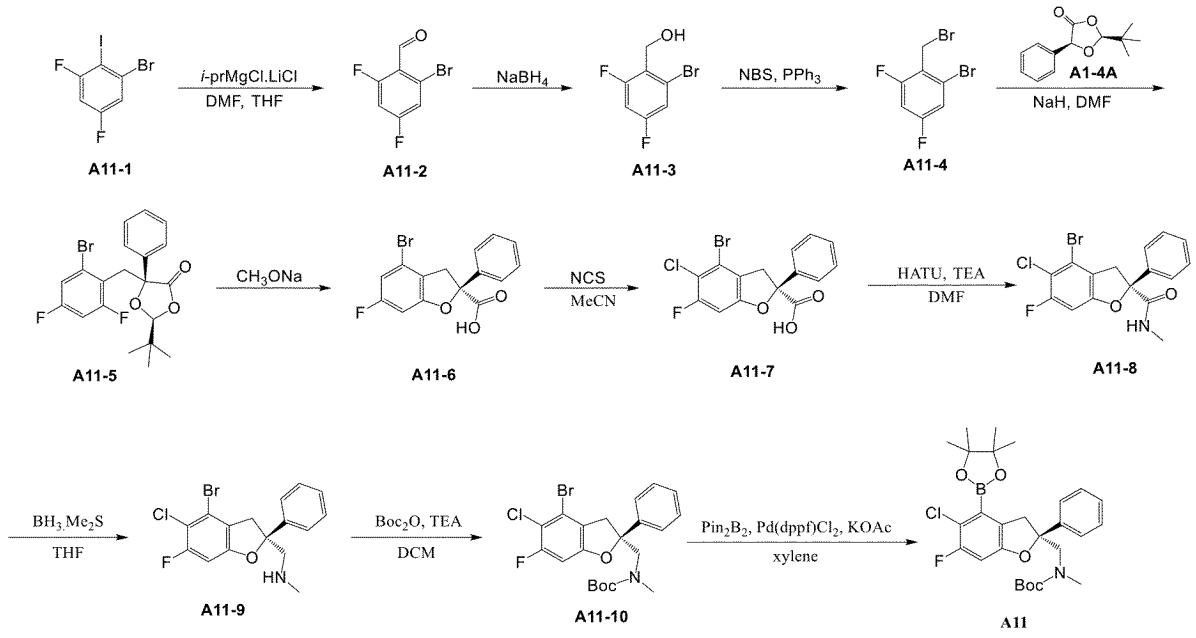
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４３６ ［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$.

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．５５ － ７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ ＝ １０．３，４．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．５，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．３，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ ＝ １１．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．１０ － ４．０２（ｍ，１Ｈ），３．６１ － ３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０２ － ２．７５（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄｄ，Ｊ ＝ ２５．７，１２．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｄｄ，Ｊ ＝ ２２．４，１４．７ Ｈｚ，１Ｈ），１．４７ － １．３６（ｍ，９Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，１２Ｈ），０．４８ － ０．３２（ｍ，２Ｈ），０．２３ － ０．０１（ｍ，２Ｈ）.

中間体Ａ１１の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（（５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メチル）（メチル）カルバメート

【０７５７】

【化１１５】



【０７５８】

ステップ１：窒素ガスで保護した乾燥三口フラスコに、順次にＴＨＦ（１５０ｍＬ）、Ａ１１－１（１５ｇ、４７．０４ｍｍｏｌ）を加え、－７０℃に冷却させた後、ｉ－ｐｒＭｇＣｌ．ＬｉＣｌ（３９．８ｍＬ、５１．７４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ溶液に溶解させ、濃度：１．３Ｍ）を滴下し、当該温度で１時間撹拌した。更にＤＭＦ（５．１６ｇ、７０．５６ｍｍｏｌ）を滴下し、１時間撹拌を続けた。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を０℃の飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水に注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して黄色油状Ａ１１－２（５．８ｇ、粗生成物）を得、直接に次のステップに使用した。

【０７５９】

１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ １０．２８（ｓ，１Ｈ），７．３１ － ７．２３（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄｄｄ，Ｊ ＝ １０．７，８．４，２．５ Ｈｚ，１Ｈ）.

ステップ２：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＴＨＦ（６０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、Ａ１１－２（５．８ｇ、粗生成物）及び$NaBH_4$（５９６ｍｇ、１５．７５ｍｍｏｌ）を加えた。当該反応溶液を２０℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を０℃の飽和NH_4Cl水に注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して黄色油状Ａ１１－３（４．２ｇ、粗生成物）を得、直接に次のステップに使用した。

【０７６０】

ステップ３：乾燥した１００ｍＬの一口フラスコに、順次にＤＣＭ（４０ｍＬ）、Ａ１１－３（４．２ｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ３（５．９３ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を加え、撹拌して溶解させた。次に、ＮＢＳ（４．０２ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた黄色反応溶液を２０℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を湿式法でカラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（５～１０％のジクロロメタン／石油エーテル）により無色油状物Ａ１１－４（４．１ｇ、収率：７６％）を得た。

【０７６１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．１９ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．８， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８５ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ９．４， ８．４， ２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， ２Ｈ）．

ステップ４：乾燥した２５０ｍＬの三口フラスコに、順次にＤＭＦ（６５ｍＬ）、Ａ１１－４（６．５ｇ、２２．７３ｍｍｏｌ）及びＡ１－４Ａ（５．０１ｇ、２２．７３ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌して溶解させ、ＮａＨ（１．２７ｇ、３１．８３ｍｍｏｌ、鉱油に分散させ、濃度：６０％）をゆっくりと加えた。得られた黄色反応溶液を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を飽和NH_4Cl水に注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％の酢酸エチル／石油エーテル）により白色固体Ａ１１－５（８．３ｇ、収率：８６％）を得た。

【０７６２】

ステップ５：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＡ１１－５（８．３ｇ、１９．５２ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＮａ（８．３ｍＬ、４４．８９ｍｍｏｌ、ＭｅＯＨ溶液に溶解させた、濃度：５．４Ｍ）を加え、得られた黄色懸濁液を５０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を１Ｍの塩酸に注ぎ、クエンチングさせ、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％の酢酸エチル／石油エーテル）により黄色油状物Ａ１１－６（６ｇ、収率：８７％）を得た。

【０７６３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １３．６４ （ｓ， １Ｈ）， ７．５９ － ７．５２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４８ － ７．３４ （ｍ， ３Ｈ）， ７．０７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．１， ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．０２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．４， ２．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９８ （ｄｄ， Ｊ ＝ １６．２， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．５０ （ｄｄ， Ｊ ＝ １６．２， １．８ Ｈｚ， １Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ３３７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ６：乾燥した一口フラスコに、順次にアセトニトリル（４５ｍＬ），Ａ１１－６（４．４ｇ、１２．５３ｍｍｏｌ）、ＮＣＳ（１．８４ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応溶液を８０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示し後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～４％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して無色油状物Ａ１１－７（４．３ｇ、収率：８９％）を

得た。

【０７６４】

ステップ７：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＤＭＦ（１２０ｍＬ）、Ａ１１－７（１０ｇ、２６．９１ｍｍｏｌ）、メチルアミン塩酸塩（３．６３ｇ、５３．８２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１５．３５ｇ、４０．３７ｍｍｏｌ）を加えた。その後、ＴＥＡ（８．１７ｇ、８０．７３ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴加し、得られた黄色懸濁液を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を水に加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄色油状Ａ１１－８（６．８ｇ、収率：６５．７％）を得た。

【０７６５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ） δ ７．６４ － ７．５６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４１ － ７．３１ （ｍ， ３Ｈ）， ６．７８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．６２ （ｓ， １Ｈ）， ４．２２ （ｄｄ， Ｊ ＝ １６．５， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．４６ （ｄｄ， Ｊ ＝ １６．６， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ， ３Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ３８５．９ ［Ｍ＋Ｈ］＋．

ステップ８：乾燥した３００ｍＬの密閉チューブに、順次にＴＨＦ（８０ｍＬ）、Ａ１１－８（８．０ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を加え、室温で$BH_3.Me_2S$（６２．４ｍＬ、２Ｍ、１２４．８ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、得られた無色溶液を８０℃に加熱させて１２時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液にＭｅＯＨをゆっくりと滴加し、クエンチングさせ、明らかな泡立ちがなくなった後スピン乾燥させた。更に４Ｍの塩酸ジオキサン溶液を明らかな泡立ちがなくなるまでクエンチングさせ、飽和$NaHCO_3$溶液でｐＨを約９に調節した。酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して黄色油状Ａ１１－９（７．５ｇ、粗生成物）を得、直接に次のステップに使用した。

【０７６６】

ステップ９：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＤＣＭ（７５ｍＬ）、Ａ１１－９（７．５ｇ、２０．２３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．４６ｇ、２４．２８ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（５．３ｇ、２４．２８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色反応溶液を２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を減圧下でスピン乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のジクロロメタン／石油エーテル）により無色油状物Ａ１１－１０（８．０ｇ、収率：８４％）を得た。

【０７６７】

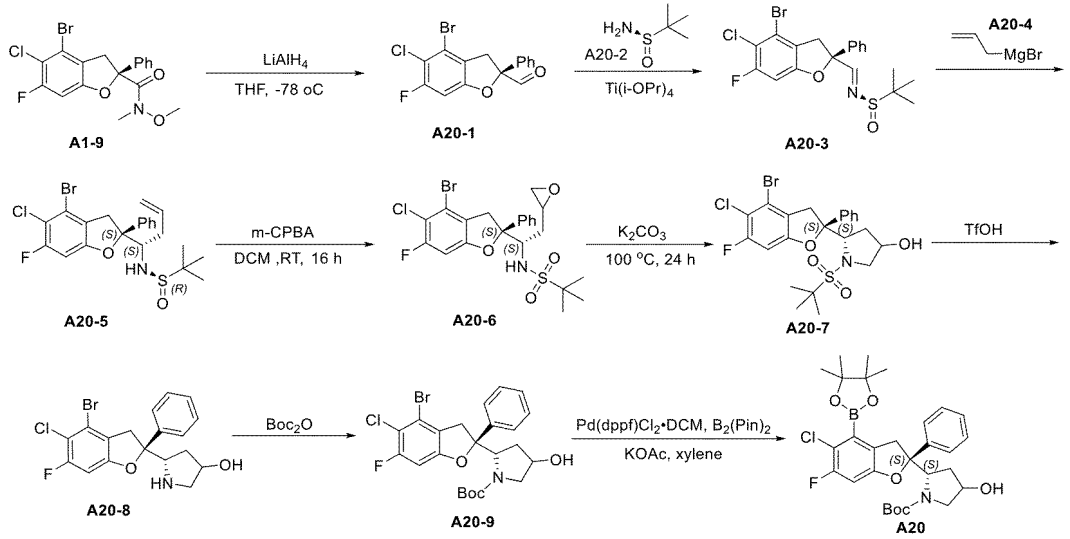
ステップ１０：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次に無水キシレン（８９ｍＬ）、Ａ１１－１０（８．９ｇ、１８．９１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（６．７ｇ、２６．４７ｍｍｏｌ、１．４ｅｑ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2.CH_2Cl_2$（１．２４ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（５．５７ｇ、５６．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を窒素ガスで３回置換した後、１２０℃に加熱させて１１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を濾過し、減圧下でスピン乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～９％の酢酸エチル／石油エーテル）により白色固体Ａ１１（６．６ｇ、純度：７４％）を得た。

【０７６８】

中間体Ａ２０の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル］－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

【０７６９】

【化１１６】



【０７７０】

ステップ１：水素化アルミニウムリチウム（７．３６ｇ、２１７．０５ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に加え、－３０℃に冷却させ、Ａ１－９（６０ｇ、１４４．７０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（３００ｍＬ）をゆっくりと滴下し、継続して０℃で１時間撹拌して反応させた。ＴＬＣは反応の完了を示した。順次に反応溶液に水（７．４ｍＬ）、１５％の水酸化ナトリウム溶液（７．４ｍＬ）及び水（２２ｍＬ）を加え、珪藻土を加え、十分間撹拌した後吸引濾過し、濾液を濃縮してＡ２０－１（６０．００ｇ、粗生成物）を得、茶色油状物であった。

【０７７１】

ステップ２：Ａ２０－１（６０ｇ、１６８．７４ｍｍｏｌ）及びＡ２０－２（２０．４５ｇ、１６８．７４ｍｍｏｌ）をジクロロエタン（６００ｍＬ）に溶解させ、チタン酸テトライソプロピル（１４３．８７ｇ、５０６．２１ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、添加完了後、６０℃に昇温させて３時間反応させた。ＴＬＣは、原料が基本的に消失したことを示した。ジクロロメタン（２０００ｍＬ）を追加し、水（１００ｍＬ）及び珪藻土（２０ｇ）を反応系に順次に加え、１０分間撹拌した後、濾過し、濾液を濃縮した後カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０～５％）により精製してＡ２０－３（２２．００ｇ、収率：２７．００％）を得、黄色油状生成物であった。

【０７７２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．９７ （ｓ， １Ｈ），７．５６ － ７．３８ （ｍ， ５Ｈ），７．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６ （ｄ， Ｊ ＝ １６．１ Ｈｚ， １Ｈ），３．５５ （ｄ，Ｊ ＝ １６．１ Ｈｚ， １Ｈ），０．９２ （ｓ， ９Ｈ）．

ステップ３：Ａ２０－３（２２ｇ、４７．９５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２２０ｍＬ）に溶解させ、窒素ガスで３回置換し、０℃に冷却させ、Ａ２０－４（２０．９０ｇ、１４３．８６ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、添加完了後、０℃で２時間撹拌を続け、ＴＬＣは反応の完了を示した。塩化アンモニウム（５０ｍＬ）を加え、反応系をクエンチングさせ、ジクロロメタン（５００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、乾燥するまで濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０～２０％）により精製してＡ２０－５（１７．００ｇ、収率：６７．２４％）を得、黄色油状物であった。

【０７７３】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ４９９．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ４：Ａ２０－５（１７ｇ、３３．９４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３００ｍＬ）に溶解させ、ｍ－クロロペルオキシ安息香酸（１７．５１ｇ、１０１．８３ｍｍｏｌ）を加え、反応系を２５℃で１６時間撹拌して反応させ、３００ｍＬのジクロロメタンを

追加し、それぞれ飽和炭酸水素ナトリウム（５００ｍＬ×２）、飽和食塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、有機相を分離し、濃縮してＡ２０－６（１４．３０ｇ、粗生成物）を得、黄色油状物であり、直接に次のステップに使用した。

【０７７４】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５５３．８　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

ステップ５：Ａ２０－６（１４．３ｇ、２６．８４ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（１１．１３ｇ、８０．５１ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）に加え、窒素ガスで３回置換し、１００℃に昇温させ、１２時間撹拌して反応させた。ＴＬＣは反応の完了を示し、反応溶液を室温に冷却させ、濾過し、濾液を直接に濃縮乾燥させ、Ａ２０－７（１３．１０ｇ、粗生成物）を得、黄色固体生成物であった。

【０７７５】

ステップ６：Ａ２０－７（１３．１ｇ、２４．５８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２００ｍＬ）に溶解させ、０℃に冷却させ、トリフルオロメタンスルホン酸（１１．０７ｇ、７３．７５ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、添加完了後、反応系を０℃で２時間撹拌して反応させた。ＴＬＣは反応の完了を示し、１Ｍの水酸化ナトリウム溶液をゆっくりと加えて、ｐＨを７～８に調節し、有機相を分離し、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を乾燥するまで濃縮して、Ａ２０－８（１０．００ｇ、粗生成物）を得、黄色固体生成物であった。

【０７７６】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４１１．７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ７：Ａ２０－８（１０ｇ、２４．２３ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ無水物（６．３５ｇ、２９．０８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（７．３６ｇ、７２．７０ｍｍｏｌ）を１，４ジオキサン（２００ｍＬ）に順次に加え、２５℃で１時間撹拌して反応させた。反応溶液を乾燥するまで濃縮し、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、それぞれ水（１００ｍＬ）及び飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０～２０％）により精製してＡ２０－９（４．００ｇ、収率：３０．５８％）を得、黄色固体生成物であった。

【０７７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．４８　－　７．２６　（ｍ，　５Ｈ），　７．１９　（ｄ，Ｊ＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５５　（ｓ，　１Ｈ），　４．３３　（ｄ，Ｊ＝　１５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０１　－　３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．１１　（ｓ，　１Ｈ），　２．６１　（ｓ，　１Ｈ），　１．８３　（ｓ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．０５　（ｍ，　１０Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４１１．７　［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$．

ステップ８：化合物Ａ２の合成方法を参照し、中間体Ａ２－９の代わりに中間体Ａ２０－９を使用し、更に反応させて中間体Ａ２０を得た。

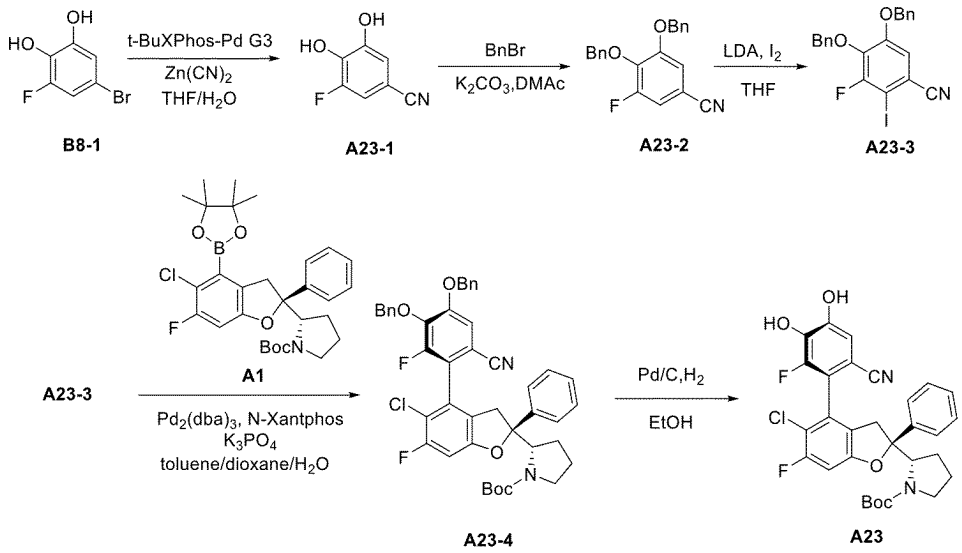
【０７７８】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４６０　［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$．

中間体Ａ２３の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（Ｓ）－４－（Ｓ）－６－シアノ－２－フルオロ－３，４－ジヒドロキシフェニル）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０７７９】

【化１１７】



【０７８０】

ステップ１：アルゴンガスの保護下でＢ８－１（８ｇ、３８．６４７ｍｍｏｌ）の水（１００ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にシアン化亜鉛（０．０８ｇ、７７．２９５ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（１．５４ｇ、１．９３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を窒素ガスの保護下で、７０℃で１２時間撹拌した。珪藻土で濾過して不溶物を除去し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で濾過残留物を充分に濯ぎ、稀塩酸（１００ｍＬ）を加えて充分に撹拌し、分離して有機相を得、有機相を飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、１００ｍＬの混合溶媒（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）で３時間充分に撹拌し、濾過して白色固体Ａ２３－１（５．４ｇ、収率：９１．２６％）を得た。

【０７８１】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０５［２Ｍ－Ｈ］－．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．３３　（ｓ，　２Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｓ，　１Ｈ）．

ステップ２：Ａ２３－１（５．３ｇ、３４．６１６ｍｍｏｌ）のＤＭＡｃ（７０ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（１０．５２ｇ、７６．１５４ｍｍｏｌ）及び臭化ベンジル（１２．７３ｇ、７４．４２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を５０℃で１２時間撹拌した。反応溶液を濾過した後、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて希釈し、まず水（５×１００ｍＬ）で洗浄し、更に飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル／ジクロロメタン＝１／１０／１００）により精製して白色固体Ａ２３－２（１０ｇ、収率：８７％）を得た。

【０７８２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２６　－　７．２１　（ｍ，　４Ｈ），　７．２１　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　７．１３　（ｓ，　１Ｈ），　６．９１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８６　（ｓ，　１Ｈ），　５．０７　（ｓ，　２Ｈ），　４．９８　（ｓ，　２Ｈ）．

ステップ３：－７０℃で、アルゴンガスの保護下でＡ２３－２（１０００ｍｇ、３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘキサンの中で２．０ｍｏｌ／Ｌ、３．７５ｍＬ、７．４９９ｍｍｏｌ）を滴加した。滴加完了後、－７０℃で３０分間撹拌した。ヨード（９１４ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を滴下した。－７０℃で１時間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×５０ｍＬ）を加えて抽出し、有

機相を合わせ、飽和食塩水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル／ジクロロメタン＝１／１０／１００）により精製してＡ２３－３（１０００ｍｇ、収率：７２．６％）を得た。

【０７８３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．４１ － ７．３１ （ｍ，１０Ｈ），７．０４ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．１９ （ｓ，２Ｈ），５．１１ （ｓ，２Ｈ）．

ステップ４：反応フラスコに、順次にＡ２３－３（１．３ｇ、２．８２９ｍｍｏｌ）、中間体Ａ１（２３０８ｍｇ、３．３９５ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（３．６ｇ、１６．９７５ｍｍｏｌ）、トルエン（１４ｍＬ）、水（５．６ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２５９ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）及びＮ－ＸａｎｔＰｈｏｓ（３１２ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を窒素ガスで保護し、１００℃で１８時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）により精製して混合物を得、淡黄色固体Ａ２３－４（６００ｍｇ、収率：２８．３％）であった。

【０７８４】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ６９３ ［Ｍ－５５＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ５：反応フラスコに、順次にＡ２３－４（９００ｍｇ、１．２０１ｍｍｏｌ）、１０％の湿潤パラジウムカーボン（３２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、エタノール（２０ｍＬ）を加え、反応溶液を水素ガスで保護し、３０℃で１８時間撹拌した。珪藻土で濾過して不溶物を除去し、エタノール（１００ｍＬ）で濾過残留物を充分に濯ぎ、濃縮して白色固体Ａ２３（６６０ｍｇ、収率：９７％）を得た。

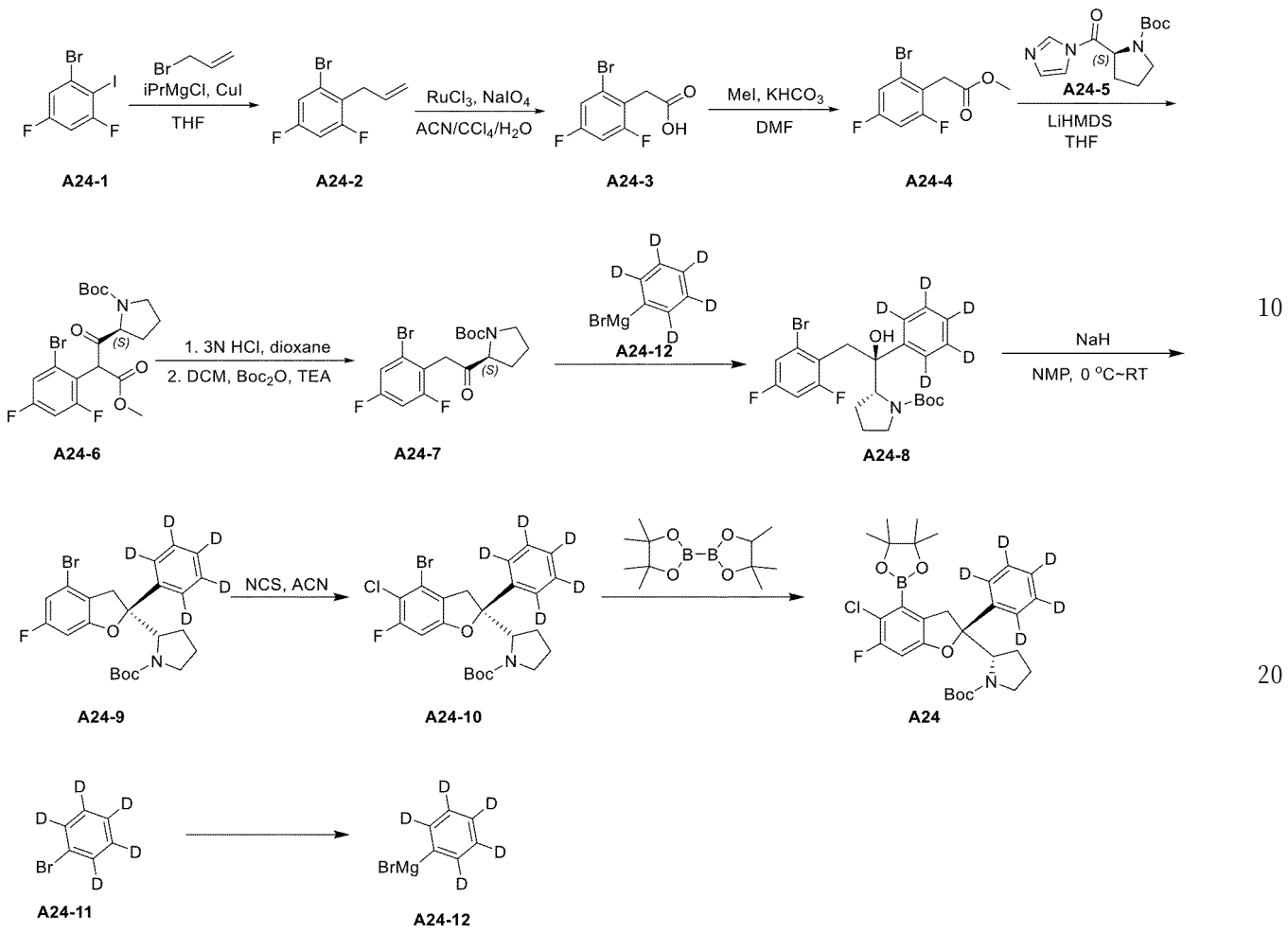
【０７８５】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５６７ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

中間体Ａ２４の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（フェニル－ｄ５）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０７８６】

【化１１８】



【０７８７】

ステップ１：窒素ガスで保護した乾燥三口フラスコにＡ２４－１（１０ｇ、３１．３５９ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）を加え、－４０℃に冷却させた。反応溶液に塩化イソプロピルマグネシウム（２０．３８３ｍＬ、４０．７６６ｍｍｏｌ、２ｍｍｏｌ／Ｌ）をゆっくりと滴下した。反応溶液を０℃に昇温させ、１時間撹拌した。反応溶液にＣｕＩ（１．４９ｇ、７．８４０ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌して灰色溶液を得、次に、３－ブロモプロプ－１－エン（４．０９４ｍＬ、４７．０３８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（明らかに発熱し、内部温度を１０℃未満に制御）をゆっくりと滴加した。反応溶液を室温（１７℃）に昇温させて一晩撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を飽和NH_4Cl水溶液及びアンモニア水でクエンチングさせ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。濃縮して残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ＝１）により無色油状物Ａ２４－２（７ｇ、収率：９５．７６％）を得た。

【０７８８】

ステップ２：窒素ガスで保護した乾燥三口フラスコに、順次にＡ２４－２（７．８ｇ、３３．４６８ｍｍｏｌ）、四塩化炭素（１５０ｍＬ）、水（３００ｍＬ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（３５．７９ｇ、１６７．３３９ｍｍｏｌ）を加えた。次に、反応溶液に$RuCl_3$（０．８８ｇ、３．３４７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５０ｍＬ）溶液を滴下し、反応溶液を室温（１３℃）で１８時間反応させ、ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液に１０％の硫酸水溶液（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。濃縮して残留物をシリカゲルカラム（３０％の酢酸エチル／石油エーテル）によりＡ２４－３（６．５０ｇ、収率：７７．３７％）を得た。

【０７８９】
ステップ３：窒素ガスで保護した乾燥三口フラスコに、順次にＡ２４－３（６．６４ｇ、２６．４５１ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（６５ｍＬ）、ヨードメタン（２．１４１ｍＬ、３４．３８６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７．３１ｇ、５２．９０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温（１３℃）で１８時間反応させた。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を水でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して無色油状物Ａ２４－４（６．９ｇ、収率：９８．４２％）を得た。
【０７９０】
ステップ４：窒素ガスで保護した乾燥三口フラスコを－６５℃に冷却させ、順次にＡ２４－４（１ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、Ａ２４－５（１．１ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）及びＬｉＨＭＤＳ（７．５ｍＬ、７．５ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌し、反応溶液を１３℃に昇温させ、３時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を飽和塩化アンモニウムでクエンチングさせ、１ｍｍｏｌ／Ｌの塩酸でＰＨを約４に調節した。酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。濃縮して残留物をシリカゲルカラム（６％の酢酸エチル／石油エーテル）により無色油状物Ａ２４－６（１．７ｇ、収率：９７．５％）を得た。
【０７９１】
ステップ５：窒素ガスで保護した乾燥三口フラスコに、順次にＡ２４－６（１．７ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）、ジオキサン（９ｍＬ）及び３ｍｍｏｌ／Ｌの塩酸（９ｍＬ）を加えた。反応溶液を９５℃に加熱させ６時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を飽和炭酸ナトリウム水溶液でＰＨを約９に調節し、溶液に炭酸ナトリウム（０．７８ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．６１ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）を加え、室温（１３℃）で３時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を水でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。濃縮して残留物をシリカゲルカラム（５％の酢酸エチル／石油エーテル）により白色固体Ａ２４－７（１．３５ｇ、収率：９０．８％）を得た。
【０７９２】
ステップ６：Ａ２４－７（８ｇ、１９．７９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）及びｎ－ヘプタン（２０ｍＬ）に溶解させ、０℃でＡ２４－１２（２０．６５ｇ、１１０．８２ｍｍｏｌ、合成方法はステップ１０を参照）を加え、２０℃で２時間反応させ、ＬＣ－ＭＳは反応の完了を検出した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム（２００ｍＬ）に注ぎ、６Ｎの塩酸でｐＨを６に調節し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０～１０％）により標的生成物Ａ２４－８（１．５０ｇ、収率：１２．４４％）を得、無色油状物であった。
【０７９３】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５０９．２０　［Ｍ＋２３］$^+$．
ステップ７：化合物Ａ２４－８（１．５ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（２０ｍＬ）に溶解させ、２５℃でＮａＨ（４９２．４２ｍｇ、１２．３１ｍｍｏｌ、純度：６０％）を加え、２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示し、反応溶液を氷水（５０ｍＬ）に注ぎ、クエンチングさせ、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０～１０％）により標的生成物Ａ２４－９（１．２５ｇ、収率：７８．２１％）を得、無色油状物を得た。
【０７９４】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４１１．２０　［Ｍ－５６＋１］$^+$．
ステップ８：Ａ２４－９（１．２５ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２０ｍ

Ｌ）に溶解させ、更にＮＣＳ（５３５．６８ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で４時間反応させた。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示し、反応溶液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０～５％）により標的生成物Ａ２４－１０（１．２０ｇ、収率：８０．４７％）を得、無色油状物を得た。

【０７９５】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４４５．２０　［Ｍ－５６＋１］$^{+}$．

ステップ９：化合物Ａ２４－１０（１．２５ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（９４８．８１ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（９０．３８ｍｇ、１２４．５４μｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４８８．９１ｍｇ、４．９８ｍｍｏｌ）をトルエン（２０ｍＬ）に順次に加え、１００℃で１６時間反応させた。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示し、反応溶液を直接に減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０～１０％）により標的生成物Ａ２４（１．０ｇ、収率：５８．５１％）を得、黄色油状物であった。

【０７９６】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９３．３０　［Ｍ－５６＋１］$^{+}$．

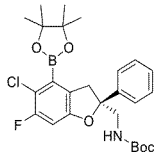
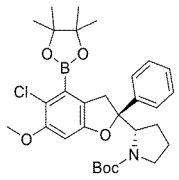
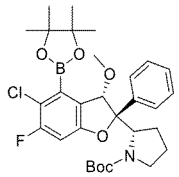
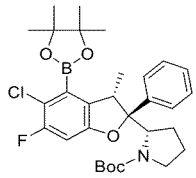
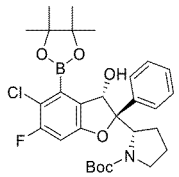
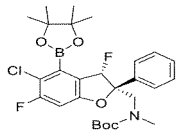
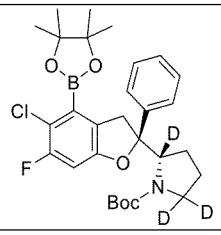
ステップ１０：Ａ２４－１１（１８ｇ、１１１．０８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解させ、研磨したマグネシウムストリップ（４．０５ｇ、１６６．６３ｍｍｏｌ）及びヨード（２８１．９４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を加え、Ｎ$_{2}$で保護し、７０℃で２時間反応させた。Ａ２４－１２（２０．６５ｇ、１１０．８２ｍｍｏｌ）を得、淡黄色液体であり、直接に次のステップに使用した。

【０７９７】

下記の中間体は、対応する中間体又は原料を使用し、上記の方法又は改良された方法及び文献（ＷＯ２０２１１８６３２４）に報告されている方法を使用して合成した。

【０７９８】

【表２】

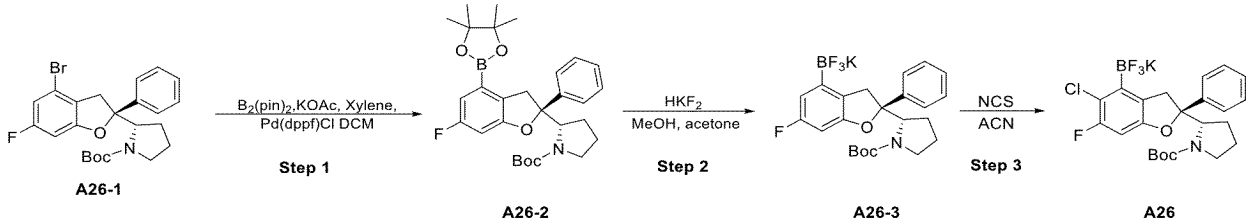
中間体番号	構造式	日本語名称	データの分析
Ａ５		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メチル）カルバメート	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５０４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ａ６		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メトキシ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボンキシレート	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５６．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ａ１５		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ａ１６		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メチル－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ａ１７		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ａ２５		ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－３，６－ジフルオロ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）メチル）（メチル）カルバメート	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ａ２７		ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート－２，５，５－ｄ３	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７９９】

中間体Ａ２６：ｔｅｒｔ－ブチル－（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート－４－トリフルオロ－λ^{4}－ボレートカリウム塩：

【０８００】

【化１１９】



【０８０１】
ステップ１、窒素ガスの保護下で、トルエン（１０～２０ｋｇ）を反応ケトルに加え、撹拌を開始した。Ａ２６－１（１．７４ｋｇ、合成ステップはＷＯ２０２１１８６３２４Ａを参照）、酢酸カリウム（０．２２７～１．１３ｋｇ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．６～１．８ｋｇ）を加え、反応溶液を撹拌しながら、窒素ガスで０．１～２時間バブリングした。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（９．２ｇ～０．６４ｋｇ）を加え、反応溶液を撹拌しながら、窒素ガスで０．１～２時間バブリングした。窒素ガスの保護下で、７５～１０５℃に昇温させ、保温して５～２０時間撹拌した。ＨＰＬＣは反応の完了を検出し、反応溶液を２５～５０℃に冷却させ、３００～４００メッシュのシリカゲル（０．３５～０．９０ｋｇ）を使用してブフナー漏斗パッドで濾過し、ｎ－ヘプタン（０．８７ｋｇ）に浸漬し、圧縮し、濾過した。反応ケトルにｎ－ヘプタン（３．１～６．２ｋｇ）を加えてケーキを濯いだ。濾液を合わせ、濾液を減圧して、留分がなくなるまで２５～５０℃で濃縮し、粗生成物Ａ２６－２（１．６５ｋｇ、収率：８６％）を得、直接に次の生産に使用した。

【０８０２】
ステップ２、アセトン（５．５０～９．１６ｋｇ）及びＡ２６－２（２．３ｋｇ）を反応ケトルに加え、透明になるまで撹拌し、メタノール（５．２８～８．８０ｋｇ）を加え、更に製造したフッ化水素カリウム水溶液（１０．５６ｋｇ、３Ｍ）を加え、０～３５℃で保温して６～１６時間撹拌した。ＨＰＬＣは反応の完了を検出し、水道水（１２～２０ｋｇ）を反応ケトルに加え、３０分間撹拌した。温度を２５～５０℃に制御し、反応溶液を減圧濃縮した。明らかな留分がなくなるまで濃縮し、継続して２～３時間減圧蒸留した。温度を５～１５℃に冷却させ、１時間撹拌し、濾過し、濾液をバレルに入れ、ケーキを袋に入れた。反応ケトルに水道水（１２～２０ｋｇ）を加え、ケーキを反応ケトルに加え、温度を０～３０℃に制御し、０．５～１時間撹拌した。濾過し、濾液をバレルに入れ、ケーキを袋に入れた。反応ケトルにｎ－ヘプタン（２～６ｋｇ）を加え、ケーキを反応ケトルに加え、温度を０～３０℃に制御し、１～２時間撹拌した。濾過し、濾液をバレルに入れ、ケーキを袋に入れた。ケーキを真空オーブンにいれ、オーブンの温度は、２５～５０℃に設定し、１０～３０時間真空乾燥させた。粗生成物を得、ｎ－ヘプタン及びジクロロメタン（２０：１～５：１、ｖ／ｖ）で室温で０．５～２時間スラリー化させ、濾過し、濯いで乾燥させ、白色固体Ａ２６－３（１．６４ｋｇ、収率：８９％、純度＞９５％）を得た。

【０８０３】
ステップ３、三口フラスコに、順次にＡ２６－３（１．７５ｋｇ）、アセトニトリル（１５～２０Ｌ）を加え、室温で撹拌を開始した。反応溶液にｐ－トルエンスルホン酸水合物（０．３４～０．６８ｋｇ）を加え、撹拌を続け、ＮＣＳ（４２９～７１６ｇ、毎回０．５～１時間の間隔で３回に分けて加えた）を加え、室温で撹拌を続け、３～２０時間反応させた。ＨＰＬＣによる工程内管理が品質基準を満たし、反応溶液を吸引濾過し、アセトニトリル（２．２Ｌ）でケーキを濯ぎ、濾液に炭酸水素カリウム（７１５～１４３０ｇ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７８０～１５５９ｇ）を入れ、室温で撹拌し、ＨＰＬＣによる工程内管理が品質基準を満たし、反応溶液にメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３～５Ｖ）、１０％の炭酸水素カリウム水溶液（１０Ｖ）を加え、０．５～１時間撹拌を続け、放置し、分離させた。２回抽出し、有機相を２回合わせ、１０～５０で、減圧濃縮して乾燥させた。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（５～１０Ｖ）を加え、濃縮して乾燥した有機相を溶解させ、反応ケトルに移動させて、反応ケトルに１０％の炭酸水素カリウム水溶液（１０Ｖ）を加え、０．５～１時間撹拌し、分離させた（４回繰り返した）。有機相を１０～５０℃で減圧濃縮して乾燥させた。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２～５Ｖ）を加え、乾燥するまで濃縮した有機相を溶解させ、１０～５０℃で減圧濃縮して乾燥させた（２回繰り返した）。乾燥するまで濃縮した有機相を反応ケトルに移動させ、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３～５Ｖ）を加え、ｎ－ヘプタン（３～５Ｖ）をゆっく

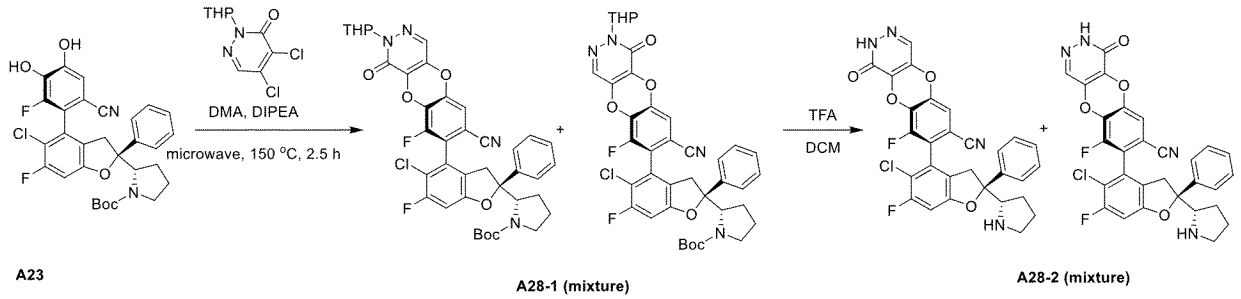
りと滴加し、添加完了後、１～５時間撹拌を続けた。反応溶液を吸引濾過し、ｎ－ヘプタン（０．５～２Ｖ）でケーキを濯いだ。ケーキを２０～４０℃の真空乾燥オーブンに入れて乾燥させ、オフホワイト固体Ａ２６（１．１７５ｋｇ、収率：６２．５％、純度＞９０％）を得た。

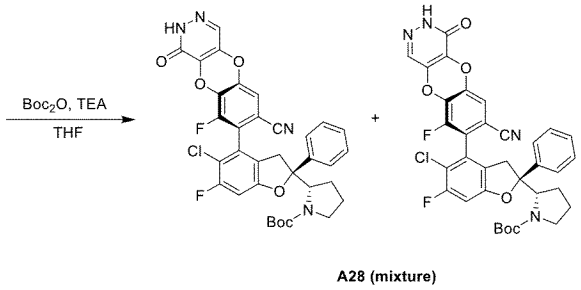
【０８０４】

中間体Ａ２８（混合物）の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－４－（（Ｓ）－８－シアノ－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロ－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－５－クロロ－４－（Ｓ）－８－シアノ－６－フルオロ－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリジン－７－イル）－６－フルオロ－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０８０５】

【化１２０】





【０８０６】

ステップ１：実施例５のステップ１を参照し、２，３－ジクロロピリダジンの代わりに４，５－ジクロロ－２－（テトラヒドロ－ピラン－２－イル）－２Ｈ－ピラジン－３－オンを使用して反応を実行し、精製して化合物Ａ２８－１（混合物）を得た。

【０８０７】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７４５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

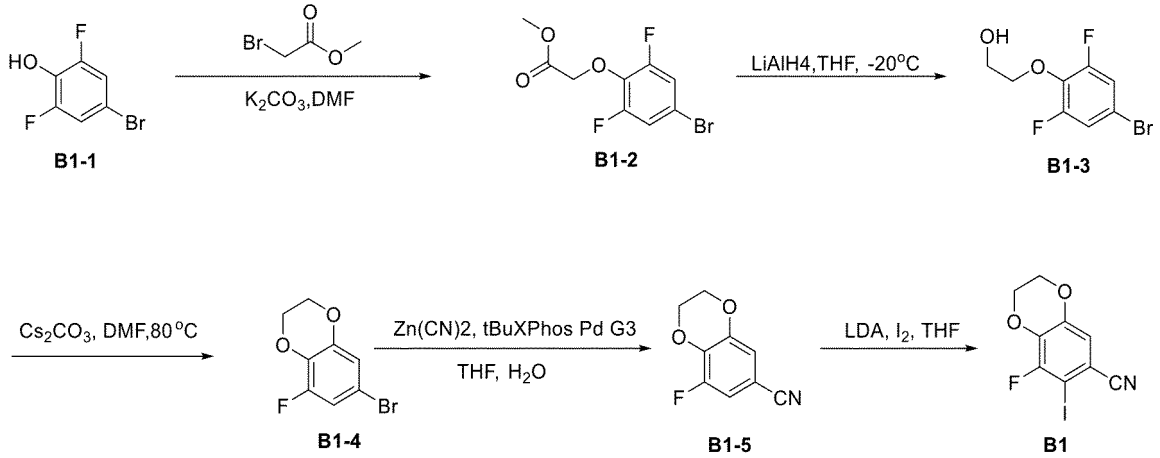
ステップ２：Ａ２８－１（１２０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、混合物）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応溶液を室温で３時間反応させ、ＴＬＣプレートは反応の完了を示した。反応溶液を減圧濃縮して白色固体Ａ２８－２（９０ｍｇ、混合物）を得た。

【０８０８】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：Ａ２８－２（９０ｍｇ、混合物）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解させ、Boc_2O（５２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で１時間反応させ、ＴＬＣプレートは反応の完了を示した。反応溶液を減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製して白色固体Ａ２８（９０ｍｇ、混合物）を得た。

【０８０９】
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６６１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
中間体Ｂ１の合成：８－フルオロ－７－ヨード－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボニトリル
【０８１０】
【化１２１】



【０８１１】
ステップ１：一口フラスコに、順次にＢ１－１（１２５．００ｇ、５９８．１１５ｍｍｏｌ）、ブロモ酢酸メチル（６２．５１１ｍＬ、６５７．９２６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２４．００ｇ、８９７．１７２ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１０００ｍＬ）を加えた。それを窒素ガスの保護下で、８０℃で８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、石油エーテル／酢酸エチル（１／１）の混合溶液で３回抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残余物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１）により精製してＢ１－２（１６８．１ｇ、収率：１００％）を得、無色油状物であった。
【０８１２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ３ＯＤ）　δ　７．１１－７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　４．７１　（ｓ，　２Ｈ），　３．８３　（ｓ，　３Ｈ）．
ステップ２：一口フラスコにＢ１－２（１６４ｇ、５８３．５２６ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１５００ｍＬ）を加えた。それを窒素ガスの保護下で－２０℃に冷却させ、$LiAlH_4$（３３．２２ｇ、８７５．２８９ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、反応溶液を－２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液にH_2O（３３ｍＬ）、１５％のＮａＯＨ溶液（３３ｍＬ）及びH_2O（９９ｍＬ）を加え、濾過し、水で濾液を希釈し、酢酸エチルで３回抽出した（５００ｍＬ×３）。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮してＢ１－３（１２９ｇ、収率：８７％）を得、黄色固体であった。
【０８１３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ３ＯＤ）　δ　６．９９－６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　４．２５－４．２１　（ｍ，　２Ｈ），　３．９０－３．８３　（ｍ，　２Ｈ）．
ステップ３：一口フラスコに、順次にＢ１－３（６０ｇ、２３７．１１７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１１５．８９ｍｇ、３５５．６７５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５００ｍＬ）を加えた。それを窒素ガスの保護下で、８０℃で８時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した（３００ｍＬ×３）。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。残余物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により精製してＢ１－４（４０ｇ、収率：７２．３９％）を得、白色固体であった。
【０８１４】
ステップ４：一口フラスコに、順次にＢ１－４（４００００ｍｇ、１７１．６４４ｍｍ

ｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６８２６．１２ｍｇ、８．５８２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$（１４１１０．５４ｍｇ、１２０．１５１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）を加え、反応溶液を窒素ガスの保護下で、４０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を検出した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残余物をシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製してＢ１－５（２６５００ｍｇ、収率：８６．１８％）を得た。

【０８１５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ３ＯＤ） δ ７．０１－６．９８ （ｍ， ２Ｈ）， ４．４０－４．３８ （ｍ， ２Ｈ）， ４．３４－４．３２ （ｍ， ２Ｈ）．

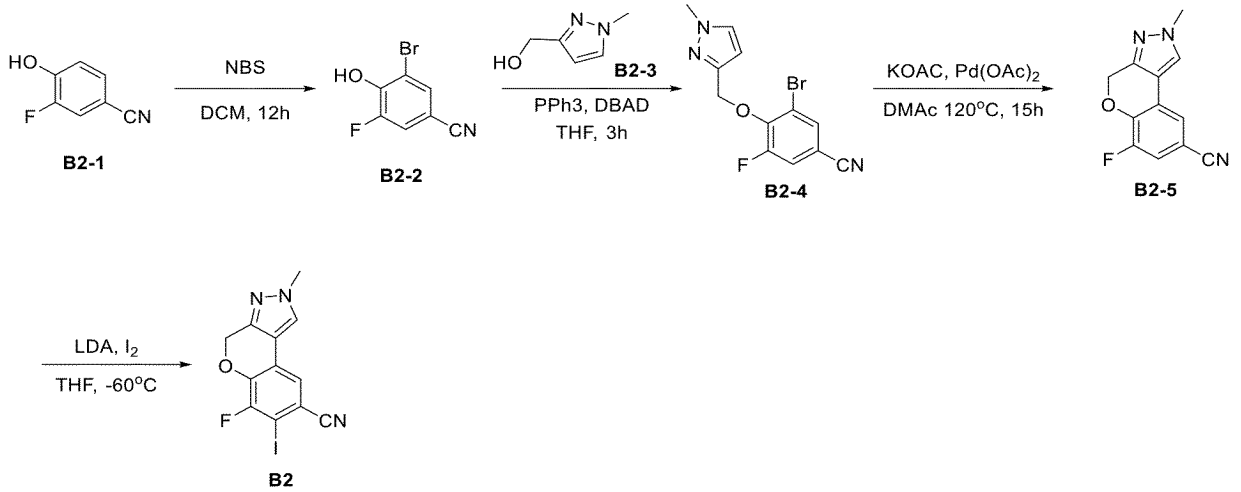
ステップ５：Ｂ１－５（２１５００ｍｇ、１２０．０１１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解させ、－７８℃でｎ－ブチルリチウム溶液（６２．４０６ｍＬ、１５６．０１５ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下し、滴下完了後、－７８℃で１時間撹拌した。ヨード（４５６９０．０５ｍｇ、１８０．０１７ｍｍｏｌ）を加え、添加完了後、－７８℃で１時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチングさせ、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで混合物（３００ｍＬ×３）を抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で揮発物を除去した。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製して白色固体Ｂ１（１６３００ｍｇ、収率：５２．６３％）を得た。

【０８１６】

中間体Ｂ２の合成：６－フルオロ－７－ヨード－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボニトリルの合成

【０８１７】

【化１２２】



【０８１８】

ステップ１：乾燥した一口フラスコに、順次にジクロロメタン（２０ｍＬ）、Ｂ２－１（２ｇ、１４．６ｍｍｏｌ１．０ｅｑ）及びＮ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）（３．１２ｇ、１７．５０４ｍｍｏｌ１．２ｅｑ）を加えた。反応溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（１００ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（３５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄色固体Ｂ２－２（３ｇ、収率：９５．２％）を得た。

【０８１９】

^{1}ＨＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ６．１９ （ｓ， １Ｈ）， ７．３９ （ｄｄ， Ｊ ＝ １．６， ９．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６３ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）

ステップ２：乾燥三口フラスコに、順次に超乾燥テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、Ｂ２－２（１ｇ、４．６２９ｍｍｏｌ１．０ｅｑ）、Ｂ２－３（０．６２ｇ、５．５５５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を加え、窒素ガスの保護下で、トリフェニルホスフィン（１．２ｇ、４．６ｍｍｏｌ１ｅｑ）及びアゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（ＤＢＡＤ）（１．０５ｇ、４．６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を加えた。反応溶液を２５℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（１００ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体Ｂ２－４（９５０ｍｇ、収率：６６％）を得た。

【０８２０】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　３０９．９９　［Ｍ　＋Ｈ］＋．

ステップ３：乾燥した一口フラスコに、順次に超乾燥ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）（１６ｍＬ）、Ｂ２－４（５００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）、酢酸パラジウム（３６．２ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ）及び酢酸カリウム（１９０ｍｇ、１．９３５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を加え、窒素ガスの保護下で、反応溶液を１２０℃で１５時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（３０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた固体を石油エーテル及び酢酸エチル（１０／１）でスラリー化させて茶色固体Ｂ２－５（２２０ｍｇ、収率：５９％）を得た。

【０８２１】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　２３０　［Ｍ　＋Ｈ］＋．

ステップ４：Ｂ２－５（１．２５ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）及びヨード（１粒、約４０ｍｇ）を乾燥させテトラヒドロフラン（２．０Ｌ）に溶解させた。アルゴンガスで３回置換した後、ドライアイスアセトンバスで－６５℃に冷却させた。まずＬＤＡをヨードの色が消える（無色になる）まで滴加し、更にリチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）（５．４ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）を滴下した。添加完了後、－６５℃で１時間反応させた。乾燥テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解させたヨード（１．４５ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を反応溶液にゆっくりと滴加（約２時間）した。添加完了後、－６５℃で３０分間反応させ、反応溶液を氷水に注ぎ、濃縮して大部分のテトラヒドロフランを除去し、ジクロロメタン／メタノール（１０：１、３×５００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、乾燥させ、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～５００：１）により精製して淡黄色固体Ｂ２（合計０．６ｇの生成物を得、収率：３１．０％）を得た。

【０８２２】

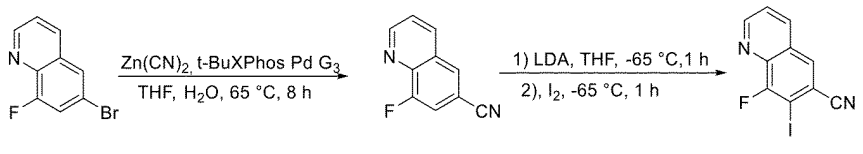
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：３５５．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８２３】

中間体Ｂ３の合成：８－フルオロ－７－ヨードキノリン－６－カルボニトリル

【０８２４】

【化１２３】



【０８２５】

ステップ１：Ｂ３－１（１．００ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４５ｍＬ）と水（１５ｍＬ）の溶液にＺｎ（ＣＮ）$_{2}$（４０５．２０ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ

）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。メタンスルホナト（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（ｔＢｕＸｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３）（１７５．７０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。６５℃で８時間反応させた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）を加えて抽出し、濾過してその中の不溶物を除去し、酢酸エチル（５０ｍＬ）でケーキを濯いだ。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３０～１／５）により精製してＢ３－２（７０５ｍｇ、収率：９２．６％）を得た。

【０８２６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ ９．１３（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６６～７．６２（Ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１．６ Ｈｚ，１Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ －１２０．７４．

ステップ２：－６５℃で、アルゴンガスの保護下でＢ３－２（７０５．０ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液にＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘキサンの中に２．０ｍｏｌ／Ｌ、２．４６ｍＬ、４．９２ｍｍｏｌ）を滴加し、滴加完了後、－６５℃で１時間撹拌した。ヨード（１．０４ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を滴下した。－６５℃で１時間反応させた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×３０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／５０～１／４）により精製してＢ３（９４０ｍｇ、収率：７７．０％）を得た。

【０８２７】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ２９８．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

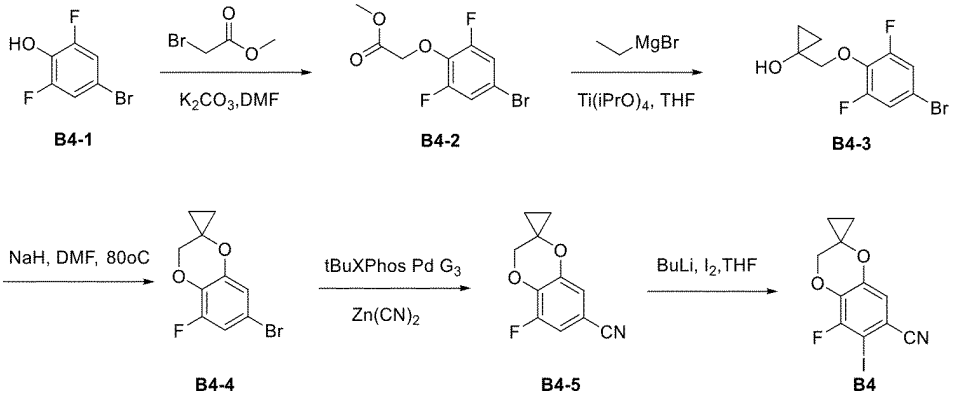
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ ９．１３（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．４ Ｈｚ，１Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ －９５．５５．

中間体Ｂ４の合成：５－フルオロ－６－ヨード－３Ｈ－スピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－２，１’－シクロプロパン］－７－カルボニトリル

【０８２８】

【化１２４】



【０８２９】

ステップ１：ＤＭＦ（７０ｍＬ）中のＢ４－１（９０００ｍｇ、４３０６４ｍｍｏｌ）、２－ブロモ酢酸メチル（４．５ｍＬ、４７３７１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（８９２７

．８７ｍｇ、６４５９６ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で１．５時間撹拌した。水で反応溶液を希釈し、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）の混合溶液で抽出し、有機層をNa_2SO_4乾燥させ、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０）により精製して中間体Ｂ４－２（１２５００ｍｇ、収率：１０３．２８％）を得、無色油状物であった。

【０８３０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．１６ － ７．０３ （ｍ，２Ｈ），４．７５ （ｓ，２Ｈ），３．８０ （ｓ，３Ｈ）．

ステップ２：中間体Ｂ４－２（４０００ｍｇ、１４２３２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６０ｍＬ）に加え、０℃で、チタン酸テトライソプロピル（４．３ｍＬ、１４２３２ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で臭化エチルマグネシウム（３．４Ｍ、１１．３ｍＬ）をゆっくりと加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。０℃で反応混合物に１Ｍの塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４）により精製して中間体Ｂ４－３（３４００ｍｇ、収率：８５．６０％）を得、黄色油状物であった。

【０８３１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．１４ － ７．０８ （ｍ，２Ｈ），４．１４ （ｓ，２Ｈ），０．９６ － ０．８７ （ｍ，２Ｈ），０．６４ － ０．５６ （ｍ，２Ｈ）．

ステップ３：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の中間体Ｂ４－３（１０００ｍｇ、３５８３ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（２１４．９９ｍｇ、５３７５ｍｍｏｌ）の懸濁液を８０℃で、窒素ガスの保護下で４時間撹拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０）により精製して中間体Ｂ４－４（５５０ｍｇ、収率：５９．２５％）を得た。

【０８３２】

ステップ４：中間体Ｂ４－４（４４０ｍｇ、１．６９８ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（６７．５４ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）及び$Zn(CN)_2$（１７９．５１ｍｇ、１．５２９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）及びH_2O（６ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を窒素ガスの保護下で４０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０）により精製して中間体Ｂ４－５（２１０ｍｇ、収率：６０．２６％）を得た。

【０８３３】

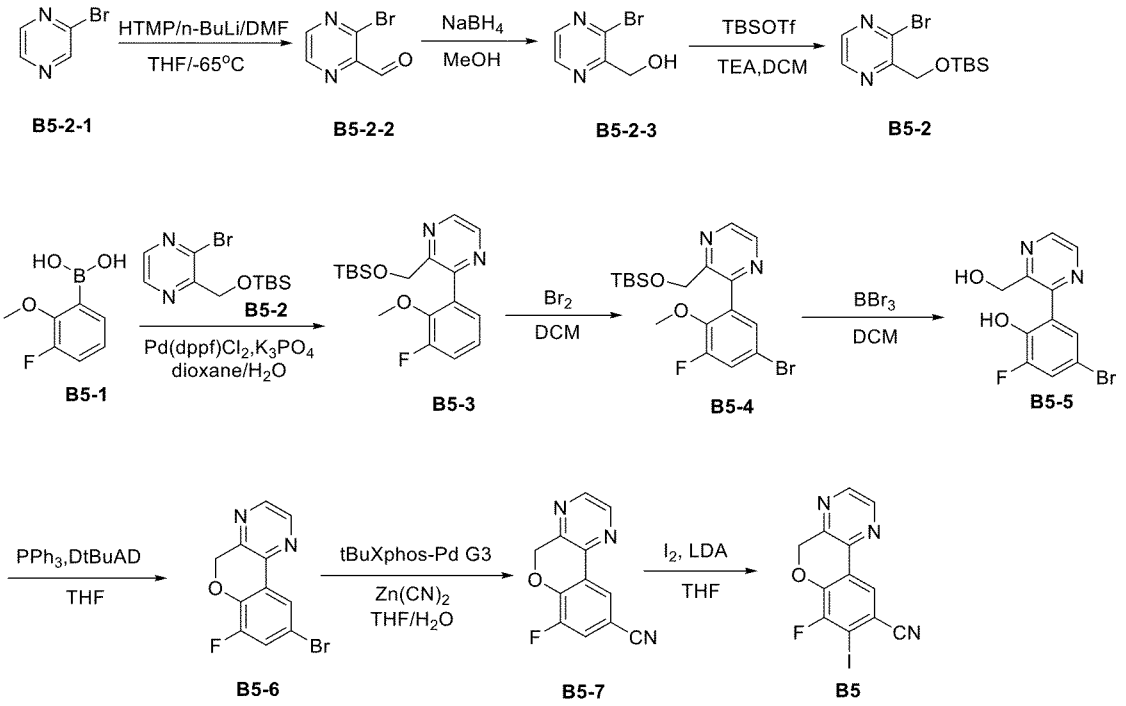
ステップ５：中間体Ｂ４－５（２２０ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、－７８℃に冷却させ、ｎ－ＢｕＬｉ（０．５５８ｍＬ、１．３９４ｍｍｏｌ）を滴加し、添加完了後、反応溶液を－７８℃で、２０分間撹拌し、反応溶液にヨード（４０８．１９ｍｇ、１．６０８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温に加熱させた。水を加えて反応系をクエンチングさせ、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０）により精製して中間体Ｂ４（２００ｍｇ、０６０４ｍｍｏｌ、５６．３４％）を得、黄色固体であった。

【０８３４】

中間体Ｂ５の合成：７－フルオロ－８－ヨード－５Ｈ－クロメノ［３，４－ｂ］ピラジン－９－カルボニトリル

【０８３５】

【化１２５】



【０８３６】

ステップ１：２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（１０．２７６ｍＬ、６０．３８１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１９２ｍＬ）に溶解させ、アルゴンガスの保護下で、混合物をドライアイスアセトンバスで－６５℃に冷却させ、ブチルリチウム（２６．１６５ｍＬ、６５．４１３ｍｍｏｌ）を一滴ずつ加え、次に、混合物の温度を０℃に３０分間維持させ、次に、更に－６５℃に冷却させ、Ｂ５－２－１（４．５５３ｍＬ、５０．３１８ｍｍｏｌ）とＴＨＦ（１９２ｍＬ）の混合物を滴加し、温度を３０分間維させし、ＤＭＦ（９．７２９ｍＬ、１２５．７９４ｍｍｏｌ）とＴＨＦ（１９２ｍＬ）の混合物を滴加し、得られた混合物を２時間撹拌を続け、次に、反応が完了し、Ｂ５－２－２を生成した。反応溶液を処理せずにそのまま次のステップを実行した。

【０８３７】

ステップ２：－６５℃でＭｅＯＨ（１２０ｍＬ）を一滴ずつ加え、混合物を１０分間撹拌し、ＮａＢＨ$_4$（３．６７８ｍＬ、１００．６３５ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、混合物の温度を０℃にゆっくりと昇温させて１時間維持させた後反応を完了させた。反応溶液を５００ｍＬのＮＨ$_4$Ｃｌの氷水溶液に注ぎ、酢酸エチルで３回抽出した。飽和食塩水で有機相を洗浄した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮してＢ５－２－３（７ｇ、収率：７３．６１％）を得た。

【０８３８】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ：１９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

ステップ３：Ｂ５－２－３（１６３０ｍｇ、８．６２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（１．７９８ｍＬ、１２．９３６ｍｍｏｌ）及びトリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（２．１８１ｍＬ、９．４８６ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴンガスの保護下で室温で１時間反応させた。反応溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／１０）により精製してＢ５－２（２５５０ｍｇ、収率：９７．５％）を得た。

【０８３９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５０（ｄ，Ｊ＝２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ），０．１３（ｓ，６Ｈ）。

【０８４０】

ステップ４：乾燥一口フラスコに、順次に中間体Ｂ５－１（９５０ｍｇ、５．５９ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ５－２（１５２５．７２ｍｇ、５．０３１ｍｍｏｌ）、ジオキサン（６０ｍＬ）、水（１２ｍＬ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０４．５１ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム（２３７３．１３ｍｇ、１１．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を９０℃で窒素ガスの保護下で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１０～１／１）により精製してＢ５－３（１６２０ｍｇ、収率：８３．１６％）を得た。

【０８４１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５８ － ８．５５（ｍ，２Ｈ），７．２２ － ７．０７（ｍ，３Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，３Ｈ），０．７７（ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，９Ｈ），－０．０８（ｓ，６Ｈ）．

ステップ５：Ｂ５－３（１３００ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１３ｍＬ）溶液に液体臭素（０．２８７ｍＬ、５．５９６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を０℃の窒素ガスの保護下で６時間撹拌した。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）を加えで抽出し、有機相を合わせ、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０～１／１）により精製してＢ５－４（６００ｍｇ、収率：３７．６３％）を得た。

【０８４２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．３７ － ７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３２ － ７．３０（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ，３Ｈ），０．８０（ｓ，９Ｈ），－０．０５（ｓ，６Ｈ）．

ステップ６：０℃で、Ｂ５－４（５００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２ｍＬ）溶液に三臭化ホウ素（１．１０６ｍＬ、１１．７ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を窒素ガスの保護下で、室温で１２時間撹拌した。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０～１／１）により精製してＢ５－５（３４０ｍｇ、収率：９７．１７％）を得た。

【０８４３】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ：３０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ７：Ｂ５－５（４５０ｍｇ、１．５０５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液にトリフェニルホスフィン（４３４ｍｇ、１．６５５ｍｍｏｌ）及びアゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３８１ｍｇ、１．６５５ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。室温で１８時間反応させた。反応溶液を氷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０～２／５）により精製してＢ５－６（４２０ｍｇ、収率：９９．２％）を得た。

【０８４４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５３（ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－ ８．０６（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ：２８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ８：アルゴンガスの保護下で、Ｂ５－６（４００ｍｇ、１．４２３ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（４ｍＬ）溶液にシアン化亜鉛（３３４．２５ｍｇ、２．８４６ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（６７．８３ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を７０℃で、窒素ガスの保護下で１２時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）により精製してＢ５－７（２５６ｍｇ、収率：７９．１８％）を得た。

【０８４５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｔ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｓ，２Ｈ）．

ステップ９：－６５℃で、アルゴンガスの保護下でＢ５－７（１６０ｍｇ、０．７０４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍＬ）溶液にヨード（２６８ｍｇ、１．０５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を滴加した。滴加完了後、－６５℃で、１０分間撹拌した。ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘキサンの中に２．０ｍｏｌ／Ｌ、０．７０４ｍＬ、１．４０８ｍｍｏｌ）を滴加した。－６５℃で２時間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×３０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）により精製してＢ５（５０ｍｇ、収率：２０．１１％）を得た。

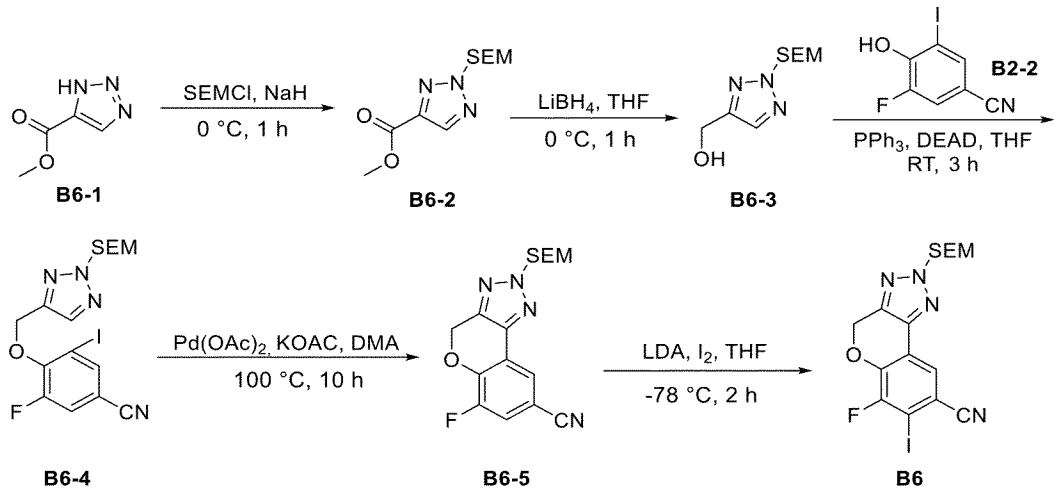
【０８４６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｓ，２Ｈ）．

中間体Ｂ６の合成：６－フルオロ－７－ヨード－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｄ］［１，２，３］トリアゾール－８－カルボニトリル

【０８４７】

【化１２６】



【０８４８】

ステップ１：０℃で、アルゴンガスの保護下でＢ６－１（２．５ｇ、１９．６７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）溶液に水素化ナトリウム（油中に６０％分散、１．５７ｇ、３９．３４ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で１０分間撹拌して反応させた。２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（ＳＥＭＣｌ）（３．４４ｇ、２０．６５

ｍｍｏｌ）を滴加した。０℃で１時間撹拌して反応させた。反応溶液を氷水（１００ｍＬ）に注いだ。酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１）により精製して無色油状物Ｂ６－２（１．１ｇ、収率：２１．７％）を得た。

【０８４９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ８．１６ （ｓ，１Ｈ），５．７６ （ｓ，２Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．７８ －３．６４ （ｍ，２Ｈ），１．０２ －０．８９ （ｍ，２Ｈ），０．０６ （ｓ，９Ｈ）．

ステップ２：０℃で、アルゴンガスの保護下でＢ６－２（１．１ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にＬｉＢＨ$_4$（２Ｍ、４．２７ｍＬ、８．５４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液を滴加した。０℃で１時間撹拌して反応させた。反応溶液を氷水（１５ｍＬ）に注いだ。酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３０～１／１）により精製して無色液体Ｂ６－３（８７０ｍｇ、収率：８８．８％）を得た。

【０８５０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．６８ （ｓ，１Ｈ），５．６６ （ｓ，２Ｈ），４．８３ （ｓ，２Ｈ），３．６６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．１，５．５ Ｈｚ，２Ｈ），０．９４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．０，５．６ Ｈｚ，２Ｈ），０．０７ （ｓ，９Ｈ）．

ステップ３：０℃で、アルゴンガスの保護下でＢ６－３（８５０ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）、Ｂ２－２（９７５．８ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（１．２４ｇ、５．５７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２６０ｍＬ）溶液にアゾジカルボン酸ジエチル（９５１．８ｍｇ、５．５７ｍｍｏｌ）を滴加した。室温に昇温させた後３時間反応させた。反応溶液を氷水（４０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×６０ｍＬ）を加えて抽出し、分離させ、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／１）により精製して淡白色粉末Ｂ６－４（１．６ｇ、収率：９１．０％）を得た。

【０８５１】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ４７５．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ７．９０ ～ ７．８４ （ｍ，２Ｈ），７．４３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．６，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．６７ （ｓ，２Ｈ），５．４２ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．７０ －３．５９ （ｍ，２Ｈ），１．００ －０．８９ （ｍ，２Ｈ），０．０５ （ｓ，９Ｈ）．

ステップ４：アルゴンガスの保護下で、Ｂ６－４（１．６ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）（４０ｍＬ）溶液に酢酸パラジウム（７５．８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（６６２．５ｍｇ、６．７４ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。１００℃で１０時間反応させた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×６０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／１）により精製して淡白色粉末Ｂ６－５（７９０ｍｇ、収率：６７．６％）を得た。

【０８５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．８５ （ｓ，１Ｈ），７．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ９．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．８７ （ｓ，２Ｈ

），５．７１（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），１．０３－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）．

ステップ５：－７８℃で、アルゴンガスの保護下でＢ６－５（７９０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の乾燥テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にＬＤＡ（２．０Ｍ、２．８５ｍＬ、５．７０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン及びｎ－ヘキサン溶液を滴下した。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。－７８℃で１時間反応させた。ヨード（２６４．１８ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下し、真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。継続して当該温度で４時間反応させた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×４０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／１）により精製して淡黄色粉末Ｂ６（３２５ｍｇ、収率：３０．２％）を得た。

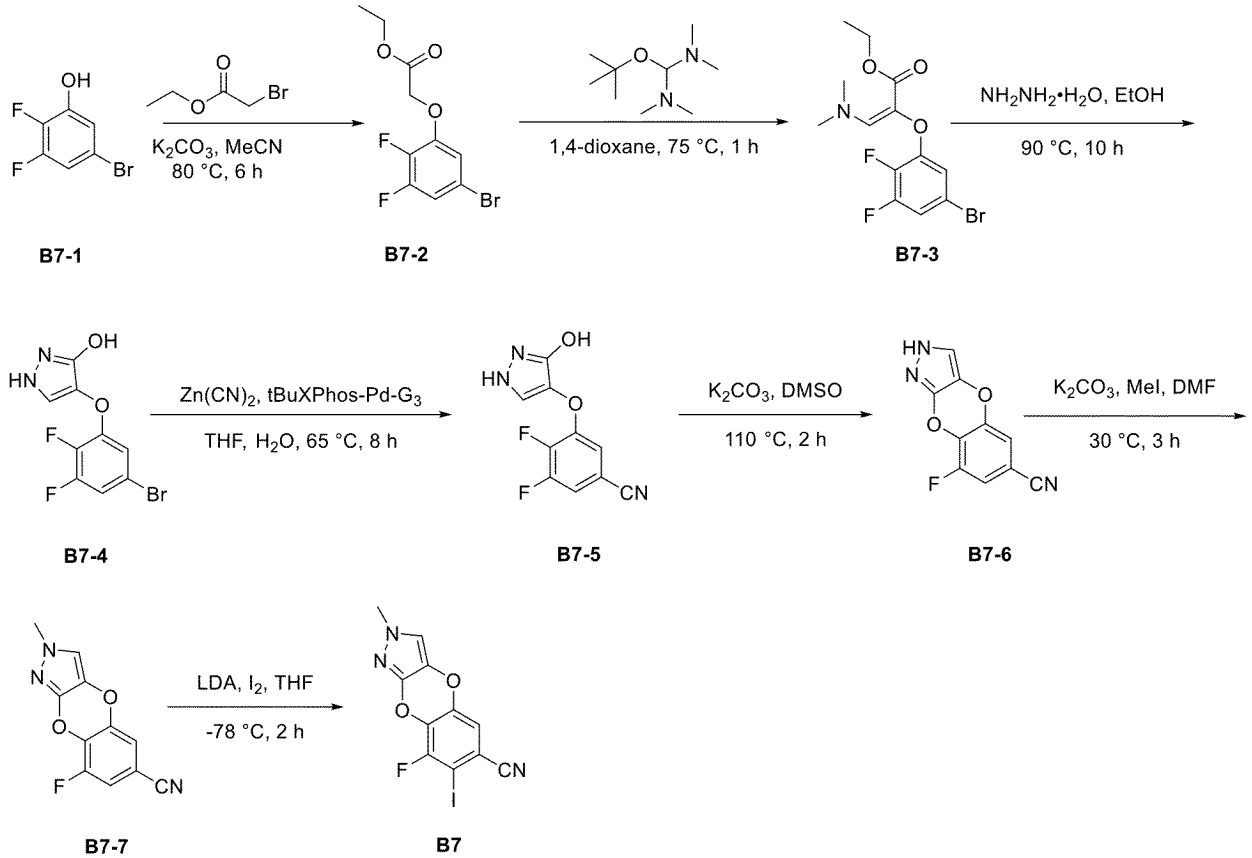
【０８５３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ７．９８（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１３．７ Ｈｚ，４Ｈ），３．７４－３．６５（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．８５（ｍ，２Ｈ），０．０７（ｓ，９Ｈ）．

中間体Ｂ７の合成：８－フルオロ－７－ヨード－２－メチル－２Ｈ－ベンゾ［５，６］［１，４］ジオキサシクロ［２，３－ｃ］ピラゾール－６－カルボニトリル

【０８５４】

【化１２７】



【０８５５】

ステップ１：アルゴンガスの保護下で、Ｂ７－１（２２．０ｇ、１０５．３ｍｍｏｌ）のアセトン（２００ｍＬ）溶液にK_2CO_3（２９．５ｇ、２１０．６ｍｍｏｌ）を加えた。ブロモ酢酸エチル（１７．６ｇ、１０５．３ｍｍｏｌ）を滴下した。８０℃で６時間撹拌して反応させた。反応溶液を氷水（１００ｍＬ）に注いだ。酢酸エチル（３×４００

ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１）により精製して白色固体Ｂ７－２（２１．５ｇ、収率：６９．２％）を得た。

【０８５６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）：δ ｐｐｍ ７．１５～７．１１ （ｍ，１Ｈ），７．０８～７．０５ （ｍ，１Ｈ），４．８３ ９ｓ，２Ｈ），４．２５ （ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．２８ （ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

ステップ２：アルゴンガスの保護下で、Ｂ７－２（８．０ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）にｔｅｒｔ－ブトキシビス（ジメチルアミノ）メタン（７．１ｇ、４０．７ｍｍｏｌ）を加えた。７５℃で１時間撹拌して反応させた。反応溶液の濾液を乾燥するまで減圧濃縮して、粗生成物Ｂ７－３（６．０ｇ、収率：６３．２％）を得た。粗生成物直接に次のステップに使用した。

【０８５７】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ３５０．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ステップ３：アルゴンガスの保護下でＢ７－３（６．０ｇ、１７．１４ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液にヒドラジン水和物（９８％、８．４ｍＬ）を加えた。９０℃で１０時間反応させた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×４０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝１／４０～１／１０）により精製して白色粉末Ｂ７－４（３．７ｇ、収率：７４．２％）を得た。

【０８５８】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ２９０．９ ［Ｍ＋Ｈ］＋

ステップ４：Ｂ７－４（２．３ｇ、７．９０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）溶液にシアン化亜鉛（７２３．７ｍｇ、６．１６ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（３１３．８ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加えた。真空でアルゴンガスで更に３回置換した。６５℃で８時間反応させた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、濾過し、中の固体を除去した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝１／４０～１／１０）により精製して淡白色粉末Ｂ７－５（１．３６ｇ、収率：７２．６％）を得た。

【０８５９】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ２３６．２ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

ステップ５：アルゴンガスの保護下でＢ７－５（２．０ｇ、８．４３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２０ｍＬ）溶液にK_2CO_3（２．３ｇ、１６．８６ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。１１０℃で２時間撹拌して反応させた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×４０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／１）により精製して淡黄色粉末Ｂ７－６（９８０ｍｇ、収率：５３．５％）を得た。

【０８６０】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ２１６．２ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

ステップ６：アルゴンガスの保護下で、Ｂ７－６（９８０ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液にK_2CO_3（９３５．４ｍｇ、９．０２ｍｍｏｌ）を加えた。次に、注射器でヨードメタン（１．９ｇ、１３．５３ｍｍｏｌ）を滴加した。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。３０℃に昇温させて３時間反応させた。反応溶液を氷水

（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×４０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／１）により精製して白色粉末Ｂ７－７（５１５ｍｇ、収率：４９．４％）を得た。

【０８６１】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　δ　ｐｐｍ　７．０９　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．２，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｓ，　１Ｈ），　３．７２　（ｓ，　３Ｈ）．

^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（３７６　Ｈｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　δ　ｐｐｍ　－１２８．９７．

ステップ７：－７８℃で、アルゴンガスの保護下で、Ｂ７－７（６９０ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）の乾燥テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にＬＤＡ（２．０Ｍ、１．７９ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン及びｎ－ヘキサン溶液を滴加した。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。－７８℃で１時間反応させた。ヨード（７５７．５ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴加した。真空アルゴンガスで更に３回置換した。当該温度で４時間反応を続けた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×３０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製して白色粉末中間体Ｂ７（９５ｍｇ、収率：８．９％）を得た。

【０８６２】

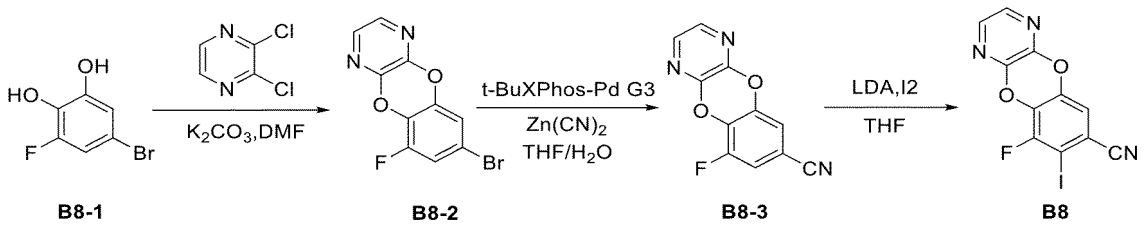
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　δ　ｐｐｍ　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６５　（ｓ，　３Ｈ）．

^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（３７６　Ｈｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　δ　ｐｐｍ　－１０８．８５．

中間体Ｂ８の合成：９－フルオロ－８－ヨードベンゾ［５，６］［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボニトリル

【０８６３】

【化１２８】



【０８６４】

ステップ１：Ｂ８－１（９５０ｍｇ、４．５８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に２，３－ジクロロピラジン（９５０ｍｇ、６．３７７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２６４４ｍｇ、１９．１３１ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロウェーブで１００℃に昇温させて０．５時間維持させ、反応を完了させた。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１０～５／１）により精製してＢ８－２（１０００ｍｇ、収率：５５．４％）を得た。

【０８６５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．８８　（ｓ，　２Ｈ），　７．０５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．１，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｔ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ）．

ステップ２：アルゴンガスの保護下でＢ８－２（９５０ｍｇ、３．３５６ｍｍｏｌ）の

水（２０ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（４ｍＬ）溶液にシアン化亜鉛（７８８．３ｍｇ、６．７１２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（１６０ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を窒素ガスの保護下で、７０℃で１２時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）により精製してＢ８－３（７３０ｍｇ、収率：９４．９１％）を得た。

【０８６６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．９５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．９， ２．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．２１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．０， １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１５ （ｔ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）．

ステップ３：－６５℃で、アルゴンガスの保護下でＢ８－３（１００ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液にＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘキサンの中に２．０ｍｏｌ／Ｌ、０．６５５ｍＬ、１．３０９ｍｍｏｌ）を滴加した。滴加完了後、－６５℃で３０分間撹拌した。ヨード（１６６．１ｍｇ、０．６５５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を滴加した。－６５℃で２時間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×１０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）により精製してＢ８（１００ｍｇ、収率：６４．５４％）を得た。

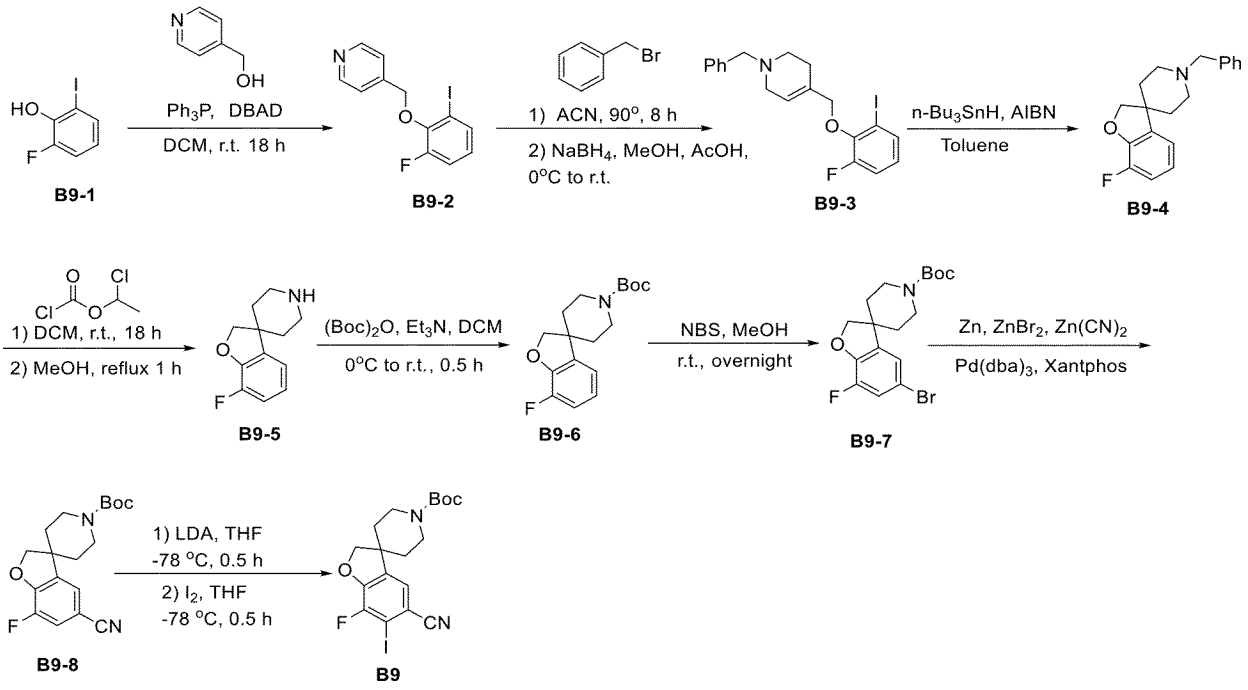
【０８６７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ ７．８９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．１， ２．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．１１ （ｄ， Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ， １Ｈ）．

中間体Ｂ９の合成：ｔｅｒｔ－ブチル５－シアノ－７－フルオロ－６－ヨード－２Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－３，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレート

【０８６８】

【化１２９】



【０８６９】

ステップ１：Ｂ９－１（４．７７ｇ、２０．０４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に４－ピリジルメタノール（２．４０ｇ、２２．００ｍｍｏｌ）及びトリフェ

ニルホスフィン（５．０７ｇ、２２．００ｍｍｏｌ）を加えた。窒素ガスの保護下でアゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１１．９４ｇ、２２．００ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴加した。室温で一晩反応させた。ＴＬＣで反応の完了を検出し、反応溶液を水（１００ｍＬ）に加え、次に、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（２×３０ｍＬ）洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／５）により精製して灰色油状物Ｂ９－２（５．８９ｇ、収率：８９．３４％）を得た。

【０８７０】

ステップ２：Ｂ９－２（５．７９ｇ、１７．５８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液に臭化ベンジル（３．９１ｇ、２２．８５ｍｍｏｌ）を加えた。９０℃で８時間還流させた。反応溶液を室温に冷却させ、氷浴で０℃に冷却させ、水素化ホウ素ナトリウム（７８１ｍｇ、２１．１０ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）溶液を一滴ずつ滴加した。室温に戻せた後、氷酢酸（１ｍＬ）を加えて触媒し、室温で１時間反応させた。反応溶液に水（１００ｍＬ）を加えて希釈し、次に、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／５）により精製して淡黄色油状物Ｂ９－３（３．７５ｇ、収率：５０％）を得た。

【０８７１】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４２３．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：Ｂ９－３（３．７５ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）のトルエン（３００ｍＬ）溶液に水素化トリ－ｎ－ブチルすず（１６．４３ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）を加えた。１３０℃で４．５時間還流させた。アゾビスイソブチロニトリル（２９０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を加えた。１３０℃で２時間還流させ、薄層クロマトグラフィーでは原料は検出されなかった。反応溶液に飽和フッ化カリウム溶液（１５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、無色油状物Ｂ９－４（２．５０ｇ、収率：９５％）を得た。

【０８７２】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ４：Ｂ９－４（２．５０ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液にクロロギ酸１－クロロエチル（２．５９ｇ、１８．１３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌し、ＬＣＭＳによって反応物は検出されなかった。反応溶液にメタノール（３０ｍＬ）を加え、１．５時間還流させた。反応溶液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／１０）により精製して白色固体Ｂ９－５（１．７２ｇ、収率：９９％）を得た。

【０８７３】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：２０８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ５：Ｂ９－５（１．７２ｇ、８．３０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（２．４５ｍＬ、１７．６ｍｍｏｌ）を加えた。０℃に冷却させた後、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３．８４ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温に戻せ、０．５時間撹拌した。反応溶液に水（１００ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（２×３０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／１０）により精製して無色油状物Ｂ９－６（２．０９ｇ、収率：７７％）を得た。

【０８７４】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：３０８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ６：Ｂ９－６（１．００ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）溶

液にＮ－ブロモスクシンイミド（０．７０ｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌し、明るい黄色溶液を得た。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（２５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／１０）により精製して白色固体Ｂ９－７（０．９６ｇ、収率：７６％）を得た。

【０８７５】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：３８６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

ステップ７：Ｂ９－７（０．９５ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（８ｍＬ）に亜鉛粉末（１５．９ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（５５ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（２０５．５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（５６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び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（７７．５ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を窒素ガスで３回置換した後、１００℃で１６時間撹拌した。反応溶液に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／１０）により精製して白色固体Ｂ９－８（０．７９ｇ、収率：９５％）を得た。

【０８７６】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：３３３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．２９　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　－　４．０４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　１３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９０　－　１．７２　（ｍ，　４Ｈ），　１．４８　（ｓ，　９Ｈ）．

ステップ８：Ｂ９－８（０．７０ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却させ、リチウムジイソプロピルアミド（１．６０ｍＬ、３．１６ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌して淡黄色溶液を得た。－７８℃に維持させ、ヨード（３．８４ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を一滴ずつ加え、最初に色が薄れ、その後徐々に赤色に変わり、３０分間撹拌した。反応溶液を室温に戻せ、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／２０）により精製して白色中間体Ｂ９（０．８７６ｇ、収率：９１％）を得た。

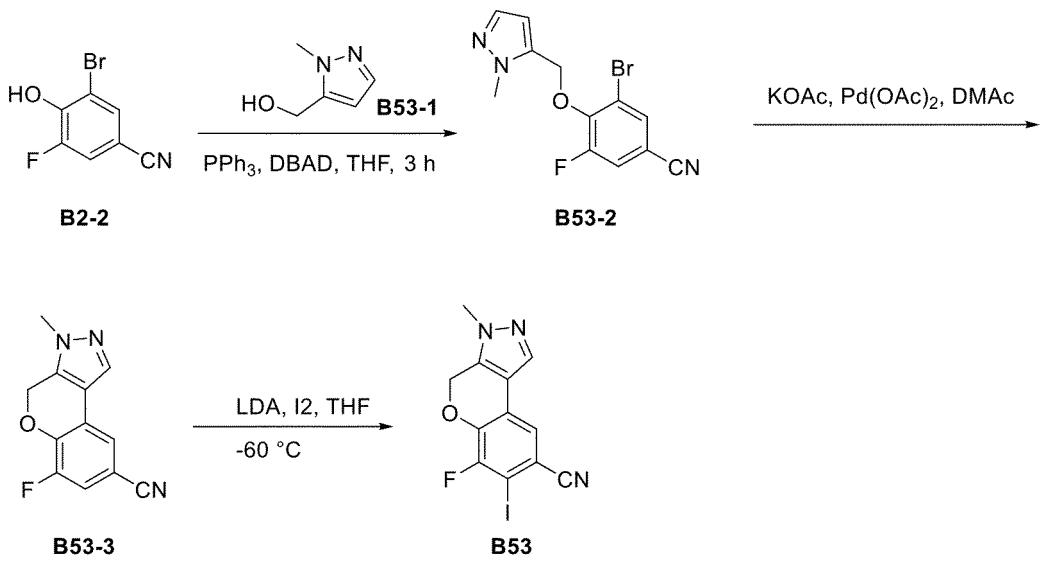
【０８７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｓ，　２Ｈ），　４．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２１．２，　９．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．４８　（ｓ，　９Ｈ）．

中間体Ｂ５３の合成：６－フルオロ－７－ヨード－３－メチル－３，４－ジヒドロベンゾフロ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボニトリルの合成

【０８７８】

【化１３０】



【０８７９】

ステップ１：乾燥三口フラスコに、順次に超乾燥テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）、Ｂ２－２（２．５ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ）、Ｂ５３－１（１．５６ｇ、１３．８９ｍｍｏｌ）を加え、窒素ガスの保護下で、トリフェニルホスフィン（２．９７ｇ、１１．３４ｍｍｏｌ）及びＤＢＡＤ（３．３８ｇ、１１．３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２５℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（１００ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体粗生成物Ｂ５３－２（２．０ｇ、収率：５５．７％）を得た。

【０８８０】

ステップ２：乾燥一口フラスコに、順次に超乾燥ＤＭＡｃ（１６ｍＬ）、Ｂ５３－２（２．０ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（２．０ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（２．０ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）を加え、窒素ガスの保護下で、反応溶液を１２０℃で１５時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（３０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた固体を石油エーテル及び酢酸エチル（１０／１）でスラリー化させて茶色固体Ｂ５３－３（４００ｍｇ、収率：２７．１％）を得た。

【０８８１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２３０．０ ［Ｍ ＋Ｈ］＋．

ステップ３：Ｂ５３－３（２３０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びヨード（１粒、約４０ｍｇ）を乾燥テトラヒドロフラン（１２０ｍＬ）に溶解させた。アルゴンガスで３回置換した後、ドライアイスアセトンバスで－６５℃に冷却させた。まずヨードの色が消える（無色になる）までＬＤＡを滴加し、更にＬＤＡ（１Ｍ ｉｎ ＴＨＦ、２．０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を滴加した。添加完了後、－６５℃で３０分間反応させ、反応溶液を氷水に注ぎ、濃縮して大部分のテトラヒドロフランを除去し、ジクロロメタン：メタノール（１０：１、３×５００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、乾燥させ、濃縮し、残余物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～５００：１）により淡黄色固体中間体Ｂ５３（１２０ｍｇ、収率：３

３．７％）を得た。

【０８８２】

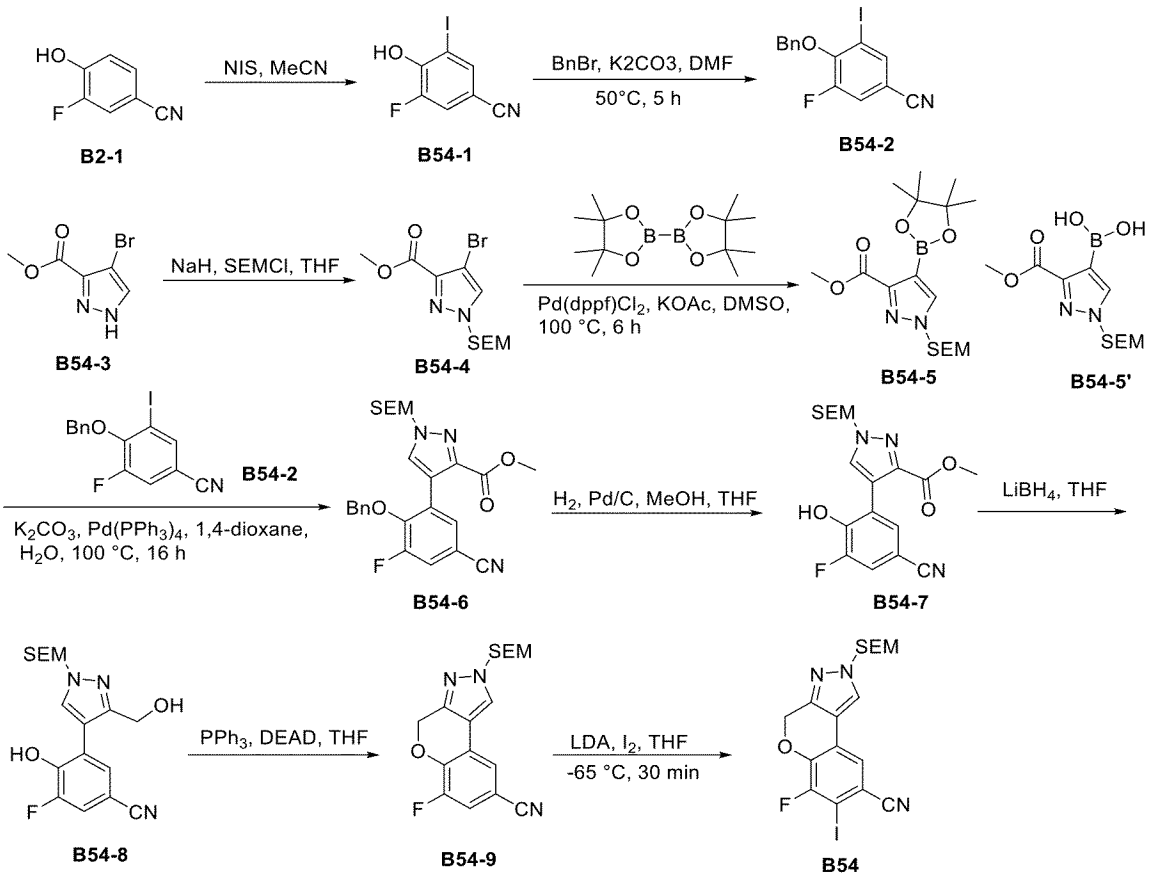
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$）： δ ｐｐｍ ７．７１ （ｓ， １Ｈ）， ７．４１ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５５ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８５ （ｓ， ３Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ３５６．１ ［Ｍ ＋Ｈ］＋．

中間体Ｂ５４の合成：６－フルオロ－７－ヨード－２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボニトリル

【０８８３】

【化１３１】



【０８８４】

ステップ１：氷水浴下でＢ２－１（５０．０ｇ、３６４．７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６００ｍＬ）溶液にＮＩＳ（９０．２ｇ、４００．９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧濃縮してほぼ半分の溶媒を除去し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（１２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×８００ｍＬ）で抽出し、抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２５：１）により精製して淡黄色固体Ｂ５４－１（８５．５ｇ、収率：８９．２％）を得た。

【０８８５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$）： δ ｐｐｍ ７．８１ （ｔ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．２， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．１７ （ｂｒ， １Ｈ）．

ステップ２：Ｂ５４－１（２０．０ｇ、７６．０４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２１．０ｇ、１５２．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液に臭化ベンジル（１４．３ｇ、８３．６５ｍｍｏｌ）を滴下した。５０℃に加熱させて５時間撹拌して反応させた。

反応溶液を室温に冷却させた。酢酸エチル（５００ｍＬ）を加えて希釈し、飽和食塩水（３×２．０Ｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３０：１）により精製して白色固体Ｂ５４－２（２５．０ｇ、収率：９３．１％）を得た。

【０８８６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ｐｐｍ ８．１８ （ｔ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．６，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３～７．５１ （ｍ，２Ｈ），７．４４～７．３５ （ｍ，３Ｈ），５．２７ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，２Ｈ）．

ステップ３：０℃で、アルゴンガスの保護下でＢ５４－３（１０．０３ｇ、４９．６５ｍｍｏｌ）の乾燥テトラヒドロフラン（１２０ｍＬ）溶液に水素化ナトリウム（油中に６０％の分散、２．９３ｇ、７３．３８ｍｍｏｌ）をバッチで加えた。添加完了後、３０分間撹拌を続けた。２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（９．８０ｇ、５８．７８ｍｍｏｌ）を滴加した。室温で２時間撹拌して反応させた。反応系を氷水を加えてクエンチングさせた。酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により精製して無色油状物Ｂ５４－４（１０．２８ｇ、収率：６１．７％）を得た。

【０８８７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．６９ （ｓ，１Ｈ），５．４５ （ｓ，２Ｈ），３．９３ （ｓ，３Ｈ），３．５７～３．５３ （ｍ，２Ｈ），０．９１～０．８７ （ｍ，２Ｈ），－０．０４ （ｓ，９Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ３３７．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ステップ４：アルゴンガスの保護下で、Ｂ５４－４（１３．３ｇ、３９．６７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（５０．４ｇ、１９８．４７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（７．８ｇ、７９．４７ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１５０ｍＬ）溶液にＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．５ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を加えた。１００℃で６時間撹拌して反応させた。反応溶液を水に注ぎ、濾過し、ケーキをシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％勾配の酢酸エチル：石油エーテル）により精製して淡黄色油状物（１０．１ｇ、Ｂ５４－５／Ｂ５４－５’＝１／２）を得た。

【０８８８】

ステップ５：Ｂ５４－５及びＢ５４－５’の混合物（９．１ｇ）、Ｂ５４－２（１０．７ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８．４ｇ、６０．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２５０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）の懸濁液にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３．５ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換し、１００℃に昇温させて１６時間反応させた。反応溶液を濃縮して、酢酸エチル（５００ｍＬ）及び水（５００ｍＬ）を加え、分離させ、水相を酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）により精製して淡黄色固体Ｂ５４－６（７．０ｇ、二段階収率：３６．６％）を得た。

【０８８９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．５３ （ｓ，１Ｈ），７．４５～７．４１ （ｍ，２Ｈ），７．２９～７．２４ （ｍ，３Ｈ），７．１２～７．０９ （ｍ，２Ｈ），５．４９ （ｓ，２Ｈ），５．０９ （ｍ，２Ｈ），３．８０ （ｓ，３Ｈ），３．６２ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，２Ｈ），０．９４ （ｔ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），０．００ （ｓ，９Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ４８２．６ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ステップ６：Ｂ５４－６（２．０ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）のメタノール（１００ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液にパラジウムカーボン（１０％、１．０ｇ）を加えた。３ＭＰの水素ガス圧力で６０℃で一晩反応させた。濾過し、濃縮した。残余物を

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して白色固体Ｂ５４－７（７００ｍｇ、収率：４３．１％）を得た。

【０８９０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ １０．９８ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ８．２０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８０ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．８， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５５ （ｓ， １Ｈ）， ５．５２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６４ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．８９ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．００ （ｓ， ９Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ３９２．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ステップ７：０℃で、アルゴンガスの保護下で、Ｂ５４－７（６８０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液に水素化ホウ素リチウム懸濁液（ＴＨＦの中に２．０ｍｏｌ／Ｌ、４．２ｍＬ、８．４ｍｍｏｌ）を滴加した。添加完了後、室温にゆっくりと昇温させ、１６時間反応させた。反応溶液に冷水（２００ｍＬ）を加え、濃縮して大部分のテトラヒドロフランを除去し、ジクロロメタン（２×１５０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残余物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してオフホワイト固体Ｂ５４－８（５５０ｍｇ、収率：８７．１％）を得た。

【０８９１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ ８．１９ （ｓ，１Ｈ）， ７．９２ （ｓ， １Ｈ）， ７．７２ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．４， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．５０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６１ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．８８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．００ （ｓ， ９Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ３６４．５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ステップ８：０℃で、アルゴンガスの保護下で、Ｂ５４－８（４８０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（５２０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル（４００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を滴加した。添加完了後、室温に昇温させ、２時間反応させた。反応溶液を氷水（１００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、濃縮して大部分のテトラヒドロフランを除去し、ジクロロメタン／メタノール（１０／１、３×８０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残余物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して白色固体Ｂ５４－９（４００ｍｇ、収率：８７．７％）を得た。

【０８９２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ ８．４０ （ｓ，１Ｈ）， ７．９０ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７１ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．８， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ５．４５ （ｓ， ２Ｈ）， ３．５７ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．８８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， －０．０４ （ｓ， ９Ｈ）．

ステップ９：－７８℃で、アルゴンガスの保護下でＢ５４－９（３８０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びヨード（１粒、約４０ｍｇ）を乾燥テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）に溶解させた。アルゴンガスで３回置換した後、ドライアイスアセトンバスで－６５℃に冷却させ、まずヨードの色が消える（無色になる）までＬＤＡ（２．０ｍｏｌ／Ｌ ｉｎ ＴＨＦ／Ｈｅｘａｎｅ）を滴加し、更にＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘキサンの中に２．０ｍｏｌ／Ｌ、１．１ｍＬ、２．２０ｍｍｏｌ）を滴加した。添加完了後、－６５℃で１時間反応させた。ヨード（２９３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の乾燥させテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴加（約３０ｍｉｎ）した。添加完了後、－６５℃で３０分間反応させた。反応溶液を氷水に注ぎ、濃縮して大部分のテトラヒドロフランを除去し、ジクロロメタン：メタノール（１０：１、３×５００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残余物をカラムクロマト

グラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～５００：１）により精製してオフホワイト固体Ｂ５４（３４０ｍｇ、収率：６５．６％）を得た。

【０８９３】

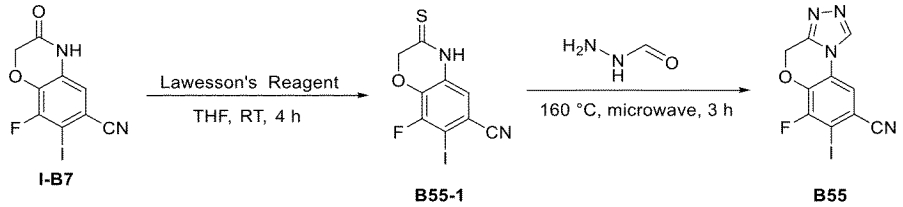
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ８．４４ （ｓ，１Ｈ），７．９９ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．５４ （ｓ，２Ｈ），５．４８ （ｓ，２Ｈ），３．６０ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，２Ｈ），０．８９ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，２Ｈ），０．００ （ｓ，９Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ：４７２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

中間体Ｂ５５の合成：６－フルオロ－７－ヨード－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－８－カルボニトリル

【０８９４】

【化１３２】



【０８９５】

ステップ１：アルゴンガスの保護下で、Ｉ－Ｂ７（３００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にローソンの試薬（３１６．７５ｍｇ、２８２．９０μｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴加した。真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。室温で４時間撹拌して反応させた。反応溶液を氷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／１）により精製して淡黄色粉末Ｂ５５－１（２１１ｍｇ、収率：６７．１％）を得た。

【０８９６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ １３．１２ （ｓ，１Ｈ），７．２８ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．０８ （ｓ，２Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ：３３４．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ステップ２：中間体Ｂ５５－１（３００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びホルミルヒドラジン（６４．７ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の混合物を１６０℃でマイクロウェーブで３時間反応させた。反応完了後、反応溶液を氷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝１／５０～１／１５）により精製して白色粉末Ｂ５５（２００ｍｇ、収率：６５．１％）を得た。

【０８９７】

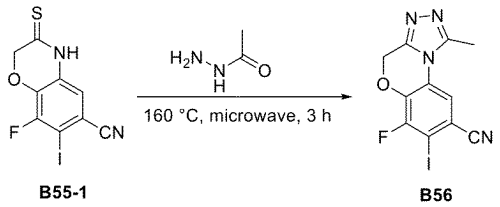
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：３４２．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ 。

【０８９８】

中間体Ｂ５６の合成：６－フルオロ－７－ヨード－１－メチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－８－カルボニトリル

【０８９９】

【化１３３】



【０９００】

ステップ１：中間体Ｂ５５－１（４００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）及びアセチルヒドラジド（１０６．４３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の混合物を１６０℃でマイクロウェーブで３時間反応させた。反応完了後、反応溶液を氷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝１／５０～１／１５）により精製して白色中間体Ｂ５６（１９８ｍｇ、収率：４６．４％）を得た。

【０９０１】

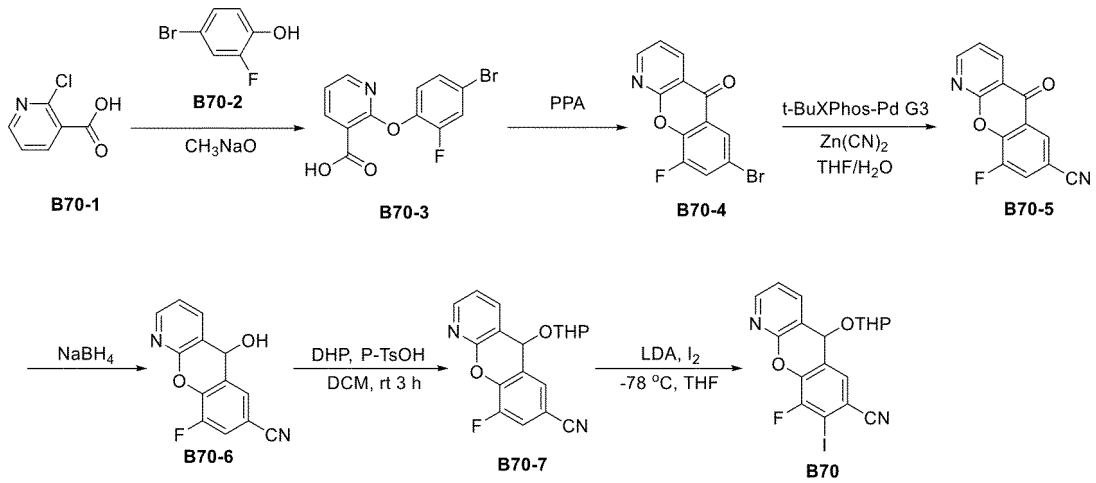
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：３５６．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　。

【０９０２】

中間体Ｂ７０の合成：９－フルオロ－８－ヨード－５－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５Ｈ－クロメノ［２，３－ｂ］ピリジン－７－カルボニトリル

【０９０３】

【化１３４】



【０９０４】

ステップ１：Ｂ７０－１（５００ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）のナトリウムメトキシド溶液（３ｍＬ、３０ｗｔ％　ｉｎ　ｍｅｔｈａｎｏｌ）にＢ７０－２（３０３１ｍｇ、１５．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を５０℃で低真空オイルポンプで２時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させ、１６８℃に加熱させ、開放環境で３時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させ、希塩酸（１０ｍＬ）で溶解させ、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）を加えて抽出し、飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／１）により精製して淡黄色固体Ｂ７０－３（９５０ｍｇ、収率：９６％）を得た。

【０９０５】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　．

ステップ２：Ｂ７０－３（９５０ｍｇ、３．０４４ｍｍｏｌ）をポリリン酸（１０ｍＬ

）に加え、１６０℃に昇温させて６時間反応させた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、１０Ｎの水酸化ナトリウム溶液でＰＨを１０に調節し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／２）により精製して淡黄色固体Ｂ７０－４（８００ｍｇ、収率：８９．４％）を得た。

【０９０６】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　．

ステップ３：Ｂ７０－４（８００ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）と水（２０ｍＬ）の溶液に$Zn(CN)_2$（６３９ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで３回置換した。ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ　Ｇ３（７９４．４ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。４５℃で１５時間反応させた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）を加えて抽出し、珪藻土で濾過して不溶物を除去し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で濾過残留物を濯いだ。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／２）により精製して淡黄色固体Ｂ７０－５（５００ｍｇ、収率：７６．５％）を得た。

【０９０７】

^{1}H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．８４（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．７４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．６ Ｈｚ，１Ｈ）．

ステップ４：乾燥した５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＴＨＦ（５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、Ｂ７０－５（３００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及び$NaBH_4$（１４２ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を加えた。当該反応溶液を２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を０℃の飽和NH_4Cl水溶液に注いでクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して淡黄色固体Ｂ７０－６（３００ｍｇ、粗生成物）を得、それを直接に次のステップに使用した。

【０９０８】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　．

ステップ５：乾燥した５０ｍＬの一口フラスコに、順次にＤＣＭ（２０ｍＬ）、Ｂ７０－６（２９０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（２１ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を加えた。当該反応溶液を２０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０～１／２）により精製して無色油状物Ｂ７０－７（２１５ｍｇ、収率：５６％）を得た。

【０９０９】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２６．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　．

ステップ６：－７８℃で、アルゴンガスの保護下で、Ｂ７０－７（２１５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の乾燥テトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液にＬＤＡ（２．０Ｍ、０．９７５ｍＬ、１．９５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン及びｎ－ヘキサン溶液を滴加した。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。－７８℃で１時間反応させた。ヨード（２１４．５ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液をゆっくりと滴加した。真空でアルゴンガスで更に３回置換した。継続して当該温度で０．５時間反応させた。反応溶液を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×３０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、粗生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し

て白色粉末中間体Ｂ７０（６６ｍｇ、収率：２２．５％）を得た。

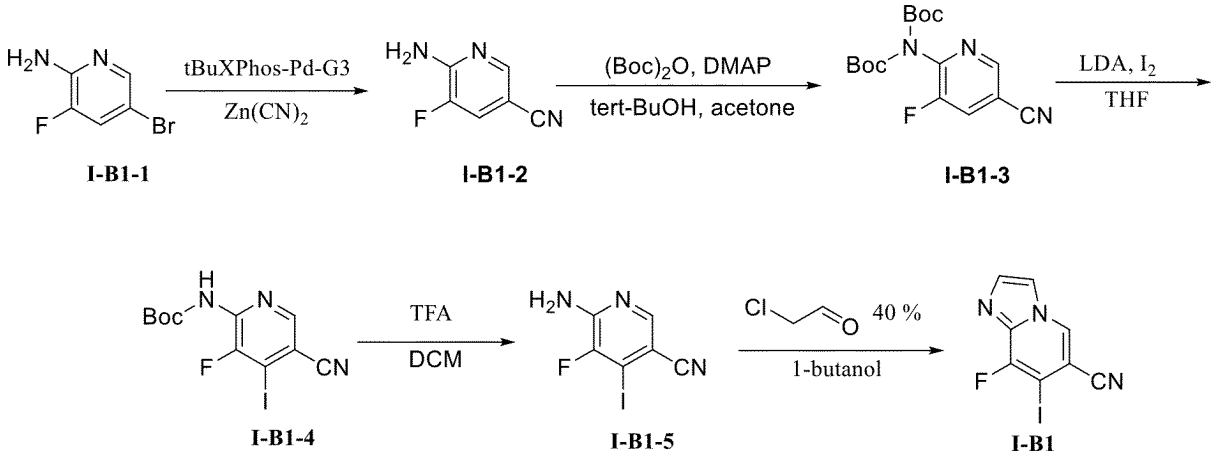
【０９１０】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　．

中間体Ｉ－Ｂ１の合成：８－フルオロ－７－ヨード－６－ニトロ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【０９１１】

【化１３５】



【０９１２】

ステップ１：Ｉ－Ｂ１－１（７４．５０ｇ、３９０．０５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２６０ｍＬ）と水（１０００ｍＬ）に溶解させ、Ｚｎ（ＣＮ）$_{2}$（３０．２２ｇ、２５７．４５ｍｍｏｌ）を加え、真空でアルゴンガスで３回置換した。ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（６．８０ｇ、８．５６ｍｍｏｌ）を加え、真空でアルゴンガスで３回置換した。４０℃で１５時間反応させた。反応溶液を氷水（１．０Ｌ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×４００ｍＬ）を加えて抽出し、その中の不溶物を珪藻土で濾過して除去し、テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）で濾過残留物を濯いだ。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０　ｔｏ　１／１）により精製して淡黄色粉末Ｉ－Ｂ１－２（２８．５３ｇ、収率：５３．３％）を得た。

【０９１３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　ｐｐｍ　８．２１　（ｄ，Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．２，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｓ，　２Ｈ）．

^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（３７６　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　ｐｐｍ　－１３７．５３．

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　１３８．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：Ｉ－Ｂ１－２（２８．５３ｇ、２０８．１０ｍｍｏｌ）をアセトン（２９０ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブタノール（１４５ｍＬ）に溶解させ、ＤＭＡＰ（８２．８４ｇ、６７７．９ｍｍｏｌ）を加えた。（Ｂｏｃ）$_{2}$Ｏ（２００．３９ｇ、９１９．２６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、６０℃で１２時間反応させた。反応溶液をほぼ乾燥するまで濃縮し、湿式法でカラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００　ｔｏ　１／１５）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ１－３（５８．３２ｇ、収率：８３．１％）を得た。

【０９１４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　δ　ｐｐｍ　８．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．０　Ｈｚ，１Ｈ），　１．４４　（ｓ，　１８Ｈ）．

^{19}Ｆ　ＮＭＲ　（３７６　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　ｐｐｍ　－１２１．２３．

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６０．０　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

ステップ３：Ｉ－Ｂ１－３（５８．３２ｇ、１７２．８５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６３０ｍＬ）に溶解させ、ヨード（８７．７２ｇ、３４５．６４ｍｍｏｌ）を加え、窒素ガスで保護し、－６５℃に冷却させた。ＬＤＡ（２．０Ｍ ｉｎ ＴＨＦ、４４０ｍＬ、８８０．００ｍｍｏｌ）を滴加した。滴加完了後、１０分間撹拌し、次に、室温に昇温させ、１６時間反応させた。反応溶液を氷水（１．０Ｌ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×４００ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を飽和食塩水（２×５００ｍＬ）で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０／１ ｔｏ １／１０）により精製し、更にジクロロメタン／石油エーテル（１／５０）でスラリー化させ、淡黄色粉末Ｉ－Ｂ１－４（２３．２７ｇ、収率：３７．１％）を得た。

【０９１５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ：８．３５（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ：－１１０．８５．

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ３６２．１ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

ステップ４：０℃でＩ－Ｂ１－４（３２．０６ｇ、８８．２９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３６０ｍＬ）溶液にＴＦＡ（１３０ｍＬ）を滴加した。室温で２時間反応させた。反応溶液を濃縮して大部分の溶媒及びＴＦＡを除去した。酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）に注ぎ、水相を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出し、有機相を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮してオフホワイト固体Ｉ－Ｂ１－５（１９．０８ｇ、収率：８２．２％）を得た。

【０９１６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，２Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ：－１１８．２５．

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：２６４．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ５：Ｉ－Ｂ１－５（１４．２９ｇ、５４．３５ｍｍｏｌ）をｎ－ブタノール（２９０ｍＬ）溶液に溶解させ、４０ｗｔ．％のクロロアセトアルデヒド水溶液（２９０ｍＬ）を加えた。１００℃に昇温させ、２時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させ、大量の結晶が析出し、氷水（８００ｍＬ）に注ぎ、濾過し、ケーキを水で洗浄し、粗生成物１を得た。濾液を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出し、有機相を飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して油状粗生成物を得、ｎ－ヘキサン（３００ｍＬ）を加えて結晶化させ、濾過して粗生成物２を得た。粗生成物１及び粗生成物２を合わせ、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（３００ｍＬ／２０ｍＬ）でスラリー化させ、黄色粉末Ｉ－Ｂ１（１２．３２ｇ、収率：７９．０％）を得た。

【０９１７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ：９．２８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ）．

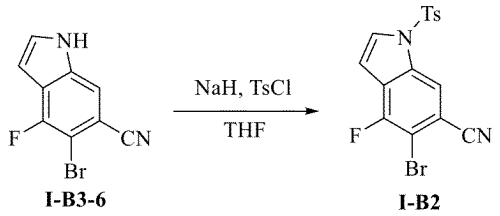
^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ：－１０７．２９．

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：２８８．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

中間体Ｉ－Ｂ２の合成：５－ブロモ－４－フルオロ－１－トシル－６－シアノ－インドール

【０９１８】

【化１３６】



I-B3-6　　I-B2

【０９１９】

ステップ１：氷浴で、２５ｍＬの丸底フラスコに、順次にＩ－Ｂ３－６（３０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）を加え、次に、ＮａＨ（６０％）（７．５ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した後、ＴｓＣｌ（２８．６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で１２時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示し、水（１０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ２（３８ｍｇ、収率：７７．２％）を得た。

【０９２０】

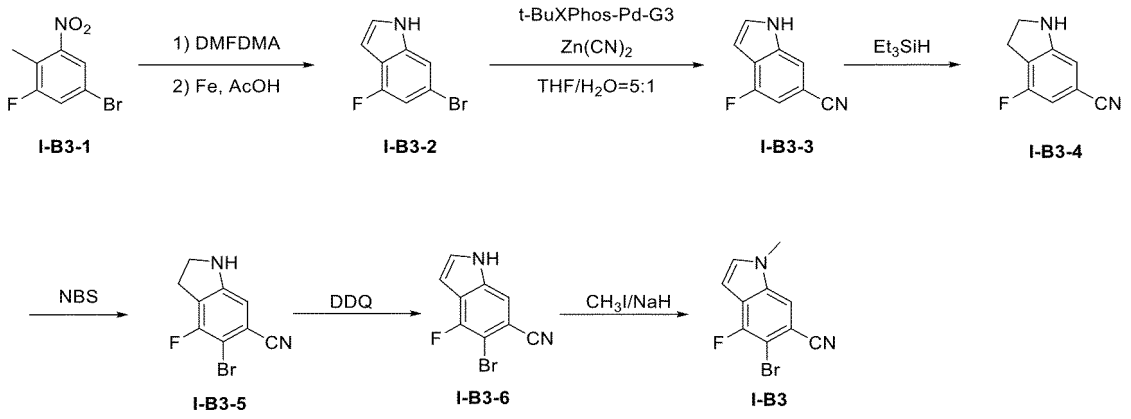
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７９～７．７４（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）．^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：－１０８．８９．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３９３．１ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

中間体Ｉ－Ｂ３の合成：５－ブロモ－４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリル

【０９２１】

【化１３７】



I-B3-1　　I-B3-2　　I-B3-3　　I-B3-4

I-B3-5　　I-B3-6　　I-B3

【０９２２】

ステップ１：５００ｍＬの丸底フラスコに、順次にＩ－Ｂ３－１（６．５ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ－ＤＭＡ（１３ｍＬ、６１．１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（４．２５ｍＬ、６１．１ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２５ｍＬ）を加え、次に、１１０℃に昇温させ、３時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示し、反応溶液に水（５０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）、飽和食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を酢酸／トルエン（１００ｍＬ／１５０ｍＬ）に溶解させ、還元鉄粉末（３１ｇ、５５５ｍｍｏｌ）を加え、次に、１００℃に昇温させ、１時間撹拌した。冷却させ、濾

過し、反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄色固体Ｉ－Ｂ３－２（３．７ｇ、収率：６０％）を得た。

【０９２３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．２７ （ｂｒｓ，１Ｈ），７．３４ （ｔ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６～７．１４ （ｍ，１Ｈ），６．９６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１～６．５９ （ｍ，１Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１１９．６８．

ステップ２：窒素ガスの保護下で、乾燥三口フラスコに、順次に中間体Ｉ－Ｂ３－２（３．７ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（１．３４ｇ、１１．４２ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（６８６ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を加え、次に、ＴＨＦ／Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ／５０ｍＬ）を加え、反応溶液を４０℃で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄色固体Ｉ－Ｂ３－３（２．８５ｇ、収率：９３％）を得た。

【０９２４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．７６ （ｂｒｓ，１Ｈ），７．５９ （ｓ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．６，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１１８．９３．

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ １５９．０ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

ステップ３：窒素ガスの保護下で、乾燥丸底フラスコに、順次に中間体Ｉ－Ｂ３－３（０．６８ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、トリエチルシラン（１ｍＬ、２６．６ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン（６ｍＬ）を加え、反応溶液を６０℃で５時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示し、反応溶液をスピン乾燥させ、水（１０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄色固体Ｉ－Ｂ３－４（５６６ｍｇ、収率：８２．２％）を得た。

【０９２５】

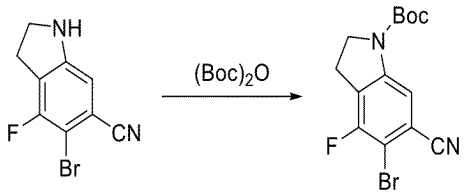
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ６．６８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，０．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），４．０９ （ｂｒｓ，１Ｈ），３．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．１２ （ｔ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，２Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１１６．５２．

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ １６３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ４：氷浴冷却下で、乾燥丸底フラスコに、順次に中間体Ｉ－Ｂ３－４（５６２ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）及びアセトニトリル（１０ｍＬ）を加え、次に、ＮＢＳ（６１７ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０ｍＬ）溶液を滴加した。反応溶液を０℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示し、反応溶液に水（３０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）、飽和食塩水（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ３－５（４２３ｍｇ、収率：５９．６％）を得た。

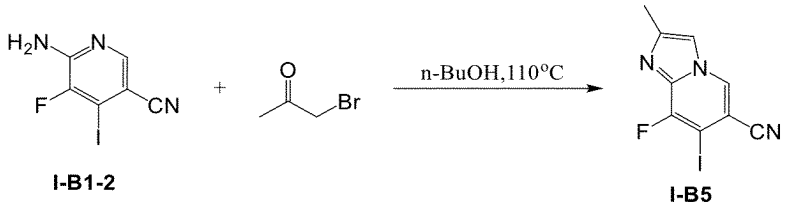
【０９２６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　６．６２　（ｓ，　１Ｈ），　４．０８　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　３．７２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１９～３．１４　（ｍ，　２Ｈ）．
^{19}Ｆ－ＮＭＲ　（３７６　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　－１０８．９７．
ステップ５：窒素ガスの保護下で、乾燥三口フラスコに、順次に中間体Ｉ－Ｂ３－５（２００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ＤＤＱ（３７７ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）及びキシレン（１０ｍＬ）を加え、反応溶液を１２０℃で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄白色固体Ｉ－Ｂ３－６（１７０ｇ、収率：８６％）を得た。
【０９２７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　８．６８　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　７．６２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７４～６．７２　（ｍ，　１Ｈ）．
^{19}Ｆ－ＮＭＲ　（３７６　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　－１１０．５０．
ステップ６：氷浴下で、２５ｍＬの丸底フラスコに、順次にＩ－Ｂ３－６（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）を加え、次に、ＮａＨ（６０％）（１２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、５分間撹拌した後、ヨードメタン（４２．６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示し、水（１０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ３（３７ｍｇ、収率：７３％）を得た。
【０９２８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　７．５２　（ｓ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　３．２，　０．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８５　（ｓ，　３Ｈ）．
^{19}Ｆ－ＮＭＲ　（３７６　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　－１１０．８５．
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　２５３．０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
中間体Ｉ－Ｂ４の合成：ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモ－６－シアノ－４－フルオロインドリン－１－カルボキシレート
【０９２９】
【化１３８】



I-B3-5　　I-B4

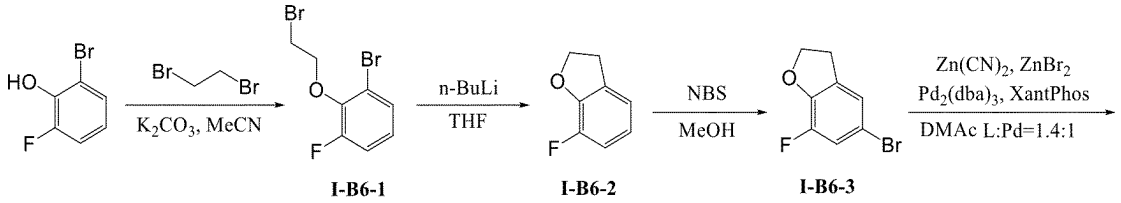
【０９３０】
ステップ１：氷浴冷却下で、乾燥丸底フラスコに、順次に中間体Ｉ－Ｂ３－５（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（４ｍＬ）を加え、次に、（ＢＯＣ）$_{2}$Ｏ（６６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２４．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、反応溶液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ４（５０ｍｇ、収率：７３％）を得た。

【０９３１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　７．９７　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　４．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２０　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５６　（ｓ，　９Ｈ）．
^{19}Ｆ－ＮＭＲ　（３７６　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）：　－１０８．６１．
中間体Ｉ－Ｂ５の合成：８－フルオロ－７－ヨード－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－ニトリル
【０９３２】
【化１３９】

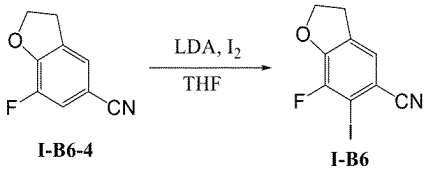


I-B1-2　　I-B5

【０９３３】
ステップ１：乾燥一口フラスコに、順次にｎ－ブタノール（２．５ｍＬ）、Ｉ－Ｂ１－１（１２０ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）、ブロモアセトン（２４９．８５ｍｇ、１．８２４ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応溶液を１１０℃に加熱させ、１６時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液をスピン乾燥させ、酢酸エチル／石油エーテル（３：１）でスラリー化させ、濾過して黄色固体Ｉ－Ｂ５（４１ｍｇ、収率：２９％）を得た。
【０９３４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）：　δ　ｐｐｍ　９．２９　（ｓ，１Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ）．
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ＝３０２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．
中間体Ｉ－Ｂ６の合成：７－フルオロ－６－ヨード－５－シアノ－２，３－ジヒドロベンゾフラン
【０９３５】
【化１４０】



I-B6-1　　I-B6-2　　I-B6-3



I-B6-4　　I-B6

【０９３６】
ステップ１：乾燥一口フラスコに、順次に２－ブロモ－６－フルオロフェノール（７．６０ｇ、４０ｍｍｏｌ）、１，２－ジブロモエタン（１４．９ｇ、８０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１ｇ、８０ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（４００ｍＬ）を加え、６５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、反応溶液を濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製して無色油状液体Ｉ－Ｂ６－１（９．１０ｇ、収率：７７％）を得た。

【０９３７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ： ７．３４～７．３２ （ｍ， １Ｈ）， ７．１０～７．０５ （ｍ， １Ｈ）， ６．９７～６．９２ （ｍ， １Ｈ）， ４．３８ （ｔ， Ｊ ＝７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６６ （ｔ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ）
^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１２６．４１．
ステップ２：乾燥三口フラスコに、順次にＩ－Ｂ６－１（９．１１ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（２４０ｍＬ）を加え、窒素ガスの保護下で、－７０℃でｎ－ブチルリチウム（１５．４ｍＬ、３８．５ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を１５分間滴加し、得られた無色溶液を－７０℃で９０分間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を水及び食塩水に注ぎ、クエンチングさせた。水層をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製して、無色油状液体Ｉ－Ｂ６－２（３．４ｇ、収率：８０％）を得た。
【０９３８】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ： ６．９７～６．９５ （ｍ， １Ｈ）， ６．９２～６．８７ （ｍ， １Ｈ）， ６．７９～６．７４ （ｍ， １Ｈ）， ４．６６ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．２６ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）．
^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１３９．３６．
ステップ３：２０℃で乾燥一口フラスコに、順次に化合物Ｉ－Ｂ６－２（３．４ｇ、２４．６ｍｍｏｌ）、メタノール（１００ｍＬ）及びＮＢＳ（４．９ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチングさせ、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させた。得られた残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で希釈し、有機層を水で２回洗浄し、合わせた水層を更に石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で１回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（８％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄緑色油状液体Ｉ－Ｂ６－３（４．５７ｇ、収率：８６％）を得た。
【０９３９】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ： ７．０９～７．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ４．６７ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．２５ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１３６．１０．
ステップ４：乾燥５０ｍＬの一口フラスコに、順次に化合物Ｉ－Ｂ６－３（４．５７ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（１．７２ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（１３７ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（４８４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（６７２ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（４７０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）及び乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３７ｍＬ）を加え、窒素ガスで反応フラスコをパージした。反応溶液を１００℃で窒素ガスの保護下で１６時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。有機層を水で２回洗浄し、合わせた水層を酢酸エチルで１回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（４０～８０％のジクロロメタン／石油エーテル）により精製して淡黄色固体Ｉ－Ｂ６－４（３．２ｇ、収率：９５％）を得た。
【０９４０】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ： ７．２９～７．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ４．７８ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．３２ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１３６．０４．

ステップ５：乾燥三口フラスコに、順次にＩ－Ｂ６－４（３．５５ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）を加え、窒素ガスの保護下で、－７０℃でＬＤＡ（１６．３ｍＬ、３２．７ｍｍｏｌ、２．０Ｍ）を滴加し、生成された黄色懸濁液を－７０℃で３０分間撹拌した。次に、溶液にヨード（８．３ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を加え、－７０℃で３０分間撹拌を続けた。ＴＬＣは原料が少量残っていることを示した。反応系を水でクエンチングさせ、室温に戻せ、１０％のチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を石油エーテル／酢酸エチル（１０：１）でスラリー化させ、黄色固体Ｉ－Ｂ６（６．４ｇ、粗生成物）を得た。分取ＴＬＣによって少量の分析的に純粋な試料を得た。

【０９４１】

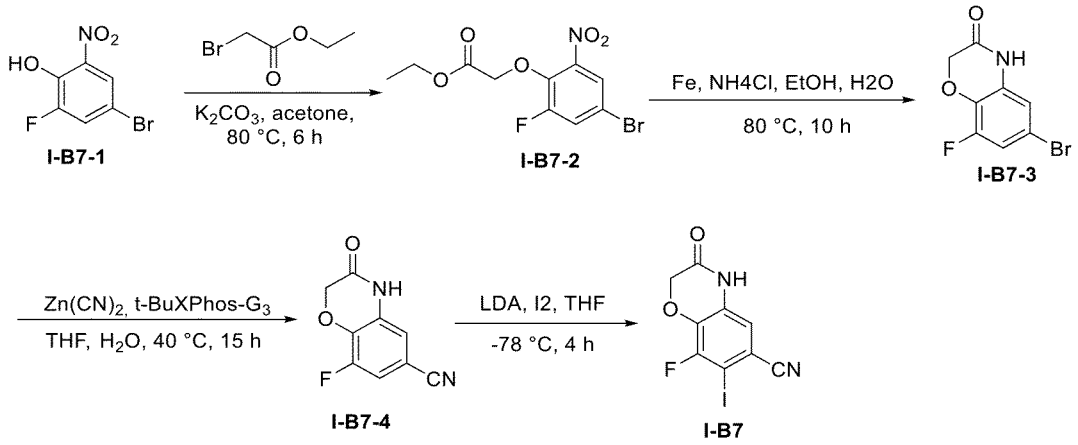
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ： ７．２８ （ｄ， Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．８０ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．３３ （ｔ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ －１１３．０４．

中間体Ｉ－Ｂ７の合成：８－フルオロ－７－ヨード－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニトリルの合成

【０９４２】

【化１４１】



【０９４３】

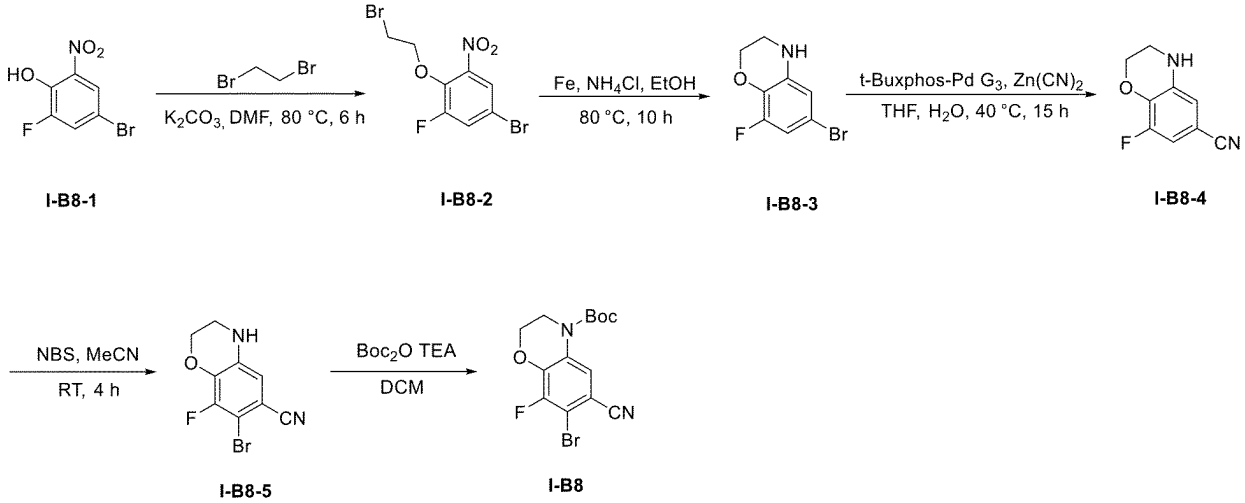
ステップ１：４－ブロモ－２－フルオロ－６－ニトロフェノール（１０ｇ、４２．３７ｍｍｏｌ）のアセトン（２００ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（１１．７１ｇ、８４．７５ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換し、次に、ブロモ酢酸エチル（１１．９４ｇ、６３．５６ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴加した。真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。８０℃で６時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させ、酢酸エチル（３００ｍＬ）を加え、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／５）により精製して無色液体Ｉ－Ｂ７－２（７．２８ｇ、収率：５０．１％）を得た。

【０９４４】

ステップ２：２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ニトロフェノキシ）酢酸エチル（Ｉ－Ｂ７－２、７．２８ｇ、２１．２３ｍｍｏｌ）の無水エタノール（５０ｍＬ）溶液に塩化アンモニウム（５．６８ｇ、１０６．１４ｍｍｏｌ）及び脱イオン水（１５ｍＬ）を加えた。撹拌しながら鉄粉末（５．９３ｇ、１０６．１４ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後、アルゴンガスで３回置換した。８０℃で１０時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させた後、濾過し、エタノール（３００ｍＬ）でケーキ濯いだ。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０）により精製してオ

フホワイト粉末Ｉ－Ｂ７－３（４．５５ｇ、収率：９２．４％）を得た。
【０９４５】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ １１．０１ （ｓ，１Ｈ），７．２２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７ （ｔ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９ （ｓ，２Ｈ）．
ステップ３：６－ブロモ－８－フルオロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（Ｉ－Ｂ７－３、４．５５ｇ、１９．６１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）溶液にシアン化亜鉛（１．６１ｇ、１３．７３ｍｍｏｌ）を加えた。真空にした後アルゴンガスで３回置換した。ｔＢｕＸｐｈｏｓ－ＰｄＧ３（６８２．５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。４０℃で１５時間反応させた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、濾過し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／５）により精製して淡黄色粉末Ｉ－Ｂ７－４（２．９１ｇ、収率：８３．３％）を得た。
【０９４６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ １１．１９ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．４，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ （ｔ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０ （ｓ，２Ｈ）．
^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ Ｈｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）ｐｐｍ：δ －１３３．７１．
ステップ４：－７８℃で、アルゴンガスの保護下で８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニトリル（Ｉ－Ｂ７－４、１００ｍｇ、５２０．４３μｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液にＬＤＡ（ＴＨＦの中に１Ｍ、１．５６ｍＬ、１．５６ｍｍｏｌ）を滴加した。－７８℃で１時間反応させた。ヨード（２６４．１８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液をゆっくりと滴加した。－７８℃で継続して４時間反応させた。反応溶液を氷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／１）により精製して淡黄色粉末Ｉ－Ｂ７（１３７ｍｇ、収率：８２．７％）を得た。
【０９４７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ １１．２７ （ｓ，１Ｈ），７．１４ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．８７ （ｓ，２Ｈ）．
^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ Ｈｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ －１１１．８６．
ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ： ３１７ ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．
中間体Ｉ－Ｂ８の合成：ｔｅｒｔ－ブチル７－ブロモ－６－シアノ－８－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－カルボキシレート
【０９４８】

【化１４２】



I-B8-1　I-B8-2　I-B8-3　I-B8-4

I-B8-5　I-B8

【０９４９】

ステップ１：Ｉ－Ｂ８－１（１０．０ｇ、４２．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１１．７１ｇ、８４．７５ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴンガスの保護下で１，２－ジブロモエタン（１１．９４ｇ、６３．５６ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴加した。８０℃で６時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させ、酢酸エチル（３００ｍＬ）を加えて希釈し、飽和食塩水（２×５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／５）により精製して無色液体Ｉ－Ｂ８－２（７．２８ｇ、収率：５０．１％）を得た。

【０９５０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．７７（ｔ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１～４．４７（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ）．

ステップ２：Ｉ－Ｂ８－２（７．２８ｇ、２１．２３ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）溶液に塩化アンモニウム（５．６８ｇ、１０６．１４ｍｍｏｌ）の脱イオン水（１５ｍＬ）溶液を加えた。撹拌しながら鉄粉末（５．９３ｇ、１０６．１４ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで３回置換した。８０℃で１０時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させた後濾過し、エタノール（３００ｍＬ）でケーキを濯いだ。濾液を濃縮し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて残留物を溶解させ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０）により精製してオフホワイト固体Ｉ－Ｂ８－３（４．５５ｇ、収率：９２．４％）を得た。

【０９５１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ６．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｂｒ，１Ｈ），３．４５～３．４２（ｍ，２Ｈ）．

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ２３４．０ $[M+H]^+$ ．

ステップ３：Ｉ－Ｂ８－３（４．５５ｇ、１９．６１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）の溶液に$Zn(CN)_2$（１．６１ｇ、１３．７３ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで３回置換した。ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ Ｇ３（６８２．５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。４０℃で１５時間反応させた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）を加えて抽出し、珪藻土で濾過して不溶物を除去し、酢

酸エチル（５０ｍＬ）で濾過残留物を濯いだ。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／５）により精製して淡黄色固体Ｉ－Ｂ８－４（２．９１ｇ、収率：８３．３％）を得た。

【０９５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｔ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．３６～４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｂｒ，１Ｈ），３．４９～３．４７（ｍ，２Ｈ）．

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ １７９．０［Ｍ＋Ｈ］$^-$．

ステップ４：氷水浴下で、Ｉ－Ｂ８－４（２．９１ｇ、１６．３３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１００ｍＬ）溶液にＮＢＳ（９２８．９７ｍｇ、１６．３３ｍｍｏｌ）を加えた。室温で４時間撹拌して反応させた。反応溶液を氷飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、ケーキを水で洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／５）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ８－５（２．２０ｇ、収率：５２．４０％）を得た。

【０９５３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ６．７１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．３７～４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｂｒ，１Ｈ），３．４９～３．４７（ｍ，２Ｈ）．

ステップ５：反応フラスコに、順次にＩ－Ｂ８－５（２００ｍｇ、０．７８１ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（２５５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２１７ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（５ｍＬ）を加え、反応溶液を室温で１６時間撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）により精製して無色油状物Ｉ－Ｂ８（２２０ｍｇ、収率：７９．１％）を得た。

【０９５４】

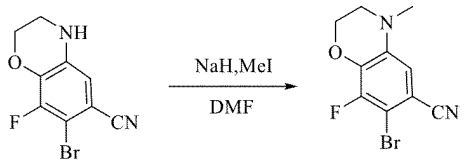
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ８．１２（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３５８．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

中間体Ｉ－Ｂ９の合成：７－ブロモ－８－フルオロ－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニトリル

【０９５５】

【化１４３】

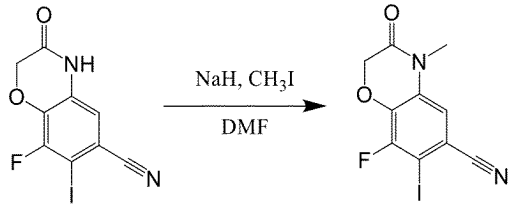


I-B8-5　　I-B9

【０９５６】

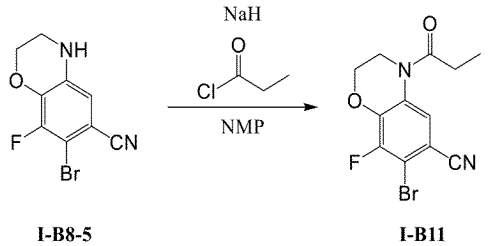
ステップ１：Ｉ－Ｂ８－５（０．１ｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させ、水素ナトリウム（３５ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）を加え、窒素ガスで保護し、０℃に冷却させ、３０分間撹拌した。ヨードメタン（８３ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）を滴加した。滴加完了後、室温に昇温させて１時間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、有機相を乾燥させて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して淡黄

色固体Ｉ－Ｂ９（８０ｍｇ、収率：７６％）を得た。
【０９５７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ６．６９ （ｄ，Ｊ＝ １．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．４１～４．３９ （ｍ，２Ｈ），３．３６～３．３４ （ｍ，２Ｈ），２．９３ （ｓ，３Ｈ）．
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ＝ ２７１．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
中間体Ｉ－Ｂ１０の合成：８－フルオロ－７－ヨード－４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニトリル
【０９５８】
【化１４４】



I-B7　　I-B10

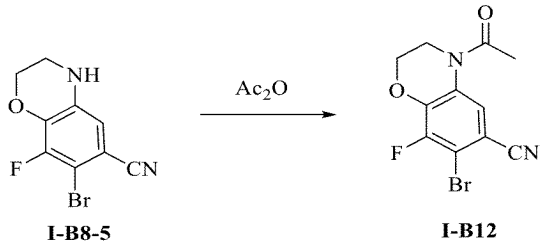
【０９５９】
ステップ１：窒素ガスで保護した乾燥二口フラスコに、順次にＤＭＦ（１ｍＬ）、Ｉ－Ｂ７（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加え、０℃に冷却させ、ＮａＨ（１９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、鉱物油中６０％分散体）を加え、１０分間撹拌し、更にＣＨ$_3$Ｉ（６７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温させて１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して黄色固体Ｉ－Ｂ１０（７０ｍｇ、収率：６７．１％）を得た。
【０９６０】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ７．６３ （ｓ，１Ｈ），４．９０ （ｓ，２Ｈ），３．２９ （ｓ，３Ｈ）．
中間体Ｉ－Ｂ１１の合成：７－ブロモ－８－フルオロ－４－プロピオニル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニトリル
【０９６１】
【化１４５】



I-B8-5　　I-B11

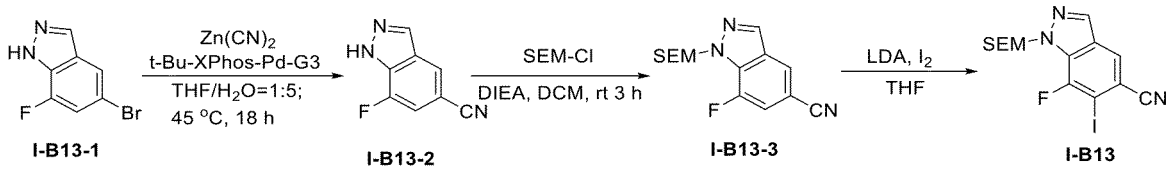
【０９６２】
ステップ１：窒素ガスで保護した乾燥二口フラスコに、順次にＤＭＦ（３ｍＬ）、Ｉ－Ｂ８－５（１５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、０℃に冷却させ、ＮａＨ（３０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、鉱物油中６０％分散体）を加え、１０分間撹拌し、更に塩化プロピオニル（８１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温させて１時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して黄色固体Ｉ－Ｂ１１（１６０ｍｇ

、収率：８７．５％）を得た。
【０９６３】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ ８．０６ （ｂｒｓ， １Ｈ），４．４５ （ｔ， Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ， ２Ｈ），３．９６ （ｔ， Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．５７ （ｑ， Ｊ ＝ ７．３２ Ｈｚ， ２Ｈ），１．２３ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）．
ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ＝ ３１３．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．
中間体Ｉ－Ｂ１２の合成：４－アセチル－７－ブロモ－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニトリル
【０９６４】
【化１４６】



I-B8-5 I-B12

【０９６５】
ステップ１：Ｉ－Ｂ８－５（１．１ｇ、４．２７９ｍｍｏｌ）を無水酢酸（５ｍＬ）に溶解させ、１００℃に昇温させて３時間反応させた。ｐＨ＝８になるまで反応溶液を氷飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、有機相を乾燥させて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して淡黄色固体Ｉ－Ｂ１２（１．０６ｇ、収率：８２．８１％）を得た。
【０９６６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ ８．０３ （ｂｒｓ， １Ｈ），４．４６ （ｔ， Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ， ２Ｈ），３．９６ （ｔ， Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．３４ （ｓ， ３Ｈ）．
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ＝２９７．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
中間体Ｉ－Ｂ１３の合成：７－フルオロ－６－ヨード－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－５－カルボニトリル
【０９６７】
【化１４７】



I-B13-1 I-B13-2 I-B13-3 I-B13

【０９６８】
ステップ１：Ｉ－Ｂ１３－１（４８３ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）と水（５．０ｍＬ）の溶液にＺｎ（ＣＮ）$_2$（３５２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで３回置換した。ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ Ｇ３（１１９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。４５℃で１８時間反応させた。反応溶液を氷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）を加えて抽出し、珪藻土で濾過して不溶物を除去し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で濾過残留物を濯いだ。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／２）により精製して淡黄色固体Ｉ－Ｂ１３－２（１７０ｍｇ、収率：４７％）を得た。

【０９６９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １４．２１ （ｂｒｓ， １Ｈ）， ８．４１ （ｄ， Ｊ＝３．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３０ （ｄ， Ｊ＝０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７２ （ｄ， Ｊ＝１０．８ Ｈｚ， １Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ １６２．０ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ．

ステップ２：Ｉ－Ｂ１３－２（１５４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液にＳＥＭ－Ｃｌ（３２０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．５３ｍＬ、２．８８ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間反応させた。反応溶液を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／２）により精製して淡黄色固体Ｉ－Ｂ１３－３（１４５ｍｇ、収率：５２％）を得た。

【０９７０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ ８．１６ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９４ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３４ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．８， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．８４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６０ （ｔ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．８９ （ｔ， Ｊ＝８．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．００ （ｓ， ９Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３）： δ ｐｐｍ －１２８．４８．

ステップ３：Ｉ－Ｂ１３－３（２４３ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）に溶解させ、ヨード（４２３ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を加え、窒素ガスの保護下で－６５℃に冷却させた。ＬＤＡ（ＴＨＦの中に２．０Ｍ、２．０８ｍＬ、４．１５ｍｍｏｌ）を滴加した。滴加完了後、３０分間撹拌し、次に、室温に昇温させ１時間反応させた。反応溶液を氷水（３０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を飽和食塩水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝０／１～１／１０）により精製して無色油状物Ｉ－Ｂ１３（２０ｍｇ、収率：５．１％）を得た。

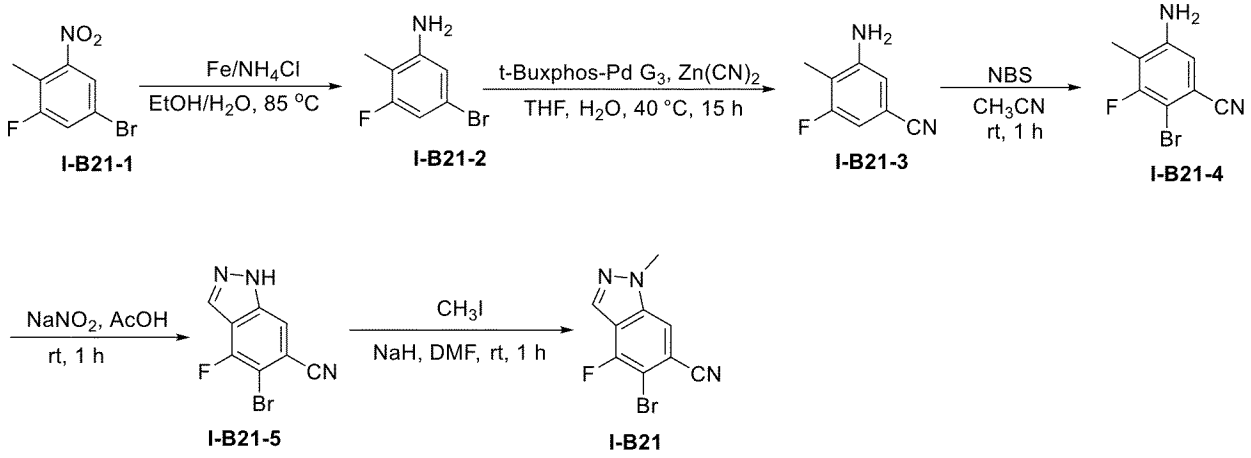
【０９７１】

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ４１６．１ ［Ｍ－Ｈ］$^-$ ．

中間体Ｉ－Ｂ２１の合成：５－ブロモ－４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボニトリル

【０９７２】

【化１４８】



【０９７３】

ステップ１：Ｉ－Ｂ２１－１（５．３５ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）のエタノール（６０ｍ

Ｌ）及び水（３０ｍＬ）溶液に塩化アンモニウム（６．１１ｇ、１１４．３ｍｍｏｌ）及び還元鉄粉末（６．４ｇ、１１４．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を８０℃で２時間反応させた。反応溶液を室温に冷却させた後濾過し、エタノール（３００ｍＬ）でケーキを濯いだ。濾液を濃縮し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて溶解させ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１００～１／３）により精製して無色油状物Ｉ－Ｂ２１－２（４．６５ｇ、収率：９９％）を得た。

【０９７４】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２０４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　．

ステップ２：Ｉ－Ｂ２１－２（４．６５ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）溶液にＺｎ（ＣＮ）$_{2}$（２．６９ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで３回置換した。ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ　Ｇ３（９０９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加え、真空にした後アルゴンガスで更に３回置換した。４５℃で１５時間反応させた。反応溶液を氷水（５０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）を加えて抽出し、珪藻土で濾過して不溶物を除去し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で濾過残留物を濯いだ。有機相を合わせ、飽和食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／２）により精製して淡黄色固体Ｉ－Ｂ２１－３（３．０３ｇ、収率：８７．６％）を得た。

【０９７５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　６．８２～６．７８　（ｍ，２Ｈ），　５．７４　（ｓ，　２Ｈ），　２．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　３Ｈ）．

ステップ３：氷水浴下で、Ｉ－Ｂ２１－３（２．７０ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６０ｍＬ）溶液にＮＢＳ（３．１８ｍｇ、１７．９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌して反応させた。反応溶液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、ケーキを水で洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０～１／５）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ２１－４（３．５ｇ、収率：９５％）を得た。

【０９７６】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２２８．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　．

ステップ４：反応フラスコに、順次にＩ－Ｂ２１－４（３．５ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）、酢酸（５０ｍＬ）及び亜硝酸ナトリウム（２．１１ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で１時間撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４０～１／２）により精製して無色油状物Ｉ－Ｂ２１－５（３．２ｇ、収率：８７％）を得た。

【０９７７】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　２３９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ５：氷浴下で、２５ｍＬの丸底フラスコに、順次にＩ－Ｂ２１－５（５００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１０ｍＬ）を加え、次に、ＮａＨ（６０％）（１６６ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を加え、５分間撹拌した後、ヨードメタン（５９０ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示し、水（１０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ２１（２７０ｍｇ、収率：５１％）を得た。

【０９７８】

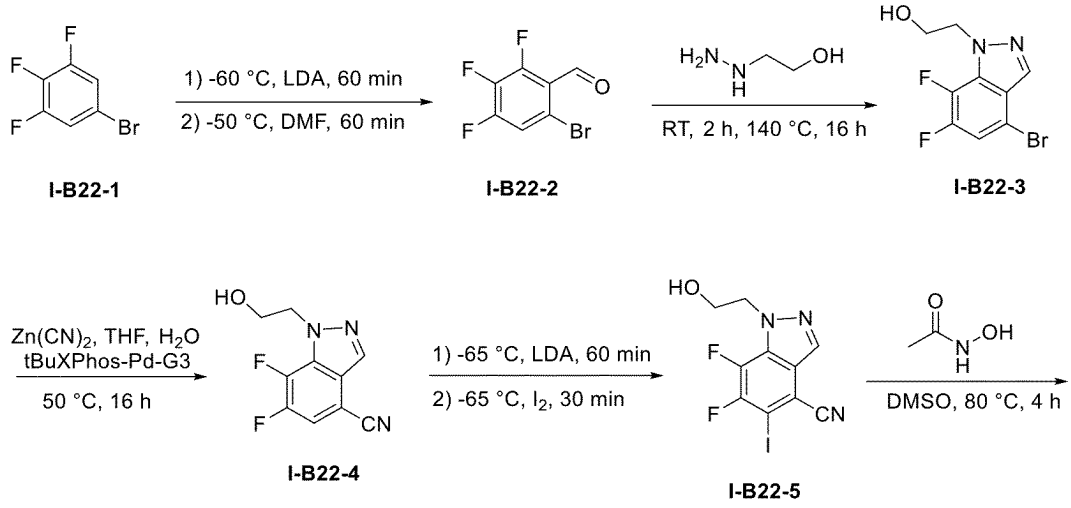
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）：　δ　ｐｐｍ　８．４８　（ｓ，１Ｈ），　８．３８　（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　（ｓ，　３Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　２５５．８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

中間体Ｉ－Ｂ２２の合成：９－フルオロ－８－ヨード－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサジン［２，３，４－ｈｉ］インダゾール－７－カルボニトリル

【０９７９】

【化１４９】



【０９８０】

ステップ１：－６５℃で、アルゴンガスの保護下でＩ－Ｂ２２－１（２０．０ｇ、９４．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液にＬＤＡ（２．０Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ／Ｈｅｘａｎｅ、５２．１ｍＬ、１０４．２ｍｍｏｌ）を滴加した。－６５℃で１時間反応させた。ＤＭＦ（２０ｍＬ）を素早く滴加した。－６５℃で継続して１時間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（５００ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（３×５００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、粗生成物シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１）により精製して黄色油状物Ｉ－Ｂ２２－２（１８．６ｇ、収率：８２．１％）を得た。

【０９８１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）：　δ　ｐｐｍ　１０．２４　（ｓ，１Ｈ），　７．４１～７．３６　（ｍ，　１Ｈ）．

ステップ２：Ｉ－Ｂ２２－２（１８．０ｇ、７５．３ｍｍｏｌ）及び２－ヒドラジノエタノール（１１．７ｇ、１５４．２ｍｍｏｌ）のエタノール（１８０ｍＬ）溶液を密閉瓶に入れた。まず室温で２時間反応させた後、１４０℃に昇温させて１６時間反応させた。反応溶液を濃縮し、残余物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：石油エーテル：酢酸エチル＝２：４：１）により精製して白色固体Ｉ－Ｂ２２－３（１４．７ｇ、収率：７０．４％）を得た。

【０９８２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）：　δ　ｐｐｍ　７．９９　（ｄ，　Ｊ＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　５．６　Ｈｚ，

１Ｈ），４．６４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）．
^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ ｐｐｍ －１３９．９８，－１６１．４６．

ステップ３：Ｉ－Ｂ２２－３（１５．８ｇ、５７．０ｍｍｏｌ）及びシアン化亜鉛（４．７ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．０５Ｌ）及び水（７００ｍＬ）溶液にメタンスルホナト（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（２．２６ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴンガスで空気を３回置換した。５０℃に昇温させて１６時間反応させた。反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮して溶媒ＴＨＦを除去した。反応溶液を水（５００ｍＬ）希釈し、次に、ジクロロメタン（３×５００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）により精製してオフホワイト固体Ｉ－Ｂ２２－４（１２ｇ、収率：９４．３％）を得た。

【０９８３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ８．４４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）．
^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ －１４２．１２，－１４８．３５．

ステップ４：－６５℃で、アルゴンガスの保護下でＩ－Ｂ２２－４（９．０ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）溶液にＬＤＡ（２．０ｍｏｌ／Ｌ ｉｎ ＴＨＦ／Ｈｅｘａｎｅ、６０．５ｍＬ、６０．５ｍｍｏｌ）を滴加した。－６５℃で６０分間反応させた。ヨード（１５．４ｇ、６０．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を滴加した。－６５℃で３０分間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム水溶液（５００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（３×５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製して黄色油状物Ｉ－Ｂ２２－５（７．６ｇ、収率：５４．０％）を得た。

【０９８４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）．
^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ －１２０．２６，－１４５．０５．

ステップ５：Ｉ－Ｂ２２－５（６．６ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１３．１ｇ、９４．５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（７０ｍＬ）溶液にアセトヒドロキサム酸（４．３ｇ、５６．７ｍｍｏｌ）を加えた。８０℃に加熱させて４時間反応させた。反応溶液を氷水（２００ｍＬ）に注ぎ、ａｑ．２ＭのＨＣｌ塩酸でｐＨを６に調節した。濾過し、ケーキをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により精製して黄色油状物Ｉ－Ｂ２２－６（５．６ｇ、収率：８５．３％）を得た。

【０９８５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ８．０８（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）．
^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ －１２０．２３．

ステップ６：０℃で、アルゴンガスの保護下でＩ－Ｂ２２－８（３６６ｍｇ、１．０５ｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２１３．１ｍｇ、２．１０ｍｏｌ）のジクロロメタン（

２０ｍＬ）溶液にメタンスルホニルクロリド（１８０．４ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液をゆっくりと滴加した。室温で１時間反応させた。反応溶液にジクロロメタン（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、粗生成物Ｉ－Ｂ２２－９を得、直接に次のステップに使用した。

【０９８６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ ８．２４ （ｓ，１Ｈ），４．８５ （ｔ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．６１ （ｔ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．３２ （ｓ，３Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ －１２１．１６．

ステップ７：上記のステップの粗生成物Ｉ－Ｂ２２－９のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に炭酸セシウム（６８７ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。真空でアルゴンガスで３回置換した。室温で３時間反応させた。反応溶液を氷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／５０～１／３）により精製してＩ－Ｂ２２　９－フルオロ－８－ヨード－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサジン［２，３，４－ｈｉ］インダゾール－７－カルボニトリル（１９８ｍｇ、二段階収率：５７．１％）を得た。

【０９８７】

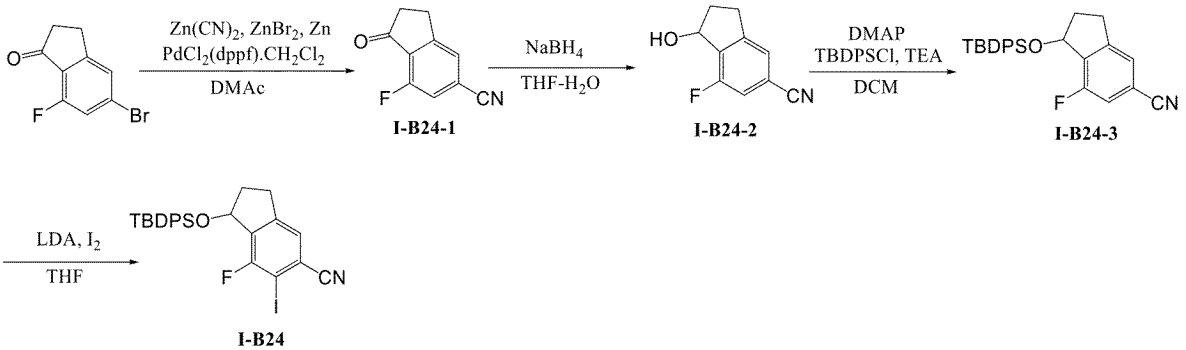
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ｐｐｍ ８．２４ （ｓ，１Ｈ），４．８５ （ｔ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．６１ （ｔ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，２Ｈ）．

^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６）： δ ｐｐｍ －１２１．１６．

中間体Ｉ－Ｂ２４の合成：１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－７－フルオロ－６－ヨード－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボニトリル

【０９８８】

【化１５０】

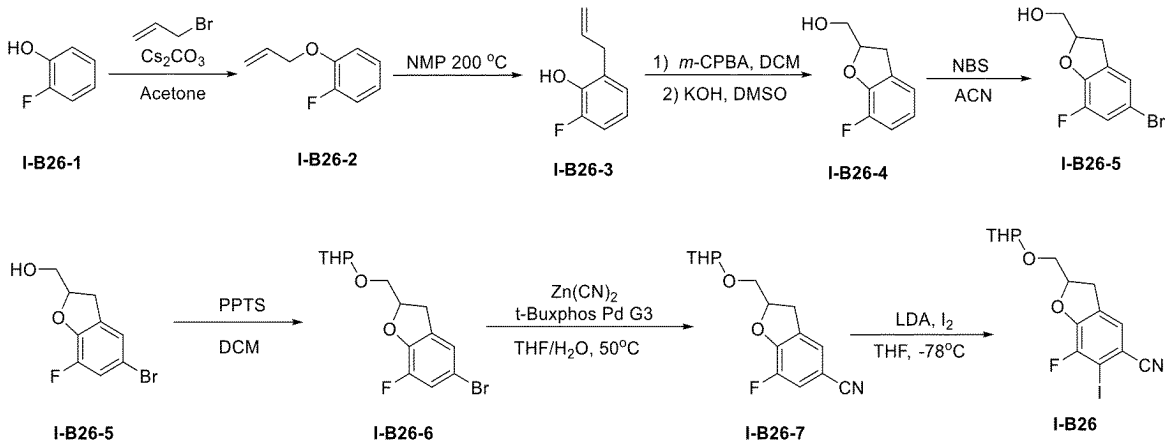


【０９８９】

ステップ１：乾燥一口フラスコに、順次に５－ブロモ－７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（１．３７ｇ、６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２４５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（４９３．２ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）、臭化亜鉛（１３５．１ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（１９．６ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１５ｍＬ）を加え、窒素ガスで３０分間パージし、１００℃で１７時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、酢酸エチルを加え、反応溶液を珪藻土で濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（２５％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して茶色固体Ｉ－Ｂ２４－１（９８７ｍｇ、収率：９４％）を得た。

【０９９０】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ７．５８ （ｓ，１Ｈ）， ７．２８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．２３ （ｔ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．８０ （ｔ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ）．
ステップ２：乾燥三口フラスコに、順次にＩ－Ｂ２４－１（８００ｍｇ、４．５７ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（１２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）を加え、水素化ホウ素ナトリウム（１７２ｍｇ、４．５７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、水及び希塩酸を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して褐黄色の粗生成物固体Ｂ２４－２（７８２ｍｇ、収率：９６％）を得た。
【０９９１】
ステップ３：２０℃で、乾燥乾燥一口フラスコで、化合物Ｉ－Ｂ２４－２（８７０ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解させ、トリエチルアミン（９９３ｍｇ、９．８２ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（６０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。最後にｔｅｒｔブチルクロロジフェニルシラン（２．０２ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を減圧濃縮して乾燥させた。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（３％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して黄色油状液体Ｉ－Ｂ２４－３（６７５ｍｇ、収率：３３％）を得た。
【０９９２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ７．７５－７．６５ （ｍ， ４Ｈ）， ７．５０－７．３５ （ｍ， ６Ｈ）， ７．３０ （ｓ， １Ｈ），７．１３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４５ （ｔ， Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．１７－３．０７ （ｍ， １Ｈ）， ２．７６－２．６５ （ｍ， １Ｈ）， ２．０５－１．９９ （ｍ， ２Ｈ）， １．０５ （ｓ， ９Ｈ）．
ステップ４：乾燥三口フラスコに、順次にＩ－Ｂ２４－３（５７５ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）を加え、窒素ガスの保護下で－７０℃でＬＤＡ（１．３８ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ、２．０Ｍ）を滴加し、生成した黄色溶液を－７０℃で９０分間撹拌した。次に、溶液にヨード（７０２ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）を加え、－７０℃で３０分間撹拌を続けた。ＴＬＣは、原料がごく少量残っていることを示した。反応系を水でクエンチングさせ、室温に戻せ、１０％のチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（５％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して無色油状液体Ｉ－Ｂ２４（６４８ｍｇ、収率：８６％）を得た。
【０９９３】
中間体Ｉ－Ｂ２６の合成：７－フルオロ－６－ヨード－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－カルボニトリル
【０９９４】

【化１５１】



【０９９５】

ステップ１：Ｉ－Ｂ２６－１（１０ｇ、８９．２０６ｍｍｏｌ）、臭化アリル（１２．９５ｇ、１０７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４３．６ｇ、１３３．８ｍｍｏｌ）をアセトン（１００ｍＬ）に加え、室温で１２時間撹拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、残余物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０）により精製して中間体Ｉ－Ｂ２６－２（１３ｇ、収率：９５．７７％）を得、無色油状物であった。

【０９９６】

１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ ７．１４－６．８５（ｍ，４Ｈ），６．０６（ｄｄｔ，Ｊ＝１７．３，１０．６，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｑ，Ｊ＝１７．４，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄｑ，Ｊ＝１０．５，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｔ，Ｊ＝５．４，１．５ Ｈｚ，２Ｈ）．

ステップ２：中間体Ｉ－Ｂ２６－２（８ｇ、５２．５６ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（８０ｍＬ）に溶解させ、２００℃に加熱させて３時間撹拌し、室温に冷却させ、酢酸エチル（３００ｍＬ）を加えて希釈した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。中間体Ｉ－Ｂ２６－３（５ｇ、収率：６２．５％）を得、黄色油状物であった。

【０９９７】

ステップ３：中間体Ｉ－Ｂ２６－３（５ｇ、３２．８５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解させ、０℃でｍ－ＣＰＢＡ（７．３７ｇ、４２．７１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をＤＭＳＯ（５０ｍＬ）に溶解させ、０℃で、ＫＯＨ（２．４ｇ、４２．７１５ｍｍｏｌ）の水溶液（１５ｍＬ）を加え、室温で、４時間反応させた。反応溶液に氷水を加えてクエンチングさせ、酢酸エチルで希釈し、有機相を加水分解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０）により精製して中間体Ｉ－Ｂ２６－４（５ｇ、収率：９０．４９％）を得た。

【０９９８】

ステップ４：中間体Ｉ－Ｂ２６－４（５ｇ、２９．７３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（５０ｍＬ）に溶解させ、室温で、ＮＢＳ（５．８２ｇ、３２．７１ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０）により精製して中間体Ｉ－Ｂ２６－５（６ｇ、収率：８１．６８％）を得た。

【０９９９】

ステップ５：中間体Ｉ－Ｂ２６－５（２ｇ、８．０９５ｍｍｏｌ）、ＤＨＰ（１．３６ｇ、１６．１９ｍｍｏｌ）及びＰＰＴＳ（０．２ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／２０）により精製して中間体Ｉ－Ｂ２６－６（２．７ｇ、収率：９８％）を得た。

【１０００】

ステップ６：中間体Ｉ－Ｂ２６－６（２．７ｇ、８．１５３ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（０．３２ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ）及び$Zn(CN)_2$（０．９６ｇ、８．１５３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を窒素ガスの保護下で、４０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０）により精製して中間体Ｉ－Ｂ２６－７（２ｇ、収率：８８．４７％）を得た。

【１００１】

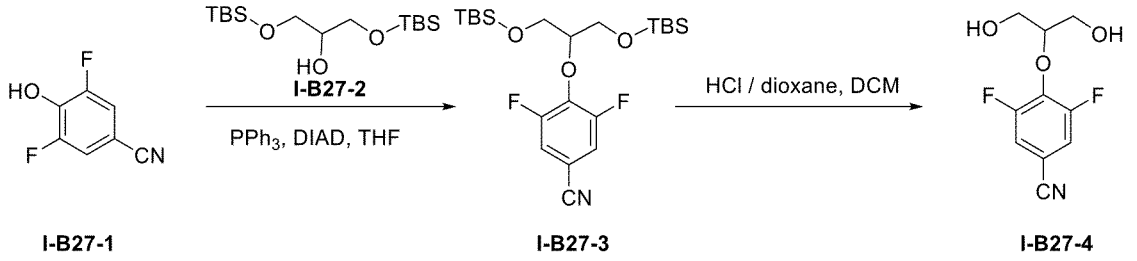
ステップ７：－６５℃で、アルゴンガスの保護下でＩ－Ｂ２６－７（１．８ｇ、６．４９１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍＬ）溶液にヨード（２．４７ｇ、９．４３７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を滴加した。滴加完了後、－６５℃で１０分間撹拌した。ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘキサンの中に２．０ｍｏｌ／Ｌ、６．５ｍＬ、１２．９８２ｍｍｏｌ）を滴加した。－６５℃で２時間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）にゆっくりと注いだ。酢酸エチル（３×３０ｍＬ）を加えて抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／５）により精製してＩ－Ｂ２６（１．９ｇ、収率：７２．６０％）を得た。

【１００２】

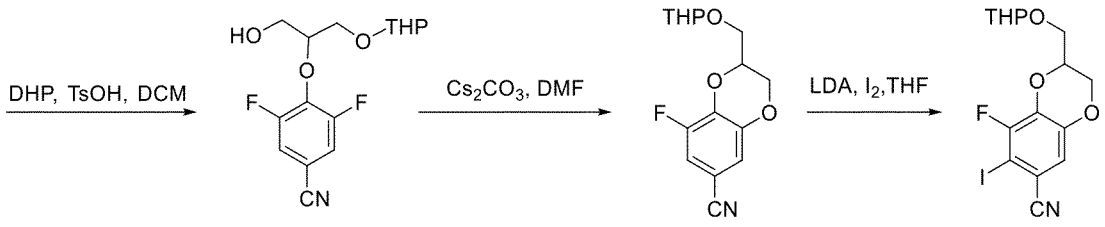
中間体Ｉ－Ｂ２７の合成：８－フルオロ－７－ヨード－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボニトリル

【１００３】

【化１５２】



I-B27-1　　I-B27-3　　I-B27-4



I-B27-5　　I-B27-6　　I-B27

【１００４】

ステップ１：乾燥三口フラスコに、順次に超乾燥テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）、Ｉ－Ｂ２７－１（０．５ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）、Ｉ－Ｂ２７－２（１．２４ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）を加え、窒素ガスの保護下で、トリフェニルホスフィン（１．２７ｇ、４．８

４ｍｍｏｌ）及びＤＩＡＤ（０．９７８ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２５℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（１００ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製してＩ－Ｂ２７－３（１．４７６ｇ、収率：１００％）を得た。

【１００５】

ステップ２：乾燥三口フラスコに、順次にＤＣＭ（２０ｍＬ）、Ｉ－Ｂ２７－３（１．４７６ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）、塩酸の１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してＩ－Ｂ２７－４（０．５８ｇ、収率：７７．２％）を得た。

【１００６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ） δ ７．３１－７．２４（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９６（ｍ，４Ｈ）．

ステップ３：乾燥三口フラスコに、順次にＤＣＭ（５ｍＬ）、Ｉ－Ｂ２７－４（１００ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）、ＤＨＰ（３７ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）、ＴｓＯＨ（７．５ｍｇ、０．０４３６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を２５℃で一晩撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してＩ－Ｂ２７－５（４０ｍｇ、収率：２９．３％）を得た。

【１００７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．８８－７．８０（ｍ，２Ｈ），５．０１－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．５０（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３９（ｍ，６Ｈ）．

ステップ４：乾燥三口フラスコに、順次にＤＭＦ（５ｍＬ）、Ｉ－Ｂ２７－５（１００ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１５６ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を８０℃でマイクロウェーブで０．５時間撹拌した。反応完了後、反応溶液に水（２０ｍＬ）を加えて希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してＩ－Ｂ２７－６（４０ｍｇ、収率：４２．７％）を得た。

【１００８】

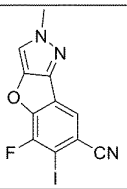
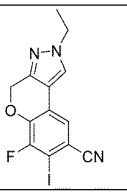
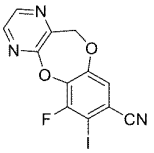
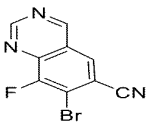
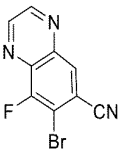
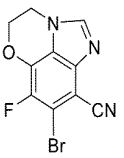
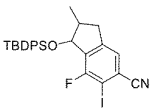
ステップ５：Ｉ－Ｂ２７－６（０．２０ｇ、６８２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却させ、リチウムジイソプロピルアミド（０．６８ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌して淡黄色溶液を得た。－７８℃に維持させ、ヨード（０．２６０ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を一滴ずつ加え、最初に色が薄れ、その後徐々に赤色に変わり、３０分間撹拌した。反応溶液を室温に戻せ、飽和亜硫酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体Ｉ－Ｂ２７（０．１０ｇ、収率：３５％）を得た。

【１００９】

下記の中間体は、対応する中間体又は原料を使用し、上記の方法又はその改良及び文献に報告されている方法を使用して合成した。

【１０１０】

【表３】

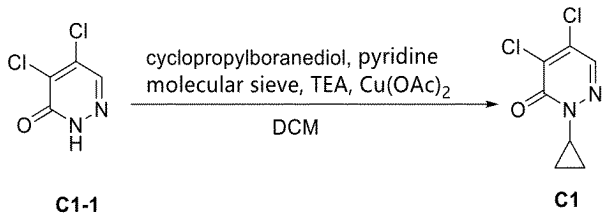
中間体番号	構造式	日本語名称	データの分析
Ｂ１０		５－フルオロ－６－ヨード－２－メチル－２Ｈ－ベンゾフロ［３，２－ｃ］ピラゾール－７－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｂ１２		５－フルオロ－６－ヨード－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾフラロ［３，２－ｃ］ピラゾール－７－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｂ３９		２－エチル－６－フルオロ－７－ヨード－２，４－ジヒドロクロメノ［４，３－ｃ］ピラゾール－８－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３６９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｂ７１		６－フルオロ－７－ヨード－１１Ｈ－ベンゾ［２，３］［１，４］ジオキサ［５，６－ｂ］ピラジン－８－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７０　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－Ｂ１６		７－ブロモ－８－フルオロキナゾリン－６－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－Ｂ１７		７－ブロモ－８－フルオロキノキサリン－６－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－Ｂ２３		７－ブロモ－６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－５－オキサ－１，２ａ－ジアザアセナフチレン－８－ニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－Ｂ２５		１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－７－フルオロ－６－ヨード－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【１０１１】

中間体Ｃ１の合成：４，５－ジクロロ－２－シクロプロピルピリダジン－３（２Ｈ）－オン

【１０１２】

【化１５３】



C1-1　　C1

【１０１３】

ステップ１：一口フラスコに、順次に化合物Ｃ１－１（１００ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（７８ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ）、ピリジン（９６ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）、酢酸銅（２２０ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１２３ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブ（２１０ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を加え、反応溶液を４０℃で１８時間撹拌した。珪藻土で濾過して不溶物を除去し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で濾過残留物を濯ぎ、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１０～１／１）により精製して白色固体Ｃ１（６０ｍｇ、収率：４８．３％）を得た。

【１０１４】

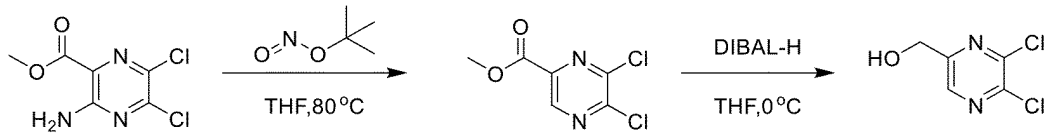
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２０５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　４．１２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１４．４，　７．５，　４．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．１６　－　１．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１．０８　－　１．０１　（ｍ，　２Ｈ）．

中間体Ｃ２の合成：（５，６－ジクロロピラジン－２－イル）メタノール

【１０１５】

【化１５４】



C2-1　　C2-2　　C2

【１０１６】

ステップ１：一口フラスコに、順次にＣ２－１（２ｇ、９ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１５ｍＬ）及び亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．６ｍＬ、７２ｍｍｏｌ）を加えた。それを８０℃で１８時間撹拌した。冷却させた後減圧濃縮した。残余物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製してＣ２－２（０．９６ｇ、収率：１００％）を得、無色油状物であった。

【１０１７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　９．００　（ｓ，　１Ｈ），　４．０５　（ｓ，　３Ｈ）．

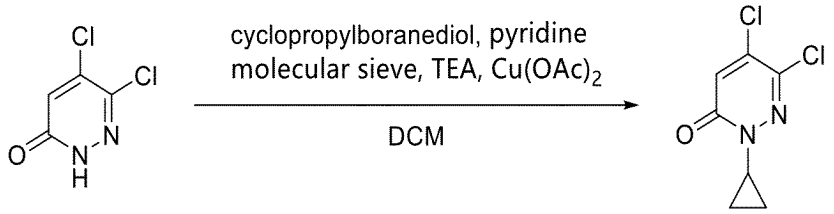
ステップ２：一口フラスコにＣ２－２（９５０ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１５ｍＬ）を加えた。それを０℃に冷却させ、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（９．２ｍＬ、９．１８ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、反応溶液を０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示した。反応溶液に飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて３０分間撹拌し、水で濾液を希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、残留物を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製してＣ２（６２０ｍｇ、収率：７５．４％）を得、黄色油状物であった。

【１０１８】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　１７９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

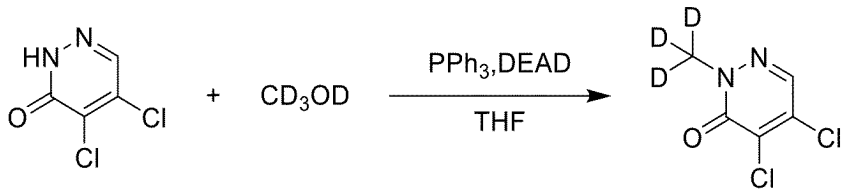
中間体Ｃ３の合成：５，６－ジクロロ－２－シクロプロピル－３Ｈ，２Ｈ－１，２－ジ

アジン－３－オン
【１０１９】
【化１５５】



C3-1　　C3

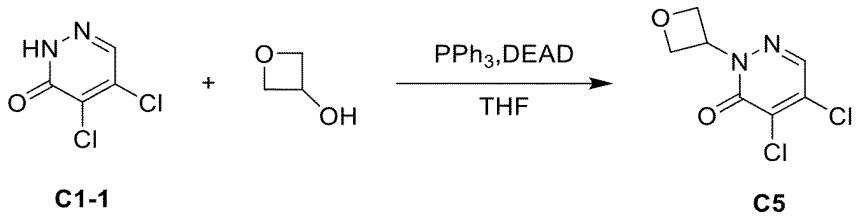
【１０２０】
ステップ１：一口フラスコに、順次に化合物Ｃ３－１（２００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（１５６ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、ピリジン（１９２ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）、酢酸銅（４４０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２４６ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブ（２１０ｍｇ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を加え、反応溶液を４０℃で１８時間撹拌した。珪藻土で濾過して不溶物を除去し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で濾過残留物を濯ぎ、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、０～２５％）により精製して黄色固体Ｃ３（１０５ｍｇ、収率：４２．２％）を得た。
【１０２１】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．０８ （ｓ， １Ｈ）， ４．０３ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ７．６， ４．４， ３．３ Ｈｚ， １Ｈ）， １．１７－ １．０１ （ｍ， ４Ｈ）．
中間体Ｃ４の合成：４，５－ジクロロ－２－（メチル－ｄ$_3$）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン
【１０２２】
【化１５６】



C1-1　　C4

【１０２３】
ステップ１：一口フラスコに、順次にＴＨＦ（２ｍＬ）、化合物Ｃ１－１（１００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ＣＤ$_3$ＯＤ（２４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_3$（１９１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、及びＤＥＡＤ（１２７ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣで新しいスポットの形成を示し、反応溶液をスピン乾燥させてカラム（酢酸エチル／石油エーテル、０～２０％）に通して白色固体Ｃ４（９５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、収率：８６．１％）を得た。
【１０２４】
ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ １８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．７７ （ｓ， １Ｈ）．
中間体Ｃ５の合成：４，５－ジクロロ－２－（オキセタン－３－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン
【１０２５】

【化１５７】



C1-1　　C5

【１０２６】

ステップ１：一口フラスコに、順次にＴＨＦ（５ｍＬ）、化合物Ｃ１－１（３００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－オール（２７０ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_3$（９５４ｍｇ、３．６４）及びＤＥＡＤ（１２７ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を３５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは標的生成物の生成を示し、反応溶液をスピン乾燥させてカラム（酢酸エチル／石油エーテル、０～３５％）に通して白色固体Ｃ５（１１０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、収率：２７．３％）を得た。

【１０２７】

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　５．９７　－　５．８３　（ｍ，　１Ｈ），　５．０４　－　４．９３　（ｍ，　４Ｈ）．

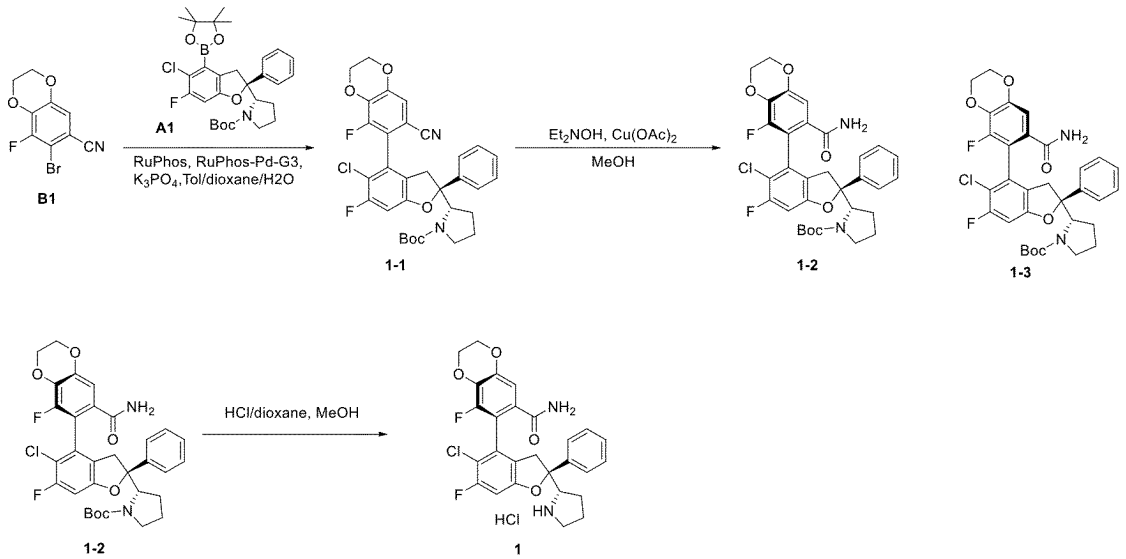
実施例１：化合物１及び１’の合成

化合物１：７－（（２Ｓ，４Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド

化合物１’：７－（（２Ｓ，４Ｒ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド

【１０２８】

【化１５８】



【１０２９】

ステップ１：反応フラスコに、順次に中間体Ａ１（３．５７ｇ、６．５５６ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ１（２ｇ、６．５５６ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（５．５７ｇ、２６．２２５ｍｍｏｌ）、トルエン（３０ｍＬ）、水（１５ｍＬ）、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．９０ｇ、０．９８３ｍｍｏｌ）及びＮ－ＸａｎｔＰｈｏｓ　９７％（ＣＡＳ：２６１７３３－１８－０、０．７２ｇ、１．３１１ｍｍｏｌ）を加え、

反応溶液を窒素ガスで保護し、１１０℃で１８時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）により精製して混合物を得、黄色固体１－１（２．０３ｇ、収率：５２．０３％）であった。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：一口フラスコに、順次に化合物１－１（２０００ｍｇ、３．３６１ｍｍｏｌ）、メタノール（３０ｍＬ）、酢酸銅（１８２５．０９ｍｇ、１０．０８３ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（１０．３６７ｍＬ、１００．８３４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を２５℃で１６時間撹拌した。赤色固体が析出した。反応完了後、反応溶液を濃縮して、得られた残留物にアンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）により精製して１－２（６６０ｍｇ、収率：３６．０３％）及び１－３（１００ｍｇ、収率：５．５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６１３．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物１－２（４７０ｍｇ、０．７６７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮して化合物１（３８５ｍｇ、収率：９１．４１％）の塩酸塩を得、黄色固体であった。

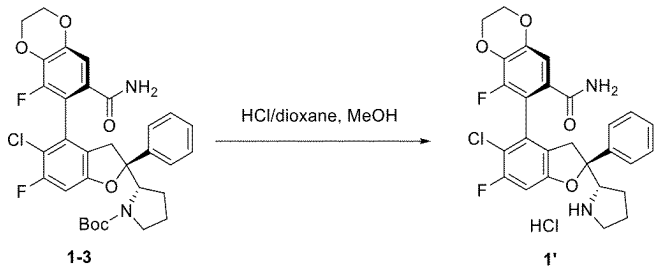
【１０３０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．５８－７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５１－７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３－７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５－７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　（ｄ，　Ｊ　＝１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　４Ｈ），　４．２３－４．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．６１－３．５６　（ｍ，　１Ｈ），　３．２３－３．１３　（ｍ，　３Ｈ），　２．２５－２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６－１．８９（ｍ，　３Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５１３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０３１】

【化１５９】



1-3　　1'

【１０３２】

ステップ４：化合物１－３（１００ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮して化合物１’（８０ｍｇ、収率：８９．２７％）の塩酸塩を得、白色固体であった。

【１０３３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．４５－７．４３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３９－７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５－７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．０９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９５　（ｄ，　Ｊ　＝１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３６－４．３３　（ｍ，　４Ｈ），　４．２５－４．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．３５－３．４７　（ｍ，　１Ｈ），　３．３１－３．２９　（ｍ，　１Ｈ），　３．２１－３．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．１８－３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７－２．１９（ｍ，　１Ｈ），　２．０５－２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．８７－１．８１　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５１３．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

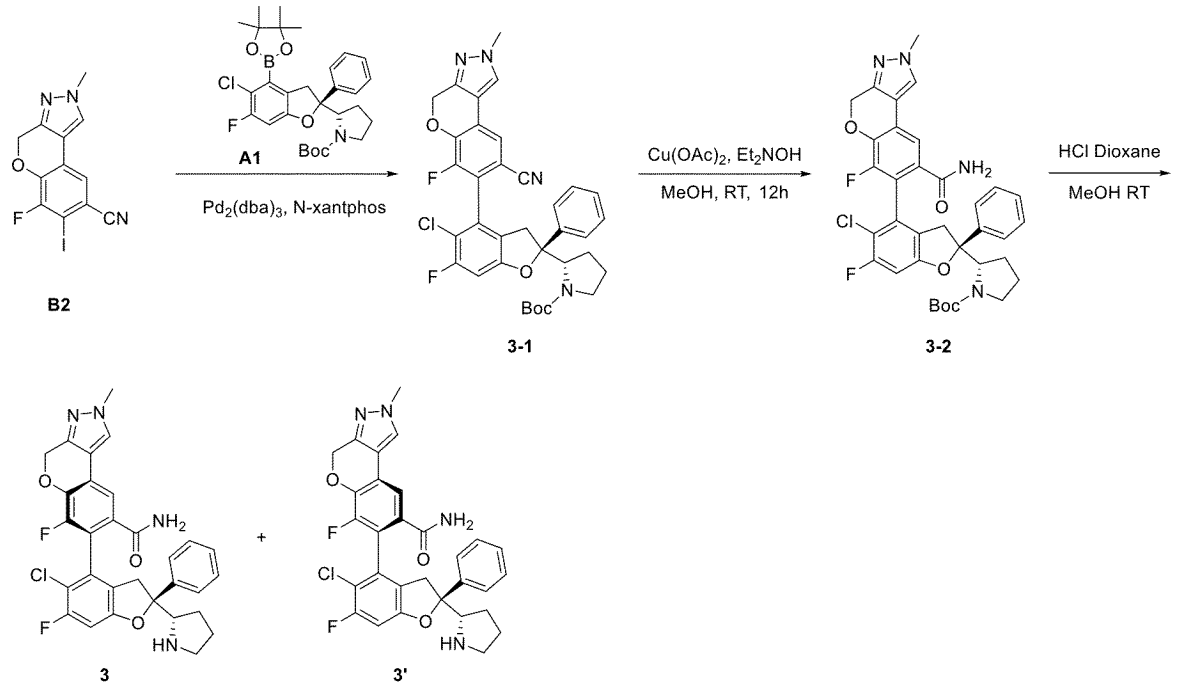
実施例２：化合物３及び３’の合成

化合物３：（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド

化合物３’：（Ｒ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド

【１０３４】

【化１６０】



【１０３５】

ステップ１：反応フラスコに、順次に中間体Ｂ２（９０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、中間体Ａ１（１３８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（３２３ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、トルエン（１ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）、水（０．４ｍＬ）、$Pd_2(dba)_3$（２３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を１００℃で、窒素ガスの保護下で１２時間撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）により精製して中間体３－１（９０ｍｇ、収率：３３．６１％）を得た。

【１０３６】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ５４５ ［Ｍ －１００］$^{+}$．

ステップ２：反応フラスコに、順次に中間体３－１（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、メタノール（５ｍＬ）、酢酸銅（７６ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（３１３ｍｇ、４．１８５ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製して白色固体３－２（７０ｍｇ、収率：７６．１％）を得た。

【１０３７】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６６３　［Ｍ　＋Ｈ］＋．

ステップ３：反応フラスコに、順次に中間体３－２（７０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、メタノール（１ｍＬ）及び塩酸の１，４－ジオキサン溶液（１ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。剰余物を分取ＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥させて黄色固体化合物３（１８．８１ｍｇ、塩酸塩）及び黄色固体化合物３’（１３．６８ｍｇ、塩酸塩）を得た。

【１０３８】

化合物３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．８，　１．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　６．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．１６－４．１１　（ｍ，　１Ｈ），　３．８６　（ｓ，　３Ｈ），　３．５３－３．４８　（ｍ，　３Ｈ），　３．１－３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１７－２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１－１．９１　（ｍ，　２Ｈ），　１．８２　－　１．６８　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

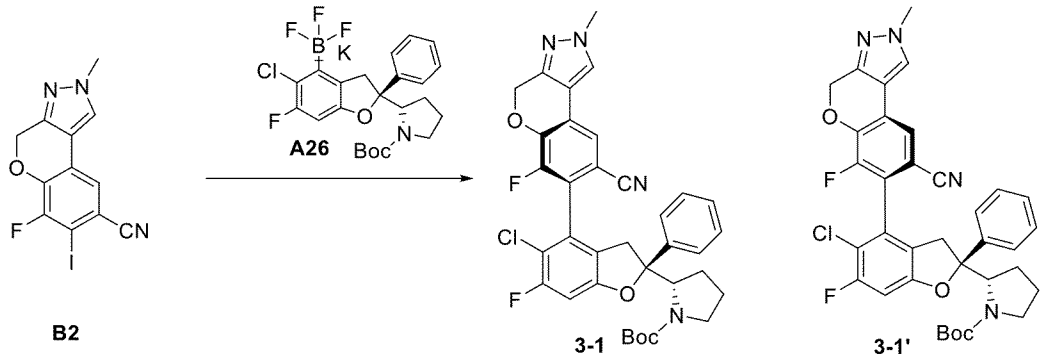
化合物３’：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．００　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６５　－　３．４７　（ｍ，　３Ｈ），　３．４４　－　３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．１６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　１．９８　（ｍ，　２Ｈ），　１．８７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２１．２，　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２’化合物３－１の合成：原料としてＡ２６

【１０３９】

【化１６１】



【１０４０】

三口フラスコに、順次にＢ２（１０４ｇ）、Ａ２６（１７４．６９ｇ、１．１５ｅｑ）、Na_2CO_3（７６．８４ｇ、２．５ｅｑ）、ＣＰＭＥ（１７８７ｍＬ、２０Ｖ）及びH_2O（８９４ｍＬ、１０Ｖ）を加えた。窒素ガスの保護下で［Ｐｄ（C_3H_5）Ｃｌ］$_2$（２．１２ｇ、０．０２ｅｑ）及び（ｔ－Ｂｕ）ＰｈＣＰｈｏｓ（９．３９ｇ、０．０８ｅｑ）のＣＰＭＥ溶液を加えた。窒素ガスの保護下で反応溶液を８５℃に加熱させ１８時間撹拌し、変換率を＞９５％に制御されるように管理した。反応溶液を冷却させ、濾過し、有機相を水で洗浄し、乾燥させ、減圧濃縮して淡黄色固体生成物１９０ｇ（３－１／３－１’＝５４／４６、９０％　ｐｕｒｉｔｙ、９９％　ｙｉｅｌｄ）を得た。

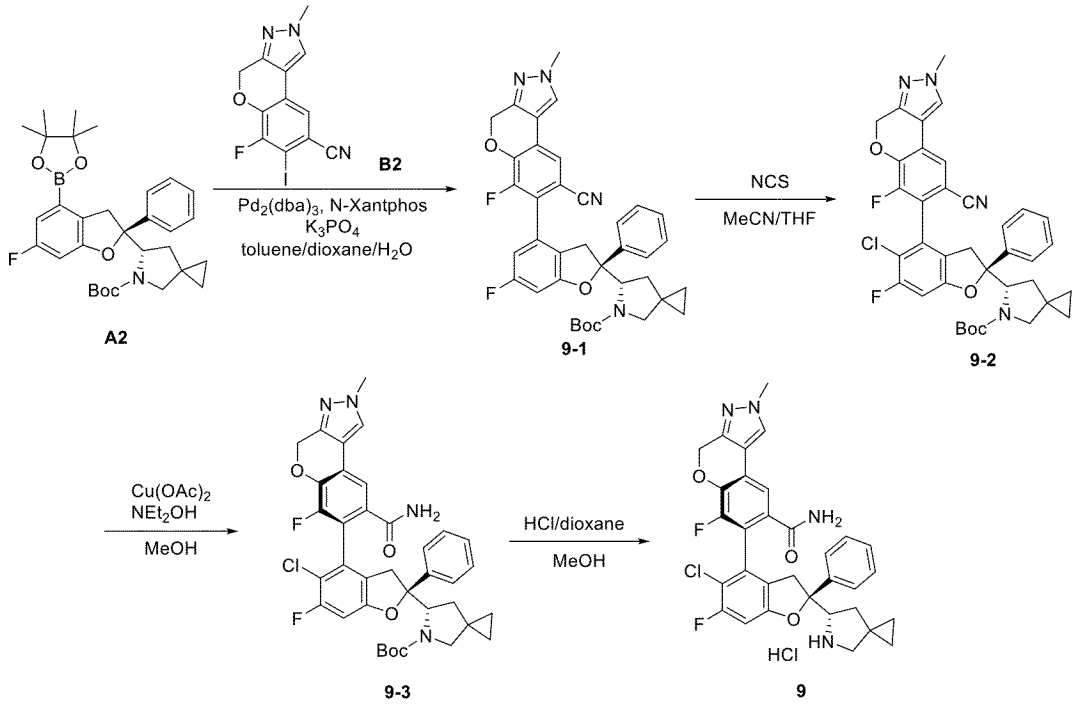
【１０４１】

実施例３：化合物９の合成：

（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－６－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド塩酸塩

【１０４２】

【化１６２】



【１０４３】

ステップ１：化合物１の合成方法を参照し、中間体Ａ１の代わりに中間体Ａ２を使用し、中間体Ｂ１の代わりに中間体Ｂ２を使用し、更に反応させて中間体９－１を得た。

【１０４４】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５３７　［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$．

ステップ２：耐圧密閉チューブに順次に中間体９－１（５５ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、ＭｅＣＮ（１．６ｍＬ）、ＴＨＦ（０．４ｍＬ）及びＮＣＳ（１３．２６ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を４７℃で一晩撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝３／１）により精製して黄色固体９－２（５７．５ｍｇ、収率：９９％）を得た。

【１０４５】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６１５　［Ｍ　－５５］$^{+}$．

ステップ３：化合物１の合成方法を参照し、中間体１－１の代わりに中間体９－２を使用し、更に反応させて中間体９－３を得た。

【１０４６】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５８９　［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$．

ステップ４：化合物１の合成方法を参照し、中間体１－２の代わりに中間体９－３を使用し、更に反応させて化合物９を得た。

【１０４７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１

Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），０．８２－０．６４（ｍ，４Ｈ）．

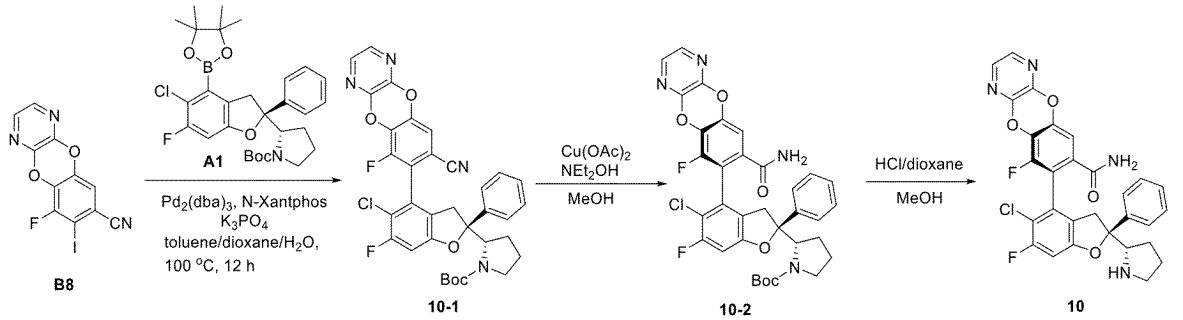
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ５８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例４：化合物１０の合成：

（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキシノ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボキサミド

【１０４８】

【化１６３】



【１０４９】

ステップ１：反応フラスコに、順次に中間体Ｂ８（３９０ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ）、中間体Ａ１（３００ｍｇ、０．５９１ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（７６１．０８ｍｇ、３．５８５ｍｍｏｌ）、トルエン（３ｍＬ）、ジオキサン（３ｍＬ）、水（１．２ｍＬ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５４．７２ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６５．９２ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を１００℃で窒素ガスの保護下で１２時間撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）により精製して中間体１０－１（１６０ｍｇ、収率：４１．５１％）を得た。

【１０５０】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ６４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：反応フラスコに、順次に中間体１０－１（１６０ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）、メタノール（５ｍＬ）、酢酸銅（１４８．５６ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（０．７６５ｍＬ、７．４４１ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を３０℃で１．５時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）により精製して白色固体１０－２（６０ｍｇ、収率：３６．３％）を得た。

【１０５１】

ステップ３：反応フラスコに、順次に中間体１０－２（６０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（２ｍＬ）及び塩酸の１，４－ジオキサン（２ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶液を３５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。残留物を凍結乾燥させて化合物１０の塩酸塩（２６ｍｇ、収率：４８％）を得た。

【１０５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ７．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，２．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，１Ｈ），

３．６３（ｄｄ，Ｊ＝２２．７，７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

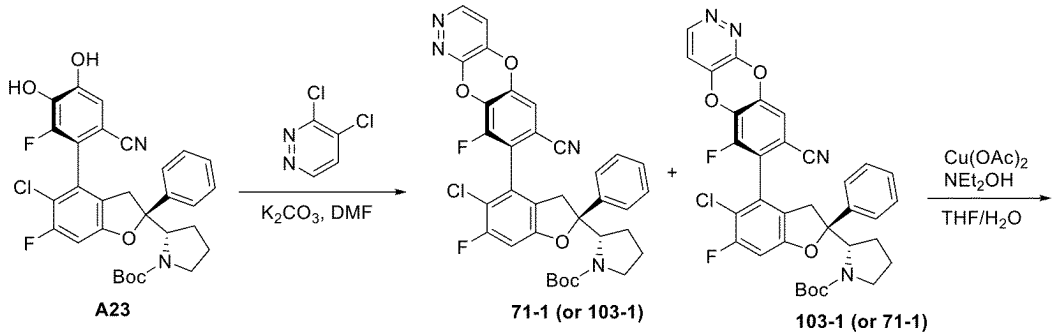
実施例５：化合物７１（又は１０３）及び化合物１０３（又は７１）の合成：

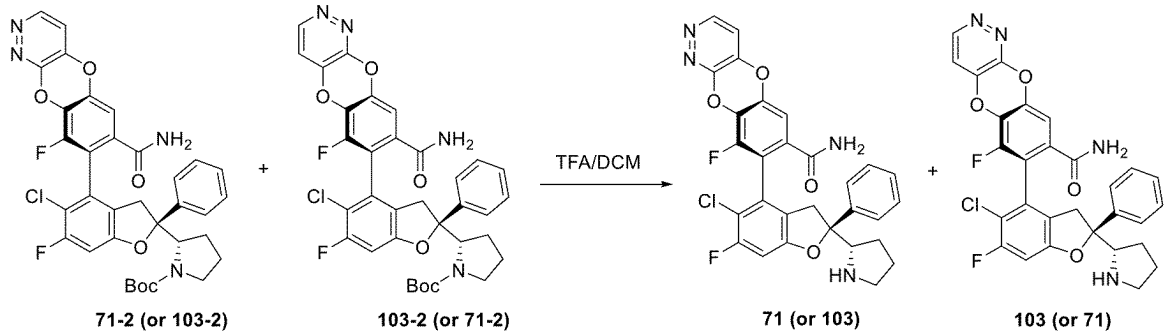
化合物７１（又は１０３）：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリダジン－７－カルボキサミド

化合物１０３（又は７１）：（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド

【１０５３】

【化１６４】





【１０５４】

ステップ１：８ｍＬのマイクロウェーブチューブに、順次に化合物Ａ２３（６０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、３，４－ジクロロピリダジン（２２ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１ｍＬ）及び炭酸カリウム（４４ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を１３０℃でマイクロウェーブ下でチューブを密閉して、３０分間撹拌した。ＴＬＣで反応の完了を示し、反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）により精製して淡黄色泡状固体混合物７１－１（又は１０３－１）及び１０３－１（又は７１－１）（３０ｍｇ、収率：４４．１％）を得た。

【１０５５】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５８９　［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：一口フラスコに、順次に混合物７１－１（又は１０３－１）及び１０３－１（又は７１－１）（３０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）、水（０．２ｍＬ）、酢酸銅（２８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（１２

４．４ｍｇ、１．３９５ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を３０℃で１２時間撹拌した。赤色固体が析出し、反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１：１０）により精製してそれぞれ淡黄色固体７１－２（又は１０３－２）（１０ｍｇ、収率：３２．４３％）及び淡黄色固体１０３－２（又は７１－２）（５ｍｇ、収率：１６．２２％）を得た。

【１０５６】

７１－２（又は１０３－２）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

１０３－２（又は７１－１）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：反応フラスコに、順次に７１－２（又は１０３－２）（７ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（０．１ｍＬ）を加え、反応溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥させて白色固体化合物７１（又は１０３）（２ｍｇ、塩酸塩）を得た。

【１０５７】

反応フラスコに、順次に１０３－２（又は７１－２）（５ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（０．１ｍＬ）を加え、反応溶液を３０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥させて白色固体化合物１０３（又は７１）（１．３４ｍｇ、塩酸塩）を得た。

【１０５８】

化合物７１（又は１０３）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３１　－　９．１７　（ｍ，　１Ｈ），　８．８９　－　８．８０　（ｍ，　１Ｈ），　８．３９　－　８．２８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．２９　（ｍ，　６Ｈ），　７．２１　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　４．３８　－　４．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１８　－　３．０６　（ｍ，　２Ｈ），　２．２５　－　２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　１．６７　（ｍ，　４Ｈ），　１．５４　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

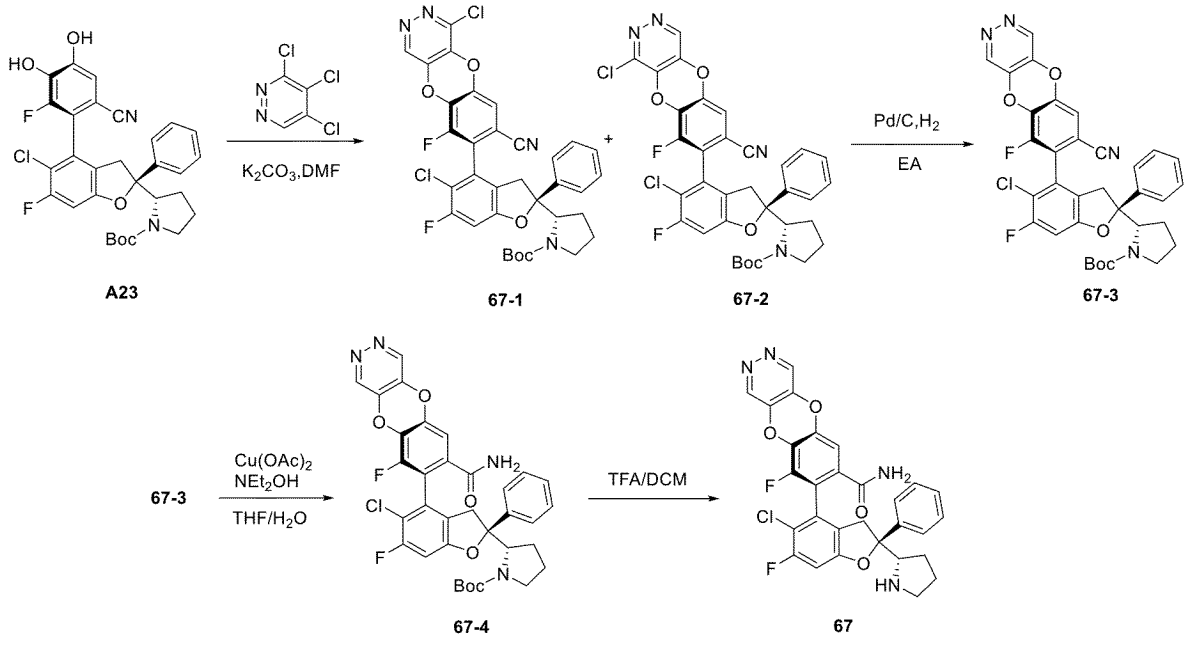
化合物１０３（又は７１）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例６：化合物６７の合成：

（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

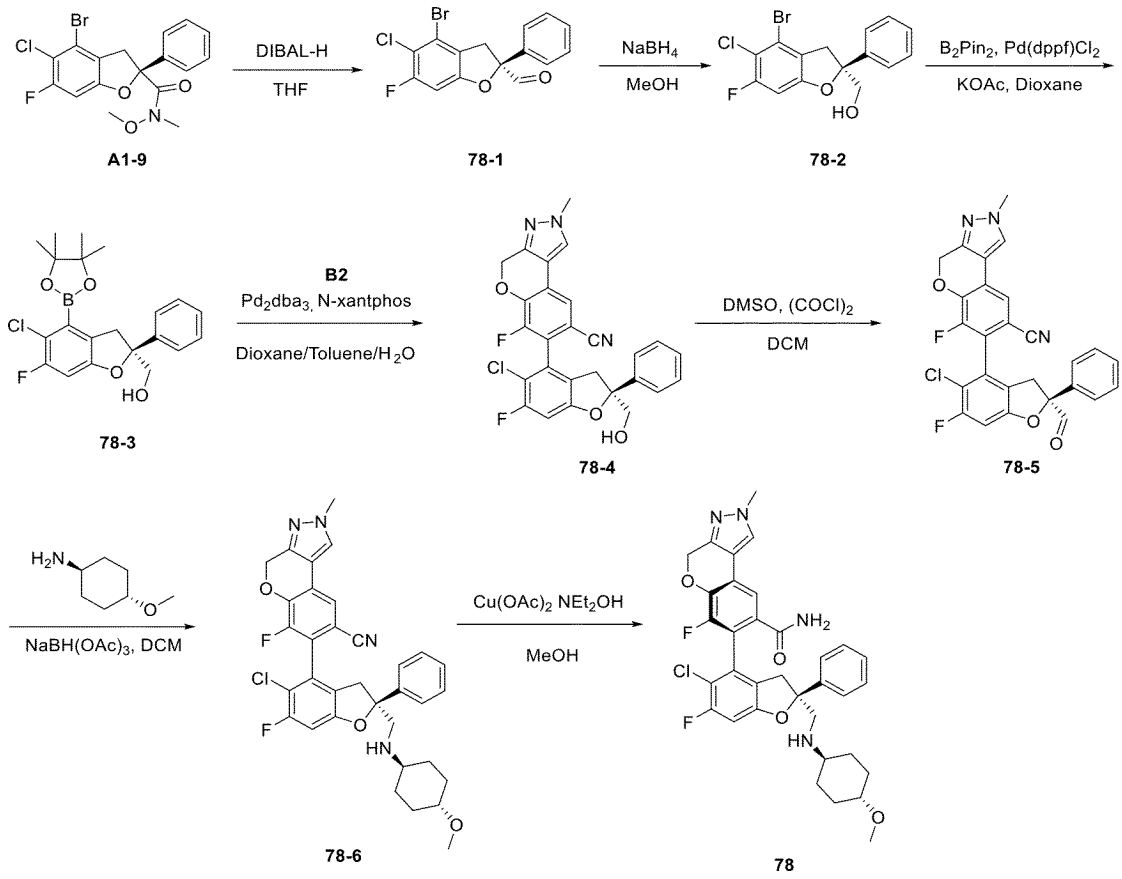
【１０５９】

【化１６５】



【１０６０】
ステップ１：化合物７１の合成方法を参照し、中間体３，４－ジクロロピリダジンの代わりに中間体３，４，５－トリクロロピリダジンを使用し、更に反応させて中間体６７－１及び６７－２を得た。
【１０６１】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６２３　［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ２：一口フラスコに、順次に化合物６７－１（５ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、６７－２（５ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、酢酸エチル（２ｍＬ）、１０％の湿潤パラジウムカーボン（３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を水素ガスで保護し、３０℃で１８時間撹拌した。珪藻土で濾過して不溶物を除去し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で濾過残留物を濯ぎ、濃縮して白色固体６７－３（９ｍｇ、収率：９５％）を得た。
【１０６２】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５８９　［Ｍ－５５＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ３：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－１の代わりに中間体６７－３を使用し、更に反応させて中間体６７－４を得た。
【１０６３】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ４：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－２の代わりに中間体６７－４を使用し、更に反応させて生成物６７を得た。
【１０６４】
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．２４（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝２８．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ）．
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
実施例７：化合物７８の合成：
（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（（（１Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド
【１０６５】

【化１６６】



【１０６６】

ステップ１：化合物Ａ１－９（４ｇ、９．６５ｍｍｏｌ）を乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を－７０℃に冷却させ、Ｄｉｂａｌ－Ｈ（１９ｍＬ、１９．２９ｍｍｏｌ、１Ｍ）をゆっくりと滴加し、当該温度で１時間撹拌を続けた。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（３０ｍＬ）をゆっくりと加え、反応溶液を自然に室温に昇温させ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して黄色油状７８－１（３．７ｇ、粗生成物）を得、それを直接に次のステップに使用した。

【１０６７】

ステップ２：化合物７８－１（３．７ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ）をメタノール（３０ｍＬ）に溶解させ、氷浴下で水素化ホウ素ナトリウム（０．５９ｇ、１５．６１ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、反応溶液を室温で２時間撹拌を続けた。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液に氷水をゆっくりと加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル）により化合物７８－２（３．３ｇ、収率：８８．７１％）を得た。

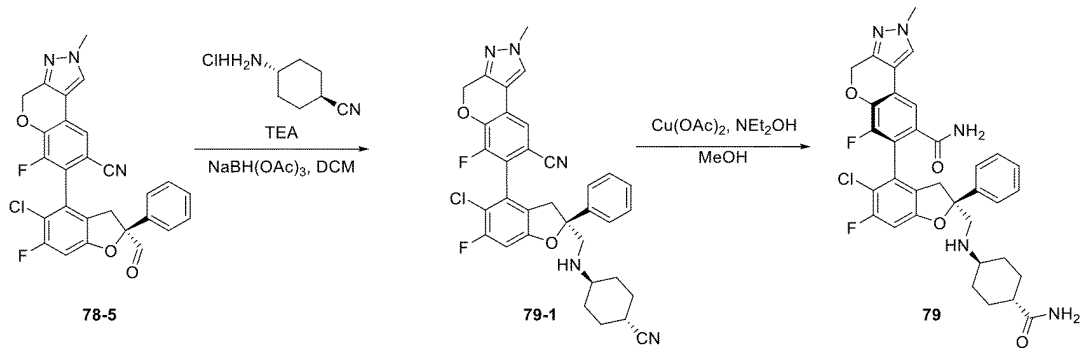
【１０６８】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　３５７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：乾燥した２５０ｍＬの一口フラスコに、順次に無水１，４－ジオキサン（３５ｍＬ）、７８－２（３．３ｇ、９．２３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３．２８ｇ、１２．９２ｍｍｏｌ、１．４ｅｑ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．７５ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．７２ｇ、２７．６９ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液をＮ$_2$で３回置換した後、１００℃に加熱させて１２時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示した。反応溶液を濾過し、減圧下でスピン乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル）により化合物７８

－３（３ｇ、純度：８０．４３％）を得た。
【１０６９】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４０５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ４：反応フラスコに、順次に化合物Ｂ２（６００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、化合物７８－３（９４６ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１２４０ｍｇ、５．８４ｍｍｏｌ）、トルエン（１ｍＬ）、ジオキサン（１ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、$Pd_2(dba)_3$（１７８ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２１５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を窒素ガスの保護下で、１００℃で１６時間撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して化合物７８－４（９００ｍｇ、収率：９１％）を得た。
【１０７０】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５０６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ５：－７８℃で、乾燥した１０ｍＬの一口フラスコに、順次に無水ジクロロメタン（２ｍＬ）、塩化オキサリル（３７６．３１ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、無水ＤＭＳＯ（７８．１３ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を当該温度で継続して１時間反応させ、上記反応溶液に７８－４（５００ｍｇ、０．９８８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液及びトリエチルアミン（５００ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を１時間撹拌を続けた。反応溶液に水を加えてクエンチングさせ、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して７８－５（４９０ｇ、粗生成物）を得、それを直接に次のステップに使用した。
【１０７１】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５０４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ６：乾燥した１０ｍＬの一口フラスコに、順次にＤＣＭ（１ｍＬ）、７８－５（５０ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、トランス－４－メトキシシクロヘキシルアミン（２５ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）及び一滴の酢酸を加え、反応溶液を室温で１５分間撹拌し、次に、$NaBH(OAc)_3$（６３ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶媒を減圧下でスピン乾燥させ、飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～８０％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製して化合物７８－６（３０ｍｇ、収率：５０％）を得た。
【１０７２】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６１７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ７：乾燥した１０ｍＬの一口フラスコに、順次に化合物７８－６（３０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）、メタノール（５ｍＬ）、酢酸銅（２６．４９ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（１３０ｍｇ、１．４５８ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で３時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製して化合物７８のギ酸塩（５．７５ｍｇ、収率：１８．６２％）を得た。
【１０７３】
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６３５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
実施例８：化合物７９の合成：
（Ｓ）－７－（（Ｓ）－２－（（（（１ｒ，４Ｓ）－４－カルバモイルシクロプロピル））メチル）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミドギ酸塩
【１０７４】

【化１６７】



【１０７５】

化合物７８の合成方法を参照し、トランス－４－メトキシシクロヘキシルアミンの代わりに（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロプロパン－１－ニトリル塩酸塩を使用し、２段階反応によって化合物７９のギ酸塩（２０ｍｇ、５０％）を得た。

【１０７６】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６４８．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．

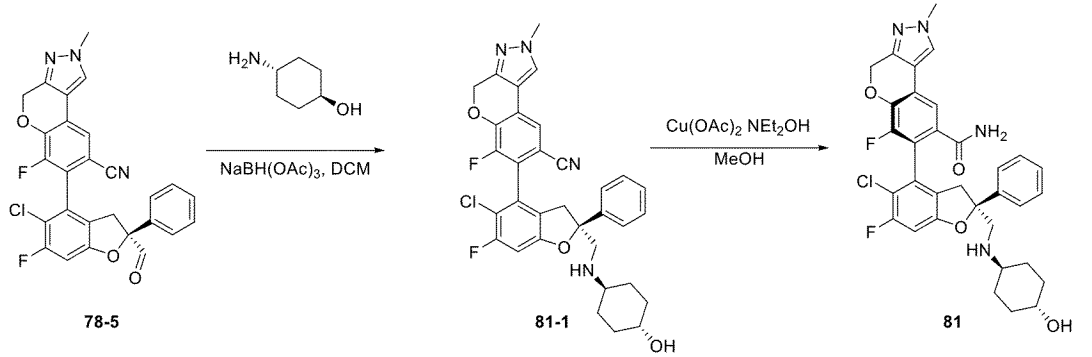
１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）　δ　８．０２　（ｓ，１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．３２　（ｍ，　５Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４０　（ｓ，　１Ｈ），　３．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７６　（ｓ，　１Ｈ），　２．２３　－　１．８４　（ｍ，　５Ｈ），　１．４５　（ｑ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　１５．７　Ｈｚ，　３Ｈ）．

実施例９：化合物８１の合成

（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロプロパン）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミドギ酸塩

【１０７７】

【化１６８】



【１０７８】

化合物７８の合成方法を参照し、トランス－４－メトキシシクロヘキシルアミンの代わりに（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロプロパン－１－オールを使用し、２段階反応によって化合物８１のギ酸塩（６ｍｇ、ギ酸塩）を得た。

【１０７９】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６２１．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）　δ　８．０２　（ｓ，１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ

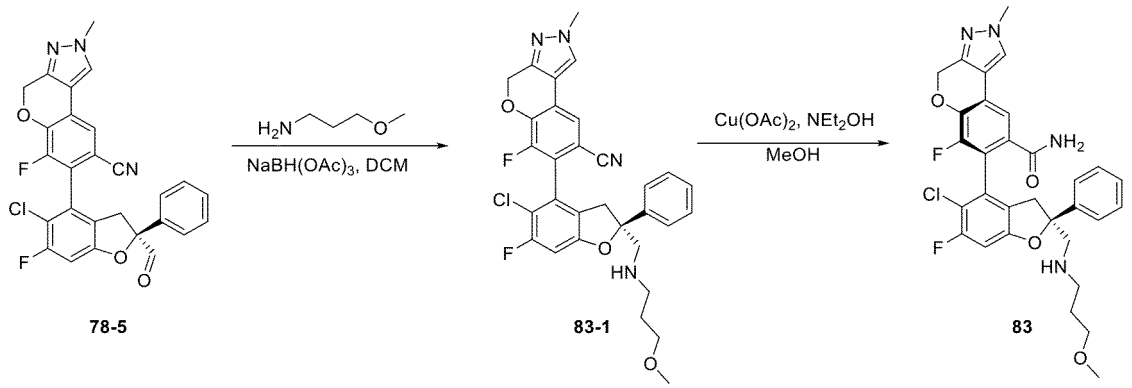
＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），１．９３（ｓ，４Ｈ），１．２８－１．１６（ｍ，４Ｈ）．

実施例１０：化合物８３の合成

（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（（３－メトキシプロピル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミドギ酸塩

【１０８０】

【化１６９】



【１０８１】

化合物７８の合成方法を参照し、トランス－４－メトキシシクロヘキシルアミンの代わりに３－メトキシプロピルアミンを使用し、２段階反応により化合物８３のギ酸塩（３０ｍｇ、収率：５０％）を得た。

【１０８２】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ５９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

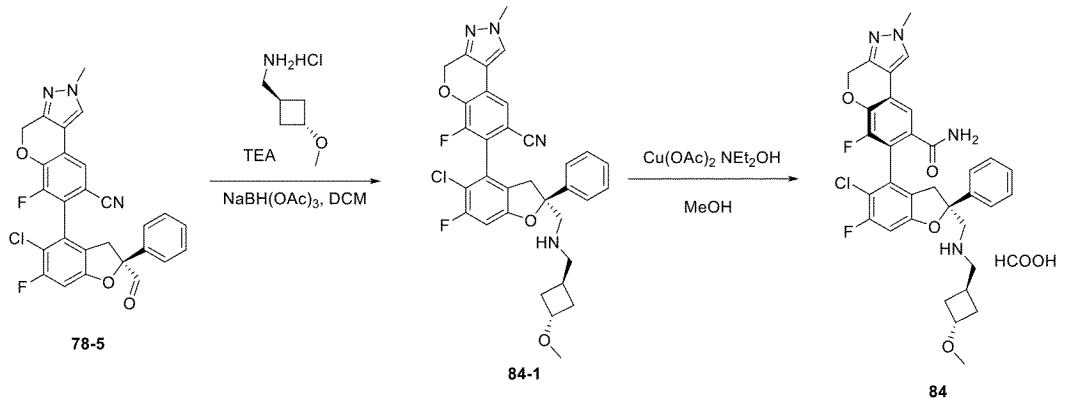
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）δ８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，４Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，４Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝２７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７１（ｍ，２Ｈ）．

実施例１１：化合物８４の合成

（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（（（（１ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロブチル）メチル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミドギ酸塩

【１０８３】

【化１７０】



【１０８４】

化合物７８の合成方法を参照し、トランス－４－メトキシシクロヘキシルアミンの代わりにトランス－３－メトキシシクロブチル－１－メタンアミン塩酸塩を使用し、２段階反応により化合物８４のギ酸塩（６．５８ｍｇ、収率：１２．７８％）を得た。

【１０８５】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６２１　［Ｍ＋Ｈ］＋．

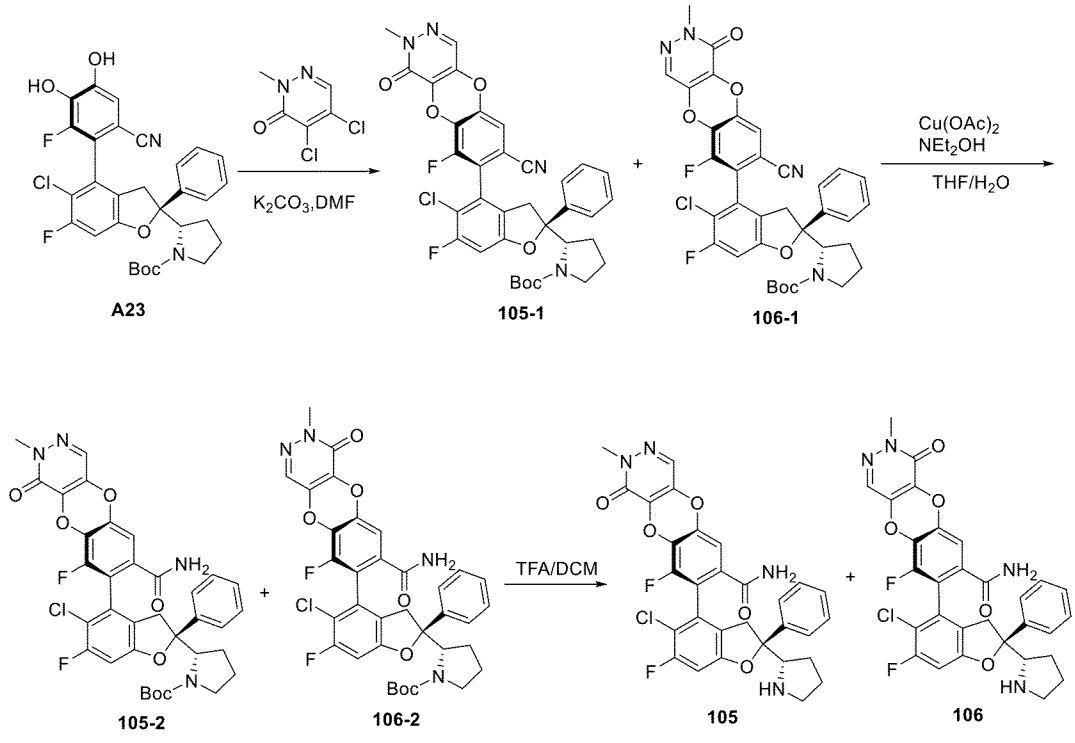
実施例１２：化合物１０５及び化合物１０６の合成：

化合物１０５：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

化合物１０６：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

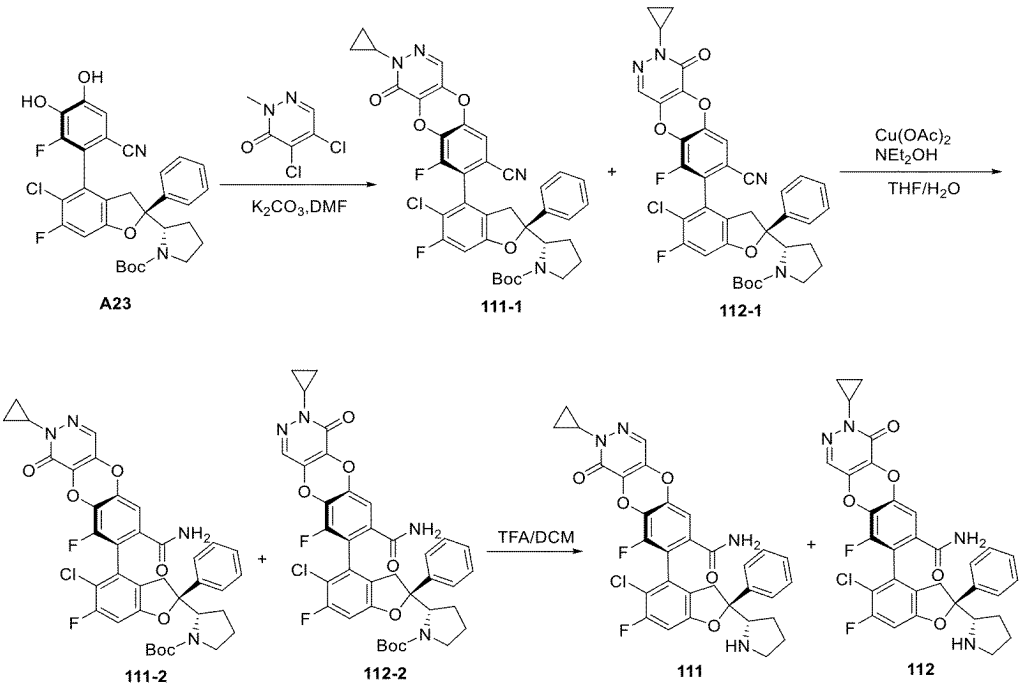
【１０８６】

【化１７１】



【１０８７】
ステップ１：化合物７１の合成方法を参照し、中間体３，４－ジクロロピリダジンの代わりに中間体４，５－ジクロロ－２－メチルピリダジン－３－オンを使用し、更に反応させて中間体１０５－１及び１０６－１（混合物）を得た。
【１０８８】
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ２：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－１の代わりに中間体１０５－１及び１０６－１（混合物）を使用し、更に反応させて中間体１０５－２及び１０６－２を得た。
【１０８９】
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．
ステップ３：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－２の代わりに中間体１０５－２及び１０６－２を使用し、更に反応させて化合物１０５及び１０６を使用した。
【１０９０】
化合物１０５，ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３１　（ｓ，　１Ｈ），８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．４，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．６３　（ｓ，　３Ｈ），３．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　３２．０，　１７．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．２１　－　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），１．９５　－　１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１７．４，８．３　Ｈｚ，　１Ｈ）．
化合物１０６，ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．０３　（ｓ，　１Ｈ），８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２６（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　４３．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．１，　９．３　Ｈｚ，　２Ｈ），１．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２２．１，　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ）．
実施例１３：化合物１１１及び化合物１１２の合成：
化合物１１１：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－シクロプロピル－９－フルオロ－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド
化合物１１２：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－シクロプロピル－９－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド
【１０９１】

【化１７２】



【１０９２】

ステップ１：化合物７１の合成方法を参照し、中間体３，４－ジクロロピリダジンの代わりに中間体Ｃ１を使用し、更に反応させて中間体１１１－１及び１１２－１（混合物）を得た。

【１０９３】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６４５　［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－１の代わりに中間体１１１－１及び１１２－１（混合物）を使用し、更に反応させて中間体１１１－２及び１１２－２を得た。

【１０９４】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－２の代わりに中間体１１１－２及び１１２－２を使用し、更に反応させて化合物１１１及び１１２を得た。

【１０９５】

化合物１１１：ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），８．３３　（ｓ，　１Ｈ），７．９６　（ｓ，　１Ｈ），７．９５　（ｓ，　１Ｈ），７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），７．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　２Ｈ），７．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），４．２９　（ｓ，　１Ｈ），３．９５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．９，　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），３．０９　（ｔ，　Ｊ　＝　２６．７　Ｈｚ，　３Ｈ），２．１８　（ｓ，　１Ｈ），１．８７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．４，　９．６　Ｈｚ，　２Ｈ），１．７７　－　１．６７　（ｍ，　１Ｈ），０．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　４Ｈ）．

化合物１１２：ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．００　（ｓ，　１Ｈ），８．３２　（ｓ，　１Ｈ），７．９５　（ｓ，　１Ｈ），７．９４　（ｓ，　１Ｈ），７．５５　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），７．４２　－　７．３５　（ｍ，　２Ｈ），７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．

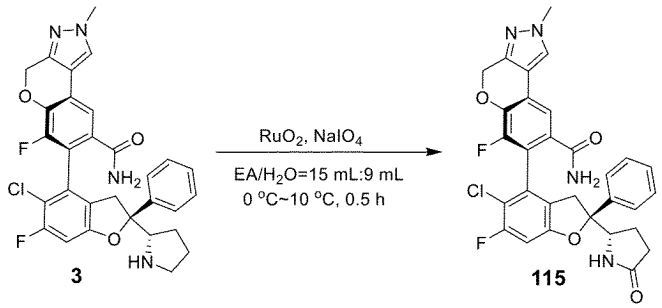
６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２９　（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１１．５，　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　２９．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．００　－　１．８５　（ｍ，　３Ｈ），　１．７５　－　１．６７　（ｍ，　１Ｈ），　０．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　４Ｈ）．

実施例１４：化合物１１５の合成：

（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（Ｓ）－５－オキソピロリジン－２－イル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド

【１０９６】

【化１７３】



【１０９７】

３（１５０ｍｇ、２６６．４３μｍｏｌ）をＥＡ／H_2O＝１５ｍＬ：９ｍＬ（２４ｍＬ）に加え、約０℃に冷却させた後、固体物質RuO_2（２８．３６ｍｇ、２１３．１５μｍｏｌ）と$NaIO_4$（２２７．９５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を加え、約２０分間撹拌し、ＴＬＣ（ＥＡ／ＭｅＯＨ＝１００：５）は原料の反応が完了したことを確認し、試料を検出に送り、３０分間の処理後、ＥＡ（１００ｍＬ）と水（３０ｍＬ）を加えて大部分の水相を分離し、珪藻土で濾過し、有機相を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、ロータリーエバポレーターで乾燥させ、ＴＬＣ（ＥＡ／ＭｅＯＨ＝１００：７）により精製して粗生成物生成物を得、更にアセトニトリルを加えて溶解させた後、分取により精製して白色固体１１５（３５．００ｍｇ、６０．６６μｍｏｌ、２２．７７％　ｙｉｅｌｄ）を得た。

【１０９８】

１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．２３　（ｍ，　５Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　３．５０　－　３．４５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９６　－　２．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　－　１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　－　１．７７　（ｍ，　２Ｈ），　１．５８　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５７７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

実施例１５：化合物１１８及び化合物１１９の合成

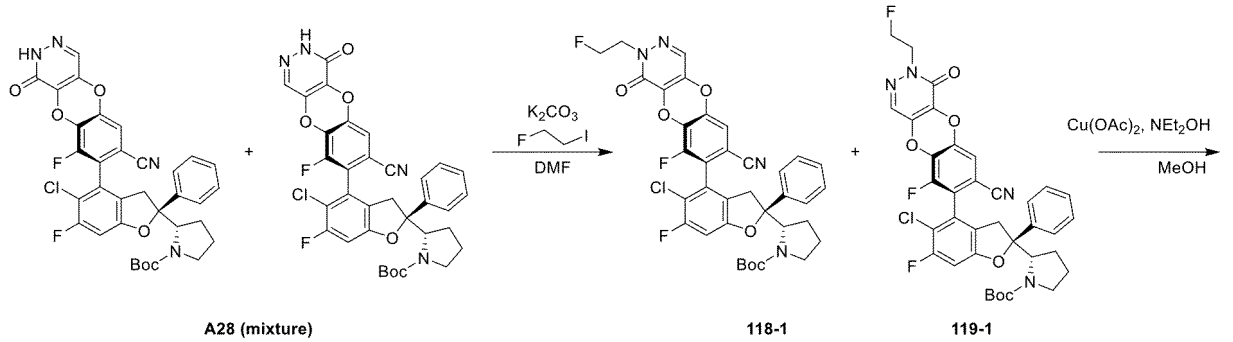
化合物１１８：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－（２－フルオロエチル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

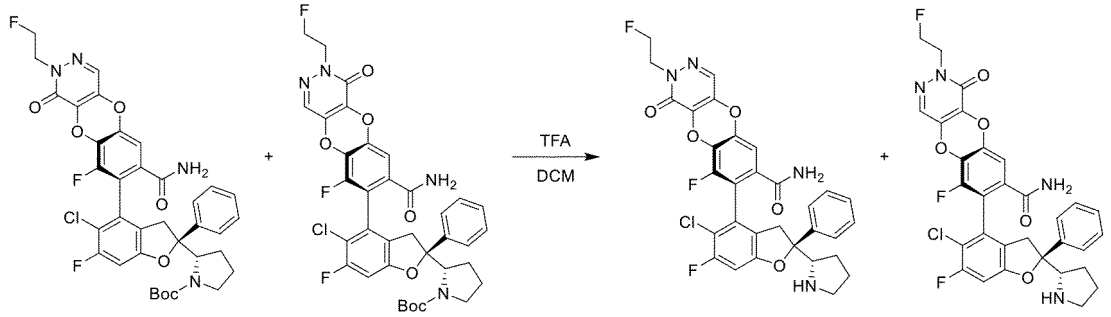
化合物１１９：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－（２－フルオロエチル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，

６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１０９９】

【化１７４】





【１１００】

ステップ１：室温でＡ２８（３０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、混合物）のＤＭＡ（０．５ｍＬ）溶液に１－フルオロ－２－ヨードエタン（１０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間反応させた。ＴＬＣプレートは反応の完了を示した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）により精製して白色固体１１８－１及び１１９－１（２８ｍｇ、混合物、収率：８７．２％）を得た。

【１１０１】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７０７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ２：実施例５のステップ２を参照し、７１－１の代わりに化合物１１８－１及び１１９－１（２８ｍｇ、混合物）を使用して反応させて化合物１１８－２（１２ｍｇ、４１．８％）及び１１９－２（６ｍｇ、２０．９％）を得た。

【１１０２】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７２５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ６：実施例５のステップ３を参照し、それぞれ７１－２の代わりに化合物１１８－２及び１１９－２を使用して反応させて化合物１１８及び化合物１１９を得た。

【１１０３】

化合物１１８、ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６２５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－　ｄ$_4$）　δ　７．８９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５９　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　－　７．３４　（ｍ，　３Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４４　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２５．２，　５．６，　４．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６９　－　３．６０　（ｍ，　１Ｈ），　３．３８

－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．０Ｈｚ，１Ｈ）．

化合物１１９，ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ６２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄｑ，Ｊ＝２５．３，４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．４，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，１Ｈ）．

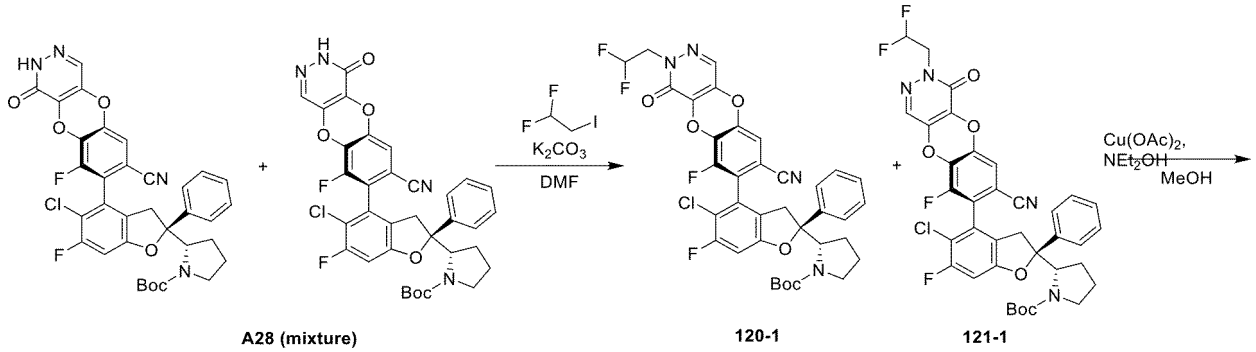
実施例１６：化合物１２０及び化合物１２１の合成

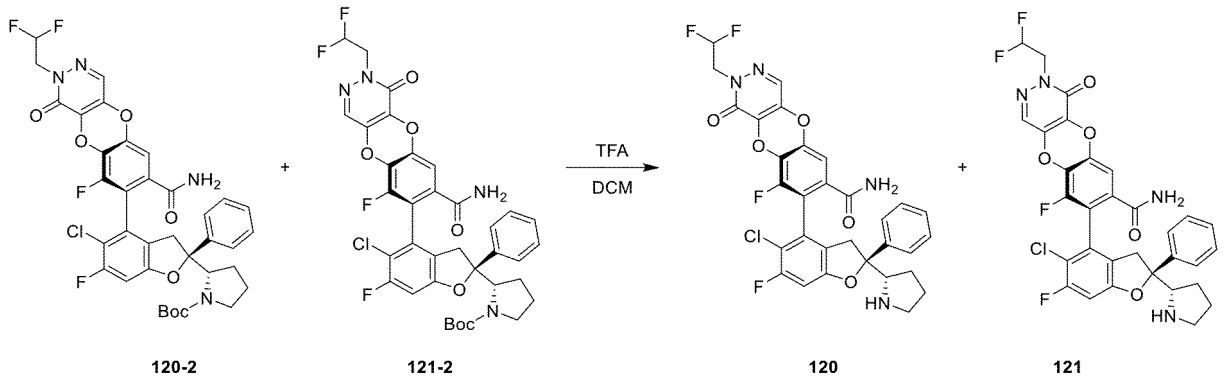
化合物１２０：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－（２，２－ジフルオロエチル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

化合物１２１：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－（２，２－ジフルオロエチル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１０４】

【化１７５】



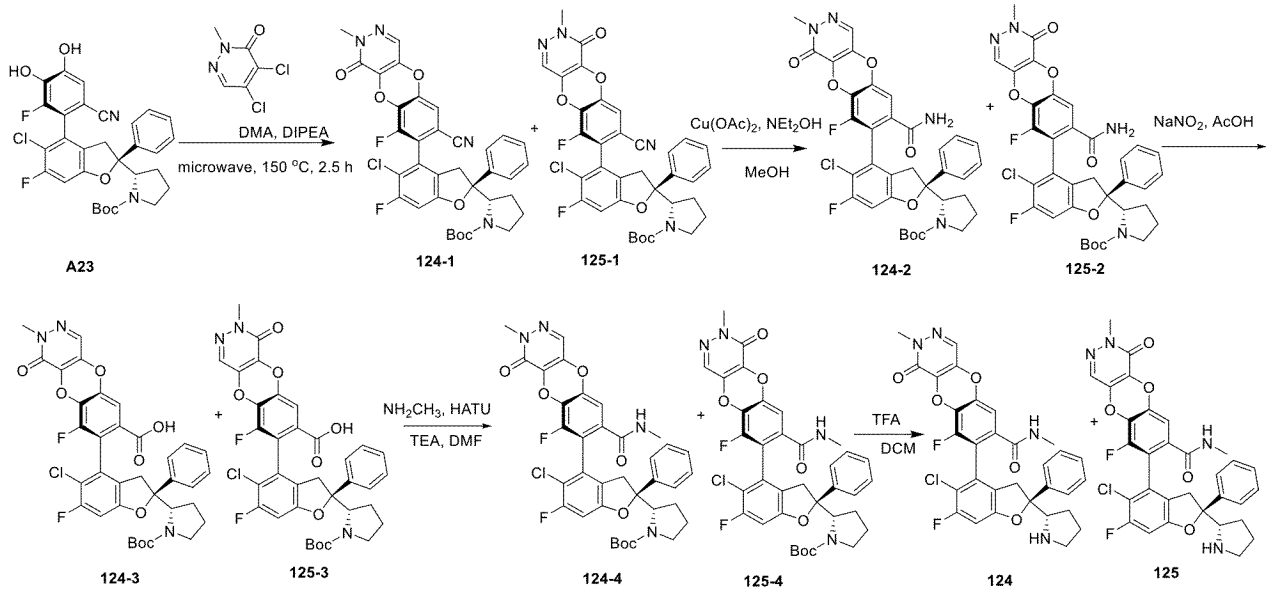


【１１０５】

実施例１５を参照し、１－フルオロ－２－ヨードエタンの代わりに化合物１，１－ジフ

ルオロ－２－ヨードエタンを使用して反応させて化合物１２０及び１２１を得た。
【１１０６】
化合物１２０、ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６４３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　－　７．３４　（ｍ，　３Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４０　－　６．０５　（ｍ，　１Ｈ），　４．５１　（ｔｄ，　Ｊ　＝　１３．７，　４．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１９　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２６　（ｑ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．６，　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９７　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ）．
化合物１２１、ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６４３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　－　７．３８　（ｍ，　３Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．２４　（ｔｔ，　Ｊ　＝　５５．６，　４．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５８　－　４．４７　（ｍ，　２Ｈ），　４．２６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．１４　（ｍ，　２Ｈ），　２．２９　－　２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｐ，　Ｊ　＝　７．１，　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．７，　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ）．
実施例１７：化合物１２４及び化合物１２５の合成：
化合物１２４：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ，２－ジメチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド
化合物１２５：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ，３－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド
【１１０７】

【化１７６】



【１１０８】

ステップ１：化合物７１の合成方法を参照し、中間体３，４－ジクロロピリダジンの代わりに中間体４，５－ジクロロ－２－メチルピリダジン－３－オンを使用し、更に反応させて中間体１２４－１及び１２５－１（混合物）を得た。

【１１０９】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－１の代わりに中間体１２４－１及び１２５－１（混合物）を使用し、更に反応させて中間体１２４－２及び１２５－２を得た。

【１１１０】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物Ｉ－２６の合成方法を参照し、中間体Ｉ－２６－２の代わりに中間体１２４－２及び１２５－２を使用し、更に反応させて中間体１２４－３及び１２５－３を得た。

【１１１１】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５９４　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ４：化合物Ｉ－２６の合成方法を参照し、中間体Ｉ－２６－３の代わりに中間体１２４－３及び１２５－３を使用し、更に反応させて中間体１２４－４及び１２５－４を得た。

【１１１２】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６０７　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

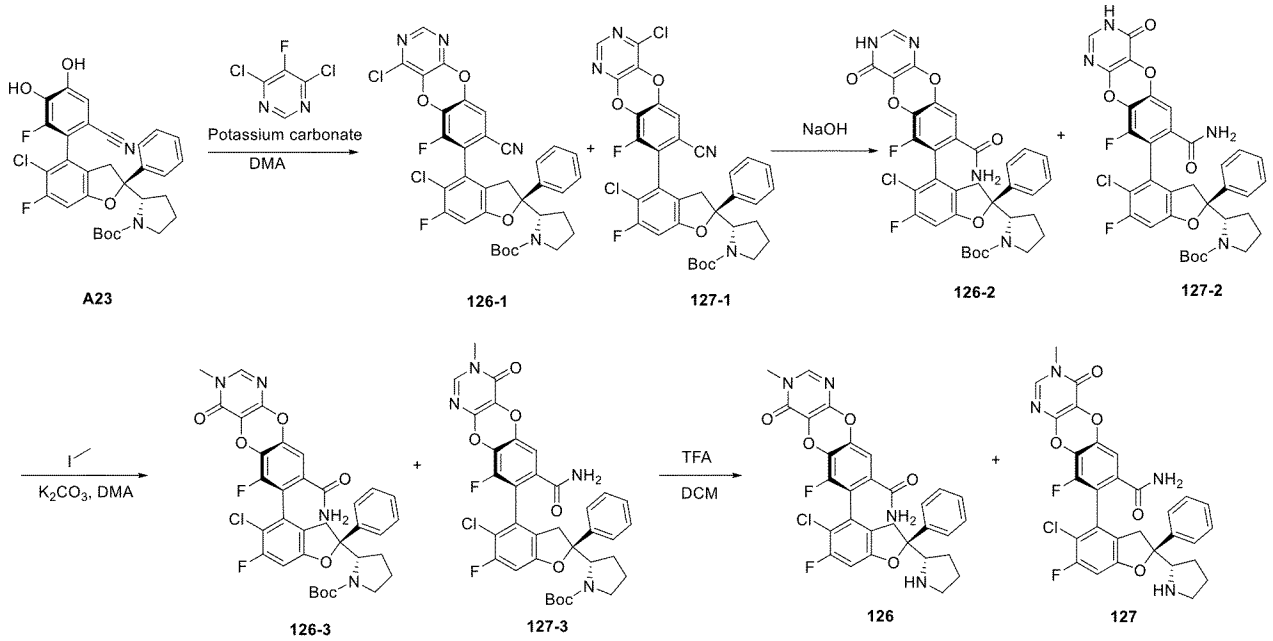
ステップ５：化合物Ｉ－２６の合成方法を参照し、中間体Ｉ－２６－４の代わりに中間体１２４－４及び１２５－４を使用し、更に反応させて化合物１２４及び１２５を得た。

【１１１３】

化合物１２４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．４２　（ｓ，　１Ｈ），　８．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．３６　（ｍ，　５Ｈ），　７．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３１　（ｓ，　１Ｈ），　３．６２　（ｓ，　３Ｈ），　３．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．０　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．０９　（ｓ，　１Ｈ），　１．９６　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６０７　［Ｍ＋Ｈ］＋．
化合物１２５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２７（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９８（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，２Ｈ），　７．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　－　７．３６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　３１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　４．３１　（ｓ，　１Ｈ），　３．６４　（ｓ，３Ｈ），　３．２３　－　２．９７　（ｍ，　４Ｈ），　２．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．１０　（ｓ，　１Ｈ），　１．８４　（ｓ，　２Ｈ），　１．６９　（ｓ，　１Ｈ）．
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６０７　［Ｍ＋Ｈ］＋．
実施例１８：化合物１２６及び化合物１２７の合成：
化合物１２６：（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチル－４－オキソ－３，４，７，８－テトラヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボキサミド
化合物１２７：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－カルボキサミド

【１１１４】
【化１７７】



【１１１５】
ステップ１：化合物７１の合成方法を参照し、中間体３，４－ジクロロピリダジンの代わりに中間体４，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジンを使用し、更に反応させて中間体１２６－１及び１２７－１（混合物）を得た。
【１１１６】
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６２３　［Ｍ－５６＋Ｈ］＋．
ステップ２：８ｍＬのマイクロ波チューブに、順次に化合物１２６－１及び１２７－１（混合物）（７０ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム溶液（１ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ）及びジオキサン（１ｍＬ）を加え、反応溶液を１３５℃でマイクロウェーブ下でチューブを密閉して３０分間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、反応溶液に水を加え

て希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）により精製して淡黄色泡状固体１２６－２（１５ｍｇ、収率：２１．５％）及び１２７－２（３０ｍｇ、収率：４３％）を得た。

【１１１７】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５７９　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物１１８及び１１９の合成方法を参照し、中間体１１８－３及び１１９－３の代わりに中間体１２６－２及び１２７－２を使用し、１－フルオロ－２－ヨードエタンの代わりに中間体ヨードメタンを使用し、更に反応させて中間体１２６－３及び１２７－３を得た。

【１１１８】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ４：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－２の代わりに中間体１２６－３及び１２７－３を使用し、更に反応させて化合物１２６及び１２７を得た。

【１１１９】

化合物１２６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３８（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｓ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３５　－　４．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．４１　（ｓ，　３Ｈ），　３．１０　（ｓ，　２Ｈ），　２．９４　（ｓ，　１Ｈ），　２．７８　（ｓ，　１Ｈ），　２．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．４，　９．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１９．８，　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

化合物１２７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２９（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｓ，　１Ｈ），　８．２３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４２　－　７．３４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　３．１０　（ｓ，　２Ｈ），　２．９４　（ｓ，　１Ｈ），　２．７８　（ｓ，　１Ｈ），　２．２１　－　２．１１　（ｍ，　２Ｈ），　１．８５　（ｓ，　１Ｈ），　１．７５　（ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

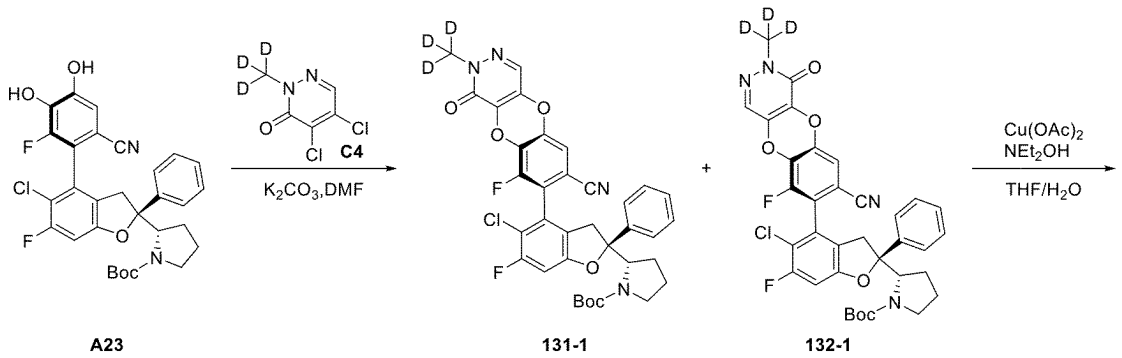
実施例１９：化合物１３１及び化合物１３２の合成：

化合物１３１：（Ｓ）－８－（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－（メチル－ｄ$_{3}$）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

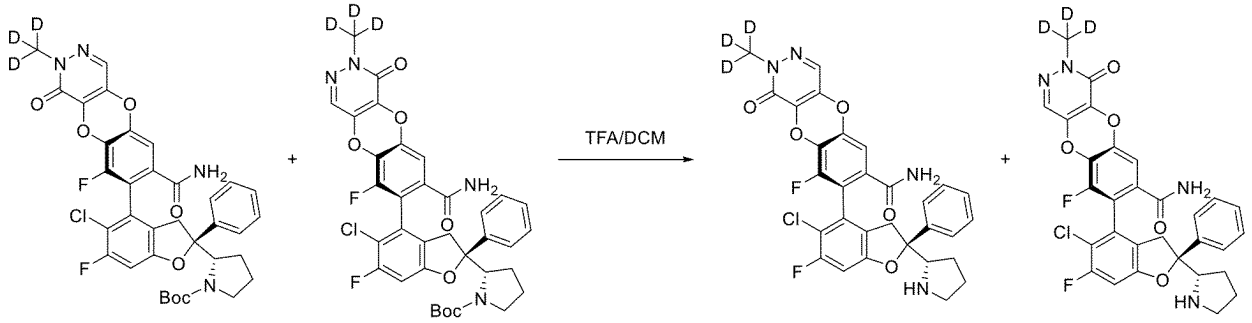
化合物１３２：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－（メチル－ｄ$_{3}$）－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１２０】

【化１７８】



A23　131-1　132-1



131-2　132-2　131　132

【１１２１】

ステップ１：化合物７１の合成方法を参照し、中間体３，４－ジクロロピリダジンの代わりに中間体Ｃ４を使用し、更に反応させて中間体１３１－１及び１３２－１（混合物）を得た。

【１１２２】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６４５　［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－１の代わりに中間体１３１－１及び１３２－１（混合物）を使用し、更に反応させて中間体１３１－２及び１３２－２を得た。

【１１２３】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５９６　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－２の代わりに中間体１３１－２及び１３２－２を使用し、更に反応させて化合物１３１及び１３２を得た。

【１１２４】

化合物１３１：ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５９６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．６，　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１３．５，　７．４，　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．９，　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ）．

化合物１３２：ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５９６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．４，　１．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４８　（ｔ

，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｄｐ，Ｊ＝１３．０，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，１Ｈ）．

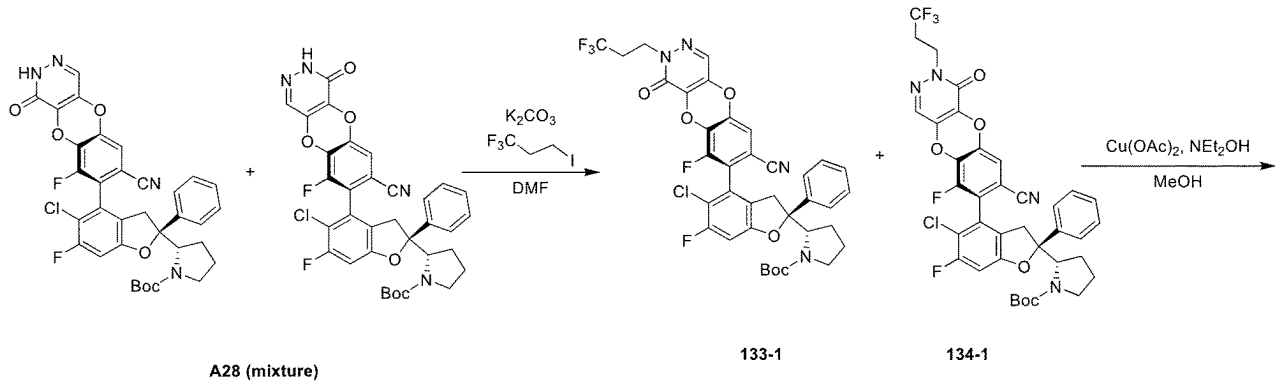
実施例２０：化合物１３３及び化合物１３４の合成：

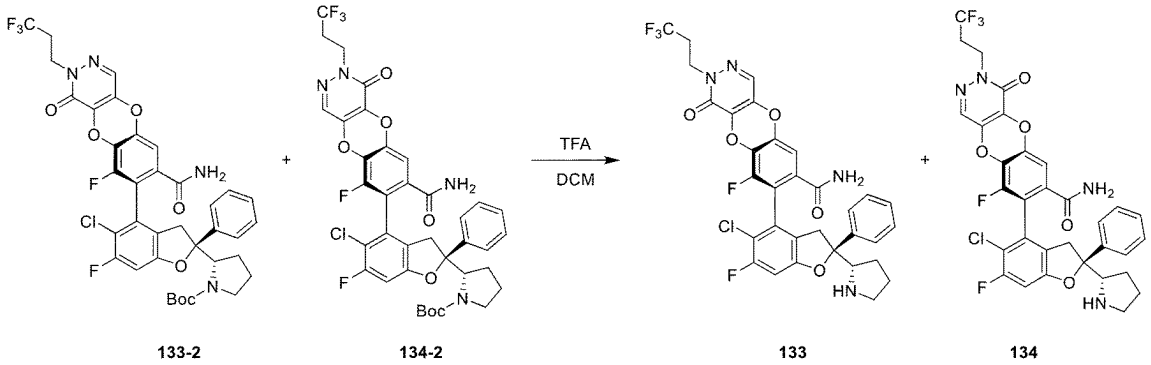
化合物１３３：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

化合物１３４：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１２５】

【化１７９】





【１１２６】

実施例１５を参照し、１－フルオロ－２－ヨードエタンの代わりに化合物１，１，１－トリフルオロ－３－ヨードプロパンを使用し、反応させて化合物１３３及び１３４を得た。

【１１２７】

化合物１３３、ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６７５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．８９　（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３２

（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｄｔｄ，Ｊ＝１７．７，１０．８，７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｔｄ，Ｊ＝１３．１，１２．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ）．

化合物１３４、ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６７５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｔｄ，Ｊ＝７．０，１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｑｔ，Ｊ＝１０．８，６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，７．２，６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ）．

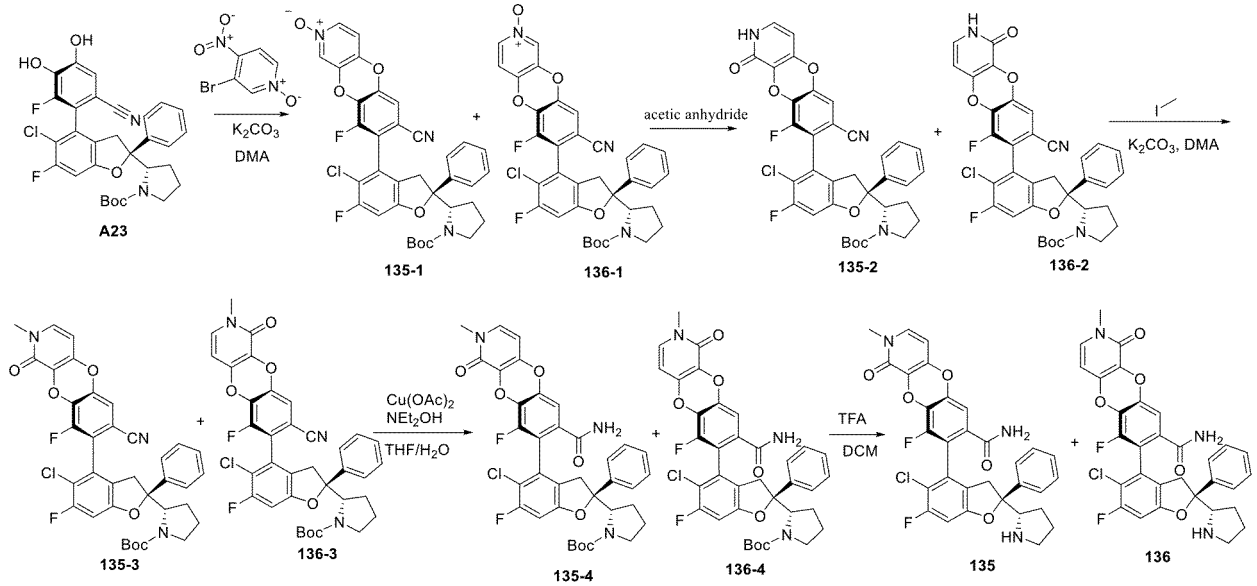
実施例２１：化合物１３５及び化合物１３６の合成：

化合物１３５：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリジン－７－カルボキサミド

化合物１３６：（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリジン－８－カルボキサミド

【１１２８】

【化１８０】



【１１２９】

ステップ１：化合物７１の合成方法を参照し、中間体３，４－ジクロロピリダジンの代わりに中間体３－ブロモ－４－ニトロピリジン－Ｎ－オキシドを使用し、更に反応させて中間体１３５－１及び１３６－１（混合物）を得た。

【１１３０】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　７０１　［Ｍ＋４１＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：８ｍＬのマイクロ波チューブに、順次に化合物１３５－１及び１３６－１（混合物）（５０ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（１．５ｍＬ）を加え、反応溶液を１３５℃のマイクロウェーブ下でチューブを密閉して４時間撹拌した。ＴＬＣは反

応の完了を示し、反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）により精製して淡黄色泡状固体１３５－２及び１３６－２（混合物、３０ｍｇ、収率：６０％）を得た。

【１１３１】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ６０４ ［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$.

ステップ３：化合物１１８及び１１９の合成方法を参照し、中間体１１８－３及び１１９－３の代わりに中間体１３５－２及び１３６－２を使用し、１－フルオロ－２－ヨードエタンの代わりに中間体ヨードメタンを使用し、更に反応させて中間体１３５－３及び１３６－３（混合物）を得た。

【１１３２】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５７４ ［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$.

ステップ４：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－１の代わりに中間体１３５－３及び１３６－３（混合物）を使用し、更に反応させて化合物１３５－４及び１３６－４を得た。

【１１３３】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５９２ ［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$.

ステップ５：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－２の代わりに中間体１３５－４及び１３６－４を使用し、更に反応させて化合物１３５及び１３６を得た。

【１１３４】

化合物１３５：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，７．５ Ｈｚ，３Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，８．０ Ｈｚ，３Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝２４．３，１５．９ Ｈｚ，３Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５９２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

化合物１３６：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．３７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝１５．６ Ｈｚ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８１（ｍ，３Ｈ）．

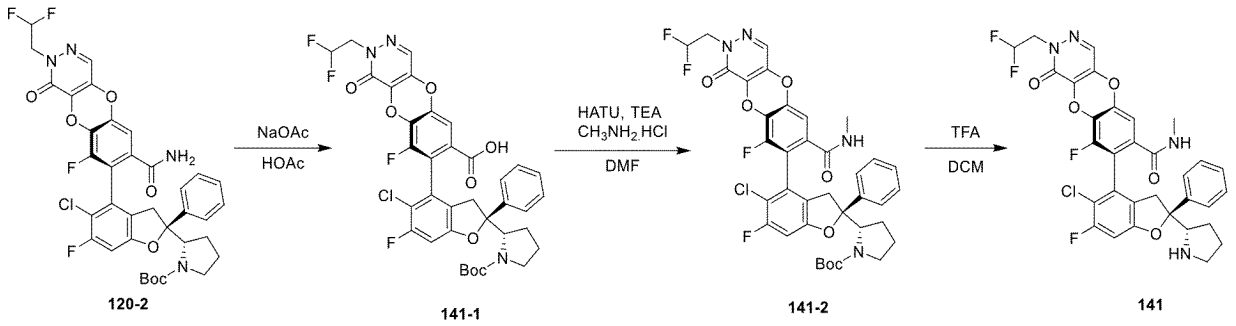
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５９２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

実施例２２：化合物１４１の合成：

化合物１４１：（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（２，２－ジフルオロエチル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１３５】

【化１８１】



【１１３６】

ステップ１：化合物Ｉ－２６の合成方法を参照し、中間体Ｉ－２６－２の代わりに中間体１２０－１を使用し、更に反応させて中間体１４１－１を得た。

【１１３７】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７４２　［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

ステップ２：化合物Ｉ－２６の合成方法を参照し、中間体Ｉ－２６－３の代わりに中間体１４１－１を使用し、更に反応させて中間体１４１－２を得た。

【１１３８】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７５７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物Ｉ－２６の合成方法を参照し、中間体Ｉ－２６－４の代わりに中間体１４１－２を使用し、更に反応させて化合物１４１を得た。

【１１３９】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６５７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

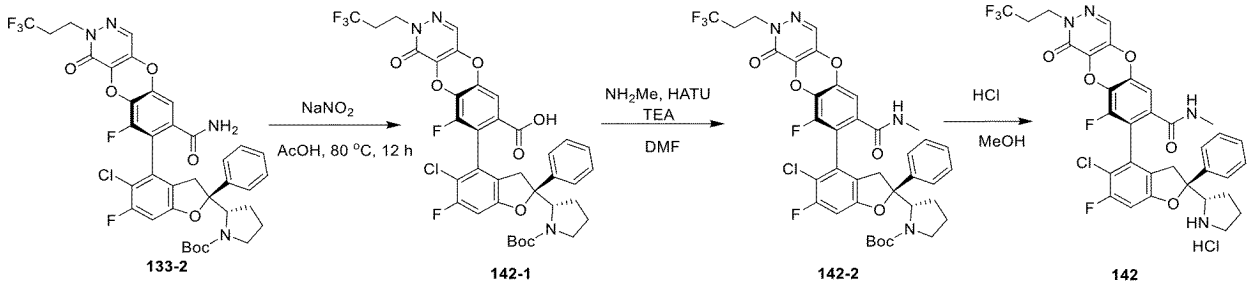
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．９０　（ｓ，１Ｈ），７．６２　－　７．３３　（ｍ，５Ｈ），７．１２　（ｓ，１Ｈ），７．０３　（ｄ，Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．２３　（ｔ，Ｊ　＝　５５．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．５１　（ｔｄ，Ｊ　＝　１３．７，４．０　Ｈｚ，２Ｈ），４．２７　（ｓ，１Ｈ），３．７３　－　３．５８　（ｍ，１Ｈ），３．２２　（ｓ，２Ｈ），２．７６　（ｓ，３Ｈ），２．２５　（ｍ，１Ｈ），２．０７　（ｍ，２Ｈ），１．９４　（ｍ，１Ｈ）．

実施例２３：化合物１４２の合成：

（Ｒ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１４０】

【化１８２】



【１１４１】

ステップ１：１３３－２（３５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍＬ）に溶解させ、室温で、亜硝酸ナトリウム（６２．３１ｍｇ、０．９０３ｍｍｏｌ）を加えた。反応

溶液を８０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、粗生成物１４２－１（３０ｍｇ、収率：８５．６４％）を得た。

【１１４２】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７７６　［Ｍ＋Ｈ］＋．

ステップ２：粗生成物１４２－１（３０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１７．６４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）及びメチルアミン塩酸塩（７．８３ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／１）により精製して１４２－２（１６ｍｇ、収率：５２．４６％）を得た。

【１１４３】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７８９　［Ｍ＋Ｈ］＋．

ステップ３：反応フラスコに、順次に１４２－２（１６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、メタノール（１ｍＬ）及び塩酸の１，４－ジオキサン（１ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶液を３５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。残留物を凍結乾燥させて化合物１４２の塩酸塩（１３ｍｇ、収率：８９．５９％）を得た。

【１１４４】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６８９　［Ｍ＋Ｈ］＋．

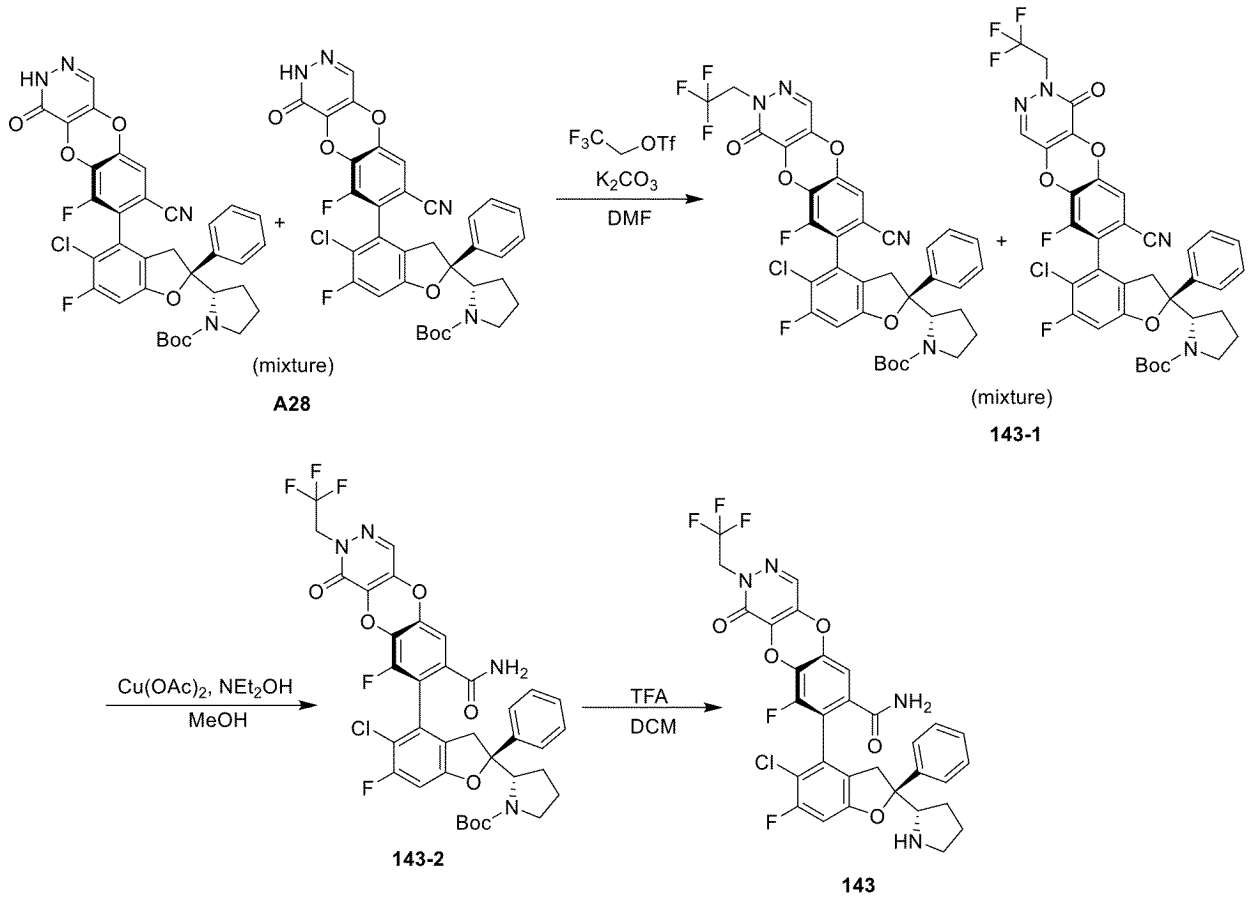
１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）　δ　７．８８　（ｓ，１Ｈ），　７．５８　－　７．５１　（ｍ，　２Ｈ），　７．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２７　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３８　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１４．９，　１０．０，　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８２　（ｓ，　３Ｈ），　２．７５　－　２．６６　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　１４．２，　１３．０，　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９９　－　１．８８　（ｍ，　１Ｈ）．

実施例２４：化合物１４３の合成：

（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１４５】

【化１８３】



【１１４６】

ステップ１：化合物１１８の合成方法を参照し、１－フルオロ－２－ヨードエタンの代わりに中間体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使用し、更に反応させて中間体１４３－１を得た。

【１１４７】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６４３　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－１の代わりに中間体１４３－１を使用し、更に反応させて化合物１４３－２を得た。

【１１４８】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６６１　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物７１の合成方法を参照し、中間体７１－２の代わりに中間体１４３－２を使用し、更に反応させて化合物１４３を得た。

【１１４９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．３９　（ｓ，　１Ｈ），８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），７．４４　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　４４．９，　２９．６，　１６．０　Ｈｚ，　７Ｈ），７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３１　（ｓ，　１Ｈ），　３．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．００　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１６　（ｓ，　１Ｈ），　１．９５　－　１．８１　（ｍ，２Ｈ），　１．７１　（ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６６１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

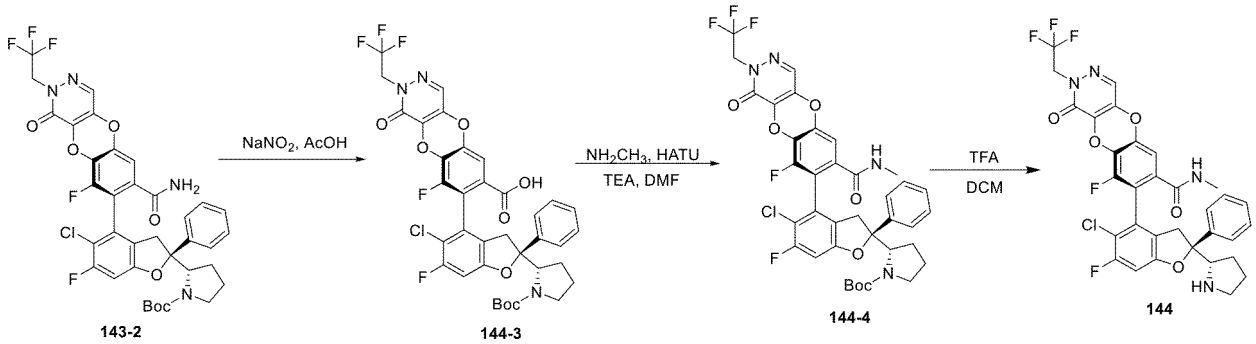
実施例２５：化合物１４４の合成：

（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－１

－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１５０】

【化１８４】



【１１５１】

ステップ１：化合物１２４の合成方法を参照し、中間体１２４－２の代わりに中間体１４３－２を使用し、更に反応させて化合物１４４－３を得た。

【１１５２】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６６２　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ２：化合物１２４の合成方法を参照し、中間体１２４－３の代わりに中間体１４４－３を使用し、更に反応させて化合物１４４－４を得た。

【１１５３】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６７５　［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：化合物１２４の合成方法を参照し、中間体１２４－４の代わりに中間体１４４－４を使用し、更に反応させて化合物１４４を得た。

【１１５４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．３８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄｄ，Ｊ＝２８．２，１９．５，７．５　Ｈｚ，５Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｓ，１Ｈ），３．３８（ｓ，１Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝２３．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝１６．９　Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝４．３　Ｈｚ，３Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１１．６　Ｈｚ，１Ｈ）．

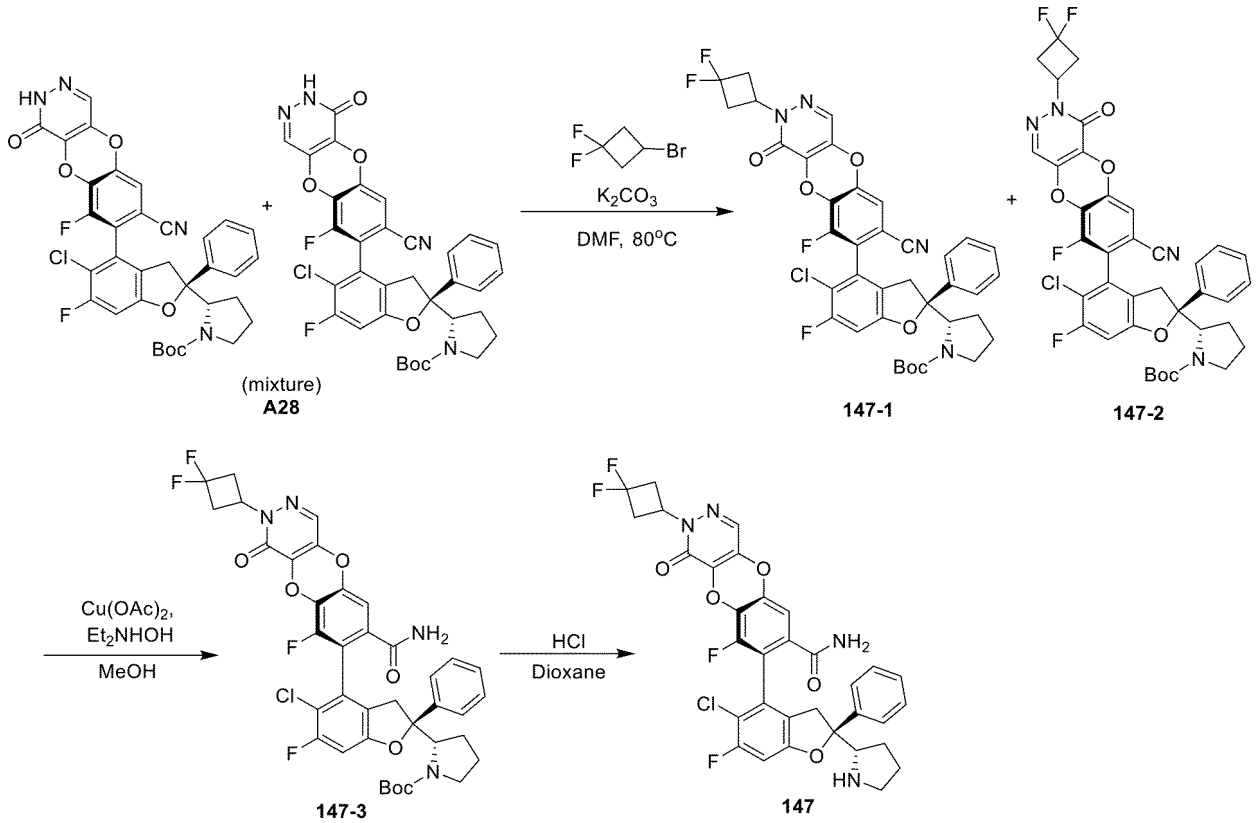
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６７５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例２６：化合物１４７の合成：

（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－９－フルオロ－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキサ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１５５】

【化１８５】



【１１５６】

ステップ１：Ａ２８（２００ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解させ、室温で炭酸カリウム（８３．６２ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）及び３－ブロモ－１，１－ジフルオロシクロブタン（１０３．４６ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で２時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）により精製して１４７－１及び１４７－２混合物（１５ｍｇ、収率：６．６％）を得た。

【１１５７】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７５１　［Ｍ＋Ｈ］＋

ステップ２：１４７－１及び１４７－２の混合物（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）をメタノール（１ｍＬ）に溶解させ、酢酸銅（７．２５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（３５．６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌し、反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をＰｒｅｐ－ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製して１４７－３（６ｍｇ、収率：３２．５５％）を得た。

【１１５８】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７６９　［Ｍ＋Ｈ］＋．

ステップ３：反応フラスコに、順次に１４７－３（６ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、メタノール（１ｍＬ）及び塩酸の１，４－ジオキサン（１ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶液を３５℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。残留物を凍結乾燥させて化合物１４７の塩酸塩（１．５ｍｇ、収率：２７．３６％）を得た。

【１１５９】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６６９　［Ｍ＋Ｈ］＋．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）：δ　７．９６　（ｓ，１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄｔ，Ｊ　＝　２６．３，　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．１８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０３

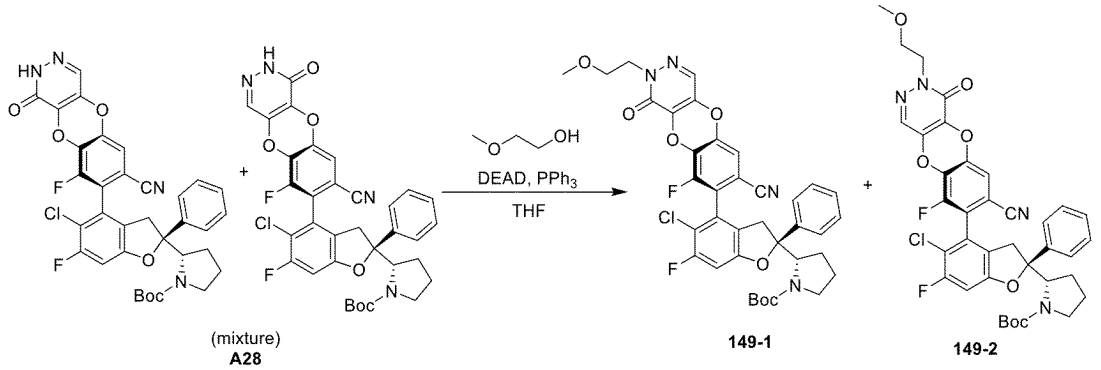
（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－２．９６（ｍ，６Ｈ），２．３８－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝５３．７Ｈｚ，４Ｈ），１．５９（ｓ，２Ｈ）．

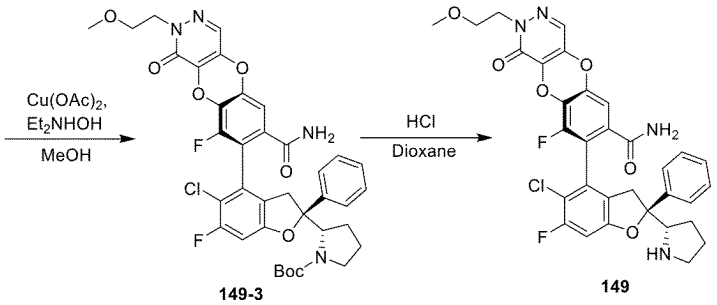
実施例２８：化合物１４９の合成：

（Ｒ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－（２－メトキシエチル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキサ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド

【１１６０】

【化１８６】





【１１６１】

ステップ１：Ａ２８（２５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタノール（５．７６ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）、ＤＥＡＤ（１３．１７ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（１９．８４ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に加え、室温で１２時間撹拌した。水で反応溶液を希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／３）により精製して１４９－１及び１４９－２の混合物（２５ｍｇ、収率：７０％）を得た。

【１１６２】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７１９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ２：１４９－１及び１４９－２の混合物（２５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）をメタノール（１ｍＬ）に溶解させ、酢酸銅（１２．６３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（６２ｍｇ、０．６９５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌し、反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をＰｒｅｐ－ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製して１４９－３（６ｍｇ、収率：１５％）を得た。

【１１６３】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７３７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ３：反応フラスコに、順次に１４９－３（６ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）、メタノール（１ｍＬ）及び塩酸の１，４－ジオキサン（１ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶

液を３５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。残留物を凍結乾燥させて化合物１４９の塩酸塩（１．５ｍｇ、収率：２７．３６％）を得た。

【１１６４】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６７３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

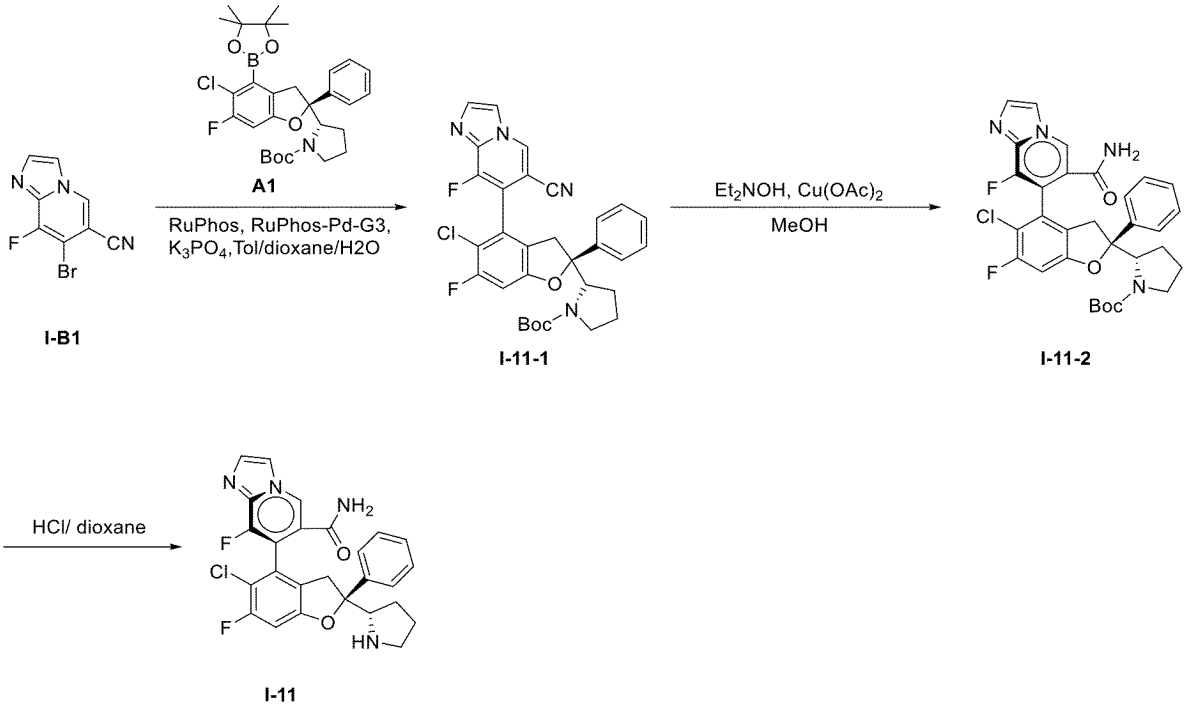
１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）　δ　７．８６　（ｓ，１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．２，　５．８，　２．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２８　－　４．１９　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　４Ｈ），　３．２４　－　３．１７　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　－　１．８７　（ｍ，　４Ｈ）．

実施例２９：化合物Ｉ－１１の合成：

（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

【１１６５】

【化１８７】



【１１６６】

ステップ１：反応フラスコに、順次に化合物Ａ１（２２７ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）、化合物Ｉ－Ｂ１（１００ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（４４３．７ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、トルエン（５ｍＬ）、水（１ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）、ＲｕＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（２３．０７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ（１２．８７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を窒素ガスで保護し、１００℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）により精製して黄色固体Ｉ－１１－１（６５ｍｇ、収率：３２％）を得た。

【１１６７】

ステップ２：一口フラスコに、順次に化合物Ｉ－１１－１（５０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、メタノール（１０ｍＬ）、酢酸銅（２６１．６５ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（１２８．４１ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液

を２５℃で１２時間撹拌した。赤色固体が析出し、反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して黄色固体Ｉ－１１－２（１６ｍｇ、収率：３１．２％）を得た。

【１１６８】

ステップ３：反応フラスコに、順次に中間体Ｉ－１１－２（１５ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、メタノール（２ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（２ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。水を加えて溶解させ、凍結乾燥させて黄色固体化合物Ｉ－１１（１１ｍｇ、塩酸塩）を得た。

【１１６９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_4$）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，４．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ）．

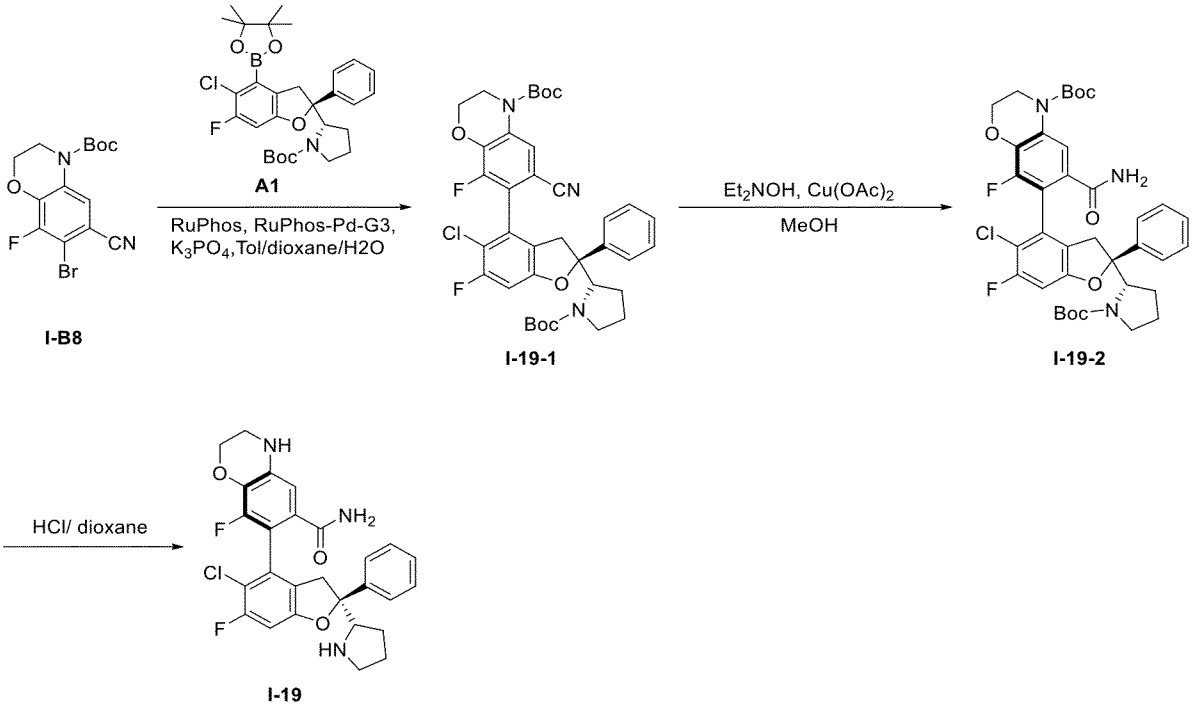
ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４９５．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

実施例３０：化合物Ｉ－１９の合成：

（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド

【１１７０】

【化１８８】



【１１７１】

ステップ１：反応フラスコに、順次に化合物Ａ１（１５２ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）、化合物Ｉ－Ｂ８（１００ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（３５６．５６ｍｇ、１．６５５ｍｍｏｌ）、トルエン（０．５ｍＬ）、水（０．２ｍＬ）、１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（３０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＮｉ－Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を窒素ガスで保護し、１００℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、反応溶液を減圧濃縮し

、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）により精製して黄色固体Ｉ－１９－１（１００ｍｇ、収率：５２％）を得た。

【１１７２】

ステップ２：一口フラスコに、順次に化合物Ｉ－１９－１（５０ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、メタノール（２０ｍＬ）、酢酸銅（２６１．６ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（１２８．４ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を２５℃で１２時間撹拌した。赤色固体が析出し、反応完了後、反応溶液を濾過し濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して黄色固体Ｉ－１９－２（２２ｍｇ、収率：１７．９５％）を得た。

【１１７３】

ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ７１２．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：反応フラスコに、順次に中間体Ｉ－１９－２（２０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、メタノール（２ｍＬ）及び塩酸の１，４－ジオキサン（２ｍＬ、４．０Ｍ）を加え、反応溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を減圧濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥させて黄色固体化合物Ｉ－１９（１５ｍｇ、塩酸塩）を得た。

【１１７４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_{4}$） δ ７．４７－７．４５（ｍ， ２Ｈ）， ７．３９－７．３６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３２－７．２８ （ｍ，１Ｈ）， ６．８５ （ｄ，Ｊ＝ １２Ｈｚ， １Ｈ）， ６．７４ （ｓ， １Ｈ） ， ４．１８ － ４．１６ （ｍ， ２Ｈ），４．１３－４．０９ （ｍ， １Ｈ）， ３．５７ － ３．５２ （ｍ， １Ｈ）， ３．４９－３．４５ （ｍ， １Ｈ）， ３．３５－３．３３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１３－３．０３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１３－２．０６ （ｍ， １Ｈ）， １．９３－１．７９ （ｍ， ３Ｈ）．

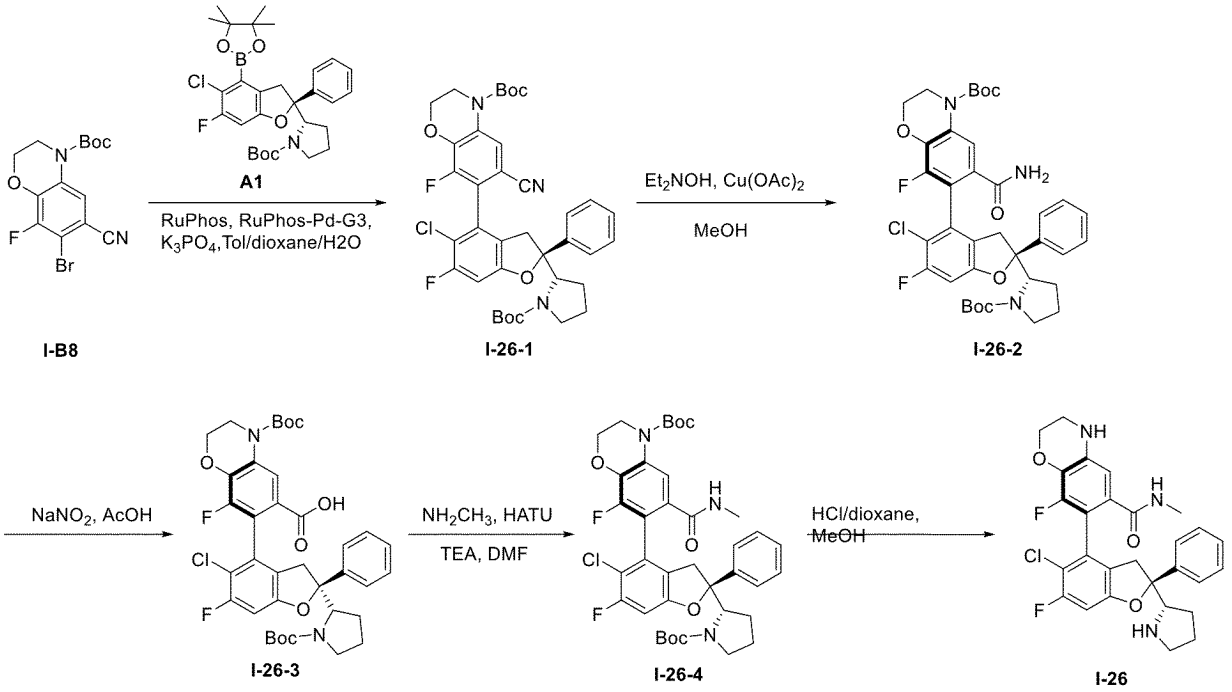
ＬＣ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５１２．９ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３１：化合物Ｉ－２６の合成：

（Ｓ）－７－（（２Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－Ｎ－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド

【１１７５】

【化１８９】



I-B8　I-26-1　I-26-2　I-26-3　I-26-4　I-26

【１１７６】

ステップ１：反応フラスコに、順次に化合物Ａ１（１５２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、化合物Ｉ－Ｂ８（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（３５６ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）、トルエン（５ｍＬ）、水（１ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）、ＲｕＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（２３．０７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ（１２．８７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を窒素ガスで保護し、１００℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣは反応の完了を示し、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）により精製して黄色固体Ｉ－２６－１（１００ｍｇ、収率：５３．３５％）を得た。

【１１７７】

ステップ２：一口フラスコに、順次に化合物Ｉ－２６－１（１９０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、メタノール（２０ｍＬ）、酢酸銅（１４９．１４ｍｇ、０．８２１ｍｍｏｌ）及びジエチルヒドロキシルアミン（４８７．９７ｍｇ、５．４７４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を２５℃で１２時間撹拌した。赤色固体が析出し、反応完了後、反応溶液を濾過し濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して黄色固体Ｉ－２６－２（３５ｍｇ、収率：１７．９５％）を得た。

【１１７８】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　７１２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：耐圧密閉チューブに、順次に化合物Ｉ－２６－２（１００ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）、酢酸（１０ｍＬ）及び亜硝酸ナトリウム（９６．８８ｍｇ、１．４０４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を６０℃で一晩撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。Ｉ－２６－３（７７．３ｍｇ、収率：８９．８％）を得、精製せずに、直接に次の反応に使用した。

【１１７９】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　７１３．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ４：一口フラスコに、順次に化合物Ｉ－２６－３（２７０ｍｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）、メチルアミンの塩酸塩（１７７．５ｍｇ、２．６５０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４３１．９ｍｇ、１．１３６ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１５ｍＬ）及びＴＥＡ（７６６．１９ｍｇ、７．５７２ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で４時間撹拌した。反応溶液に水を

加えて希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して黄色固体Ｉ－２６－４（１６０ｍｇ、収率：５８．１％）を得た。

【１１８０】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　７２６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ５：化合物Ｉ－１９の合成方法を参照し、化合物Ｉ－１９－２の代わりに化合物Ｉ－２６－４を使用し、更に反応させて化合物Ｉ－２６を得た。

【１１８１】

^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　７．５６　（ｓ，　２Ｈ），　７．４９　（ｓ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，Ｊ　＝　７．３Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９５　（ｄ，Ｊ　＝　９．２Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７７　（ｄ，Ｊ　＝　１．４Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．２５　－　４．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２　－　３．４５　（ｍ，　２Ｈ），　３．３６　（ｄｄ，Ｊ　＝　１１．３，　７．２Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２１　（ｄｄ，Ｊ　＝　１３．２，　７．２Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７５　（ｓ，　３Ｈ），　２．２２　－　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　（ｄｄｄ，Ｊ　＝　１９．３，　１３．１，　５．０Ｈｚ，　３Ｈ）．

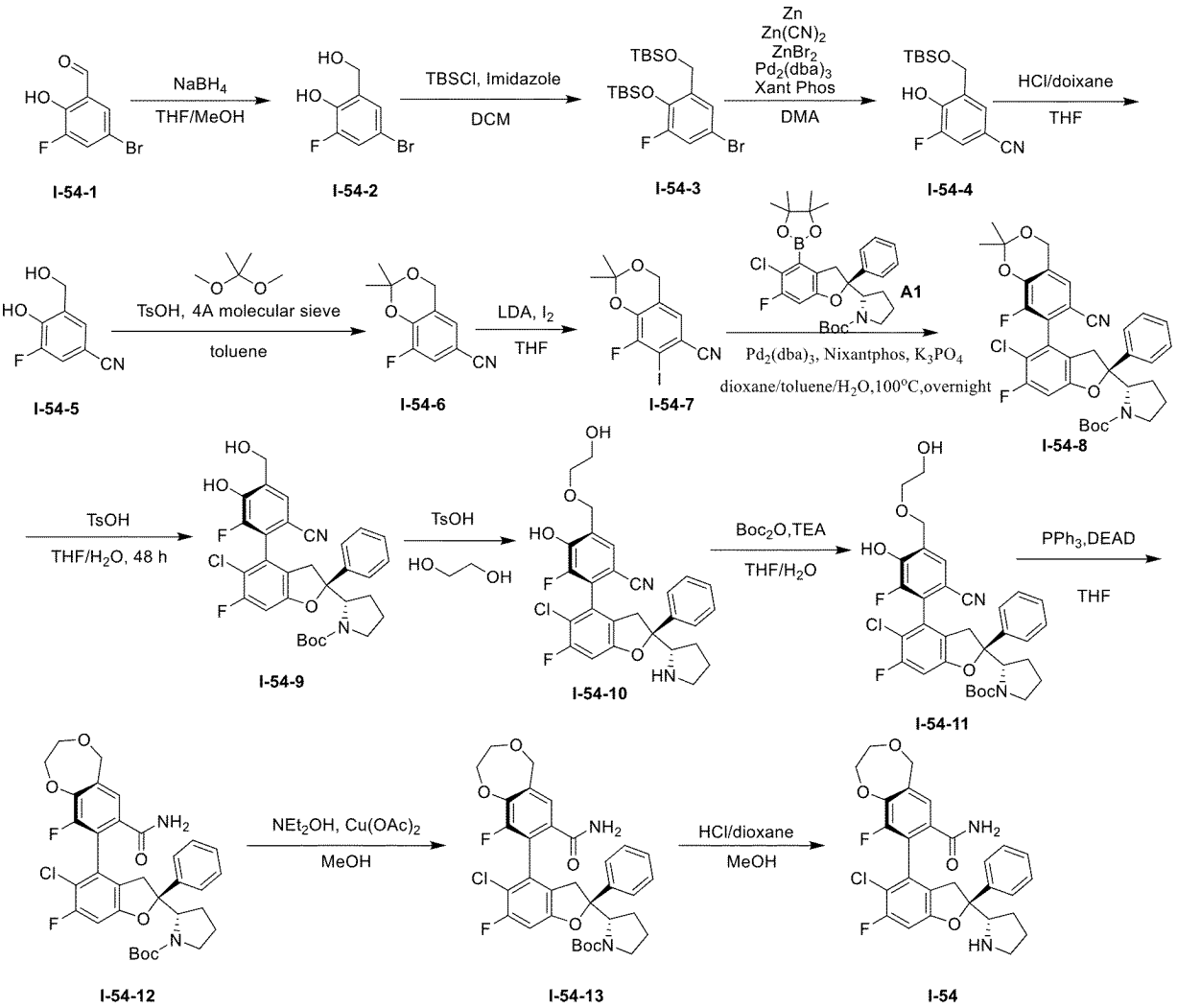
ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５２６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

実施例３２：化合物Ｉ－５４の合成：

（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２，３－トリヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジオキサ－７－カルボキサミド

【１１８２】

【化１９０】



【１１８３】

ステップ１：０℃でＩ－５４－１（４．０ｇ、１８．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）及びＭｅＯＨ（８ｍＬ）溶液にＮａＢＨ$_4$（０．８３ｇ、２１．９２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で０．５時間反応させた。ＴＬＣプレートで反応の完了を示した。反応溶液をスピン乾燥させ、１ＭのＨＣｌ溶液を加えて酸性化し、ＥＡで２回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製して白色固体Ｉ－５４－２（３．９ｇ、収率：９６．６％）を得た。

【１１８４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄｔ，Ｊ＝２．３，１．５，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ）．

ステップ２：Ｉ－５４－２（３．９ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解させ、ＴＢＳＣｌ（５．８５ｇ、３８．８２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（３ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で１．５時間反応させ、ＴＬＣプレートで反応の完了を示した。反応溶液を濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により精製して白色固体Ｉ－５４－３（７．７ｇ、収率：９７．１％）を得た。

【１１８５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．３０ － ７．２０（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝９．９，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．６１

（ｓ，２Ｈ），０．９２－０．８７（ｍ，９Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，９Ｈ），０．０８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，６Ｈ），０．０３－－０．０４（ｍ，６Ｈ）．

ステップ３：Ｉ－５４－３（７．７ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）及びシアン化亜鉛（４．０ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）及び水（７５ｍＬ）溶液にメタンスルホナト（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（０．８２ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加えた。窒素ガスで空気を３回置換した。７０℃に昇温させ１６時間反応させた。反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮して溶媒ＴＨＦを除去した。反応溶液を水（２００ｍＬ）で希釈し、次に、ジクロロメタン（３×１５０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製してオフホワイト固体Ｉ－５４－４（４．６ｇ、収率：９５．４％）を得た。

【１１８６】

ステップ４：室温でＩ－５４－４（４．６ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）溶液にＨＣｌ／ｄｉｏｘａｎｅ（８．２ｍＬ）を加えた。２分間反応させた。ヨード（１５．４ｇ、６０．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を滴加した。ＴＬＣプレートは反応の完了を示した。反応溶液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により精製して白色固体Ｉ－５４－５（２．７ｇ、収率：９８．８％）を得た。

【１１８７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．８９（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝２．１，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，１Ｈ）．

ステップ５：Ｉ－５４－５（２．７ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍＬ）溶液を炭酸カリウム（１３．１ｇ、９４．５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（７０ｍＬ）溶液に加え、２，２－ジメトキシプロパン（８ｍＬ、６４．６ｍｍｏｌ）、ＴｓＯＨ．H_2O（０．４６ｇ、２．４ｍｍｏｌ）、及び４Ａモレキュラーシーブ（０．５ｇ）を加えた。１１０℃に加熱させて１８時間反応させた。濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により精製して白色固体Ｉ－５４－６（２．１ｇ、収率：６２．７％）を得た。

【１１８８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．３０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），１．６１（ｓ，６Ｈ）．

ステップ６：－６５℃で、窒素ガスの保護下でＩ－５４－６（１ｇ、４．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にＬＤＡ（２．０ｍｏｌ／Ｌ ｉｎ ＴＨＦ／Ｈｅｘａｎｅ、５．３ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）を滴加した。－６５℃で３０分間反応させた。ヨウ素（１．４７ｇ、５．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を滴下した。－６５℃で３０分間反応させた。反応溶液を氷飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により精製して黄色固体Ｉ－５４－７（８００ｍｇ、収率：４９．７％）を得た。

【１１８９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｓ，６Ｈ）．

ステップ７：反応フラスコに、順次に中間体Ｉ－５４－７（７８０ｍｇ、２．３４ｍｍ

ｏｌ）、中間体Ａ１（１．５ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（２．９９ｇ、１４．０１ｍｍｏｌ）、トルエン（７ｍＬ）、ジオキサン（７ｍＬ）、水（３ｍＬ）、$Pd_2(dba)_3$（１９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２３０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を１００℃で窒素ガスの保護下で１２時間撹拌した。反応溶液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）により精製して中間体Ｉ－５４－８（２６０ｍｇ、収率：１７．８％）を得た。

【１１９０】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６２３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ８：反応フラスコに、順次に中間体Ｉ－５４－８（２６０ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２．６ｍＬ）、水（１．２ｍＬ）及びＴｓＯＨ．H_2O（１９８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で１２時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して白色固体Ｉ－５４－９（１５７ｍｇ、収率：６４．５％）を得た。

【１１９１】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５８１　［Ｍ－Ｈ］$^-$．

ステップ９：反応フラスコに、順次に中間体Ｉ－５４－９（７０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、エチレングリコール（１．５ｍＬ）及びＴｓＯＨ．H_2O（４６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を１００℃で１２時間撹拌した。反応完了後、水及び酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を減圧濃縮した。Ｉ－５４－１０（６０ｍｇ、粗生成物）を得た。

【１１９２】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５２７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　．

ステップ１０：反応フラスコに、順次に中間体Ｉ－５４－１０（６０ｍｇ、粗生成物）、ＴＨＦ（１ｍＬ）、Boc_2O（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で０．５時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して白色固体Ｉ－５４－１１（６５ｍｇ、収率：９１％）を得た。

【１１９３】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６２５　［Ｍ－Ｈ］$^-$．

ステップ１１：反応フラスコに、順次に中間体Ｉ－５４－１１（６５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１．５ｍＬ）、トリフェニルホスフィン（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＤＥＡＤ（２７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を室温で０．５時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を濾過して濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）により精製して白色固体Ｉ－５４－１２（４０ｍｇ、収率：６３．３％）を得た。

【１１９４】

ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６０９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ１２：化合物１の合成方法を参照し、中間体１－１の代わりに中間体Ｉ－５４－１２を使用し、更に反応させて中間体Ｉ－５４－１３を得た。

【１１９５】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　６２７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ステップ１３：化合物１の合成方法を参照し、中間体１－２の代わりに中間体Ｉ－５４－１３を使用し、更に反応させて化合物Ｉ－５４を得た。

【１１９６】

ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５２７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　７．５８　－　７．５２

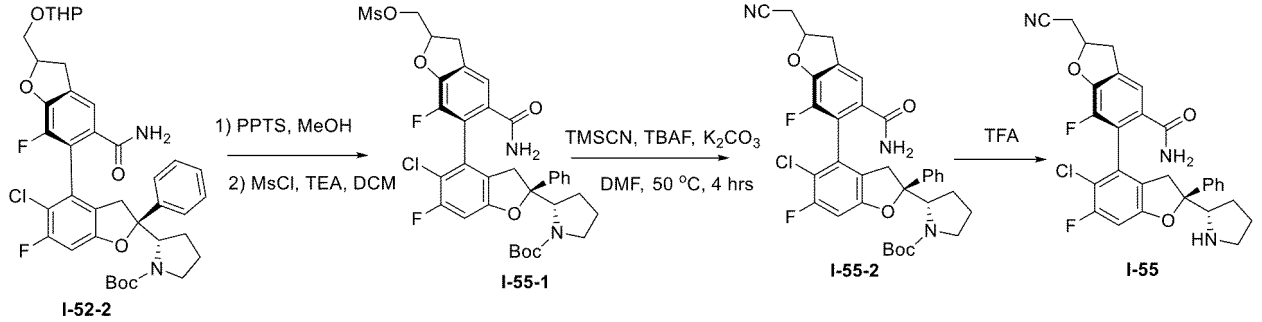
（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，３Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８９（ｍ，３Ｈ）．

実施例３３：化合物Ｉ－５５の合成

（２Ｓ）－５－クロロ－２’－（シアノメチル）－６，７’－ジフルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロ－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド

【１１９７】

【化１９１】



【１１９８】

ステップ１：中間体Ｉ－５２－２（１６０ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）をメタノール（５ｍＬ）に溶解させ、室温で、ＰＰＴＳ（５．６５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で６時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して、粗生成物（１６０ｍｇ）を得た。粗生成物、ＭＳＣｌ（８２．２ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７２．６２ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を室温で３時間撹拌した。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝１／４）により精製して中間体Ｉ－５５－１（１２０ｍｇ、収率：７０％）を得た。

【１１９９】

ステップ２：Ｉ－５５－１（６５ｍｇ、９２．１８μｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解させ、K_2CO_3（２５．４４ｍｇ、１８４．３５μｍｏｌ）、ＴＭＳＣＮ（１３．７２ｍｇ、１３８．２７μｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（１Ｍ、９２．１８μＬ）を加え、５０℃で４時間反応させた。ＬＣ－ＭＳは反応の完了を示し、反応溶液をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－ＰＡＣＫ　ＯＤＳ－Ａ、２５０×２０ｍｍｌ．Ｄ．Ｓ－５ｕｍ、１２ｎｍ　ＡＡ１２Ｓ０５－２５２０ＷＴ、Ｓｅｒ．Ｎｏ．１１４ＺＢ０００８３）（ＦＡ）で調製し、凍結乾燥させた。標的生成物Ｉ－５５－２（９ｍｇ、収率：１３．８１％）を得、白色固体であった。

【１２００】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ３：Ｉ－５５－２（１１．９３ｍｇ、１８．７６μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（０．２５ｍＬ）を加え、室温で３０℃で２時間反応させた。ＬＣ－ＭＳは標的生成物があることを示し、Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－ＰＡＣＫ　ＯＤＳ－Ａ、２５０×２０ｍｍｌ．Ｄ．Ｓ－５ｕｍ、１２ｎｍ　ＡＡ１２Ｓ０５－２５２０ＷＴ、Ｓｅｒ．Ｎｏ．１１４ＺＢ０００８３）（ＦＡ）にで調製して標的生成物Ｉ－５５（５．７４ｍｇ、収率：５２．０６％）を得、黄色固体であった。

【１２０１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）δ　７．６４（ｄ，

Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， ２Ｈ），７．４４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．０７ － ６．９３ （ｍ，２Ｈ），６．４３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １６．０，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．１８ （ｔ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５ （ｄ，Ｊ ＝ １７．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．４６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．７，１．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．３４ － ３．２９ （ｍ，１Ｈ），３．１２ （ｍ，３Ｈ），２．９９ （ｓ，１Ｈ），２．１８ （ｍ，１Ｈ），２．０８ － １．８５ （ｍ，４Ｈ）．

ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ５３６．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

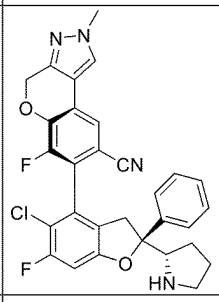
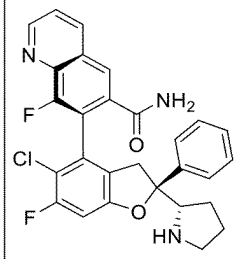
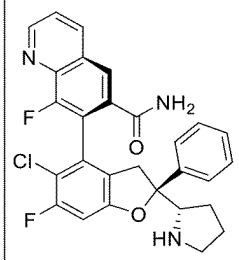
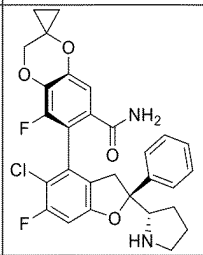
下記の化合物は、対応する中間体Ａ及び中間体Ｂ又は中間体Ｉ－Ｂを使用し、上記の方法又は改良された方法を使用して合成した。Ｎ－Ｂｏｃ保護基を最終生成物から除去する必要がある場合、任意選択で下記の条件を使用して除去することができる：１）４ＮのＨＣｌ／１，４－ジオキサン／メタノール（１／１）溶液を使用し、室温又は反応の完了まで加熱しながら撹拌し、反応溶液を濃縮した後分取ＨＰＬＣにより分離して標的生成物を得た；２）トリフルオロ酢酸／ジクロロメタン（１／１０）溶液を使用し、室温で反応の完了まで反応させ、反応溶液を濃縮した後分取ＨＰＬＣにより分離して標的生成物を得た。Ｎ－Ｔｓ保護基を最終生成物から除去する必要がある場合、２Ｎの水酸化ナトリウム／エタノール（１／１）溶液を使用し、室温又は反応の完了まで加熱しながら撹拌し、有機溶媒を抽出し、有機相を乾燥させた後濃縮し、次に、分取ＨＰＬＣにより分離して標的生成物を得た。Ｏ－ＴＢＳ保護基を最終生成物から除去する必要がある場合、４ＮのＨＣｌ／１，４－ジオキサン／メタノール（１／１）溶液を使用し、室温又は反応の完了まで加熱しながら撹拌し、反応溶液を濃縮した後分取ＨＰＬＣにより分離して標的生成物を得た。Ｎ－ＳＥＭ保護基を最終生成物から除去する必要がある場合、４ＮのＨＣｌ／１，４－ジオキサン／メタノール（１／１）溶液を使用し、室温又は反応の完了まで加熱しながら撹拌し、反応溶液濃縮した後分取ＨＰＬＣにより分離して標的生成物を得た。

【１２０２】

下記化合物は遊離化合物、又は薬学的に許容される塩である。

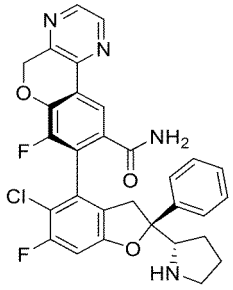
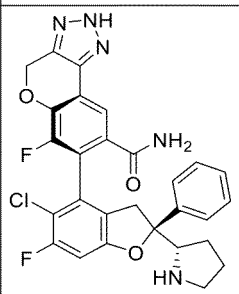
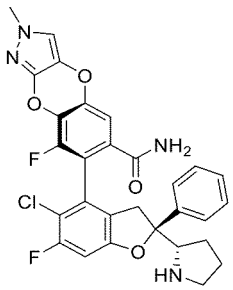
【１２０３】

【表４－１】

化合物番号	開始中間体	構造式	日本語名称	データの分析
2	A1 B2		（S）－7－（（S）－5－クロロ－6－フルオロ－2－フェニル－2－（（S）－ピロリジン－2－イル）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－4－イル）－6－フルオロ－2－メチル－2，4－ジヒドロクロメノ［3，4－c］ピラゾール－8－カルボニトリル	LCMS：m／z　545．2　［M+H］+．
4	A1 B3		（S）－7－（（S）－5－クロロ－6－フルオロ－2－フェニル－2－（（S）－ピロリジン－2－イル）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－4－イル）－8－フルオロキノリン－6－カルボキサミド	1H NMR（400 MHz，メタノール－d4）δ 9．25（s，1H），9．14（d，J＝8．1 Hz，1H），8．45（s，1H），8．14（dd，J＝8．1，4．7 Hz，1H），7．47（ddd，J＝28．6，23．8，7．4 Hz，5H），7．13（d，J＝9．1 Hz，1H），4．34－4．23（m，1H），3．70－3．61（m，1H），3．35（s，1H），3．23（t，J＝17．3 Hz，2H），2．30（d，J＝7．3 Hz，1H），2．13－1．92（m，3H）． LC－MS：m／z＝506［M+H］+．
4’	A1 B3		（R）－7－（（S）－5－クロロ－6－フルオロ－2－フェニル－2－（（S）－ピロリジン－2－イル）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－4－イル）－8－フルオロキノリン－6－カルボキサミド	1H NMR（400 MHz，メタノール－d4）δ 9．28（s，1H），8．97（d，J＝8．4 Hz，1H），8．32（s，1H），8．06（s，1H），7．60－7．34（m，5H），7．10（d，J＝9．2 Hz，1H），4．29（s，1H），3．63－3．57（m，2H），3．40（d，J＝17．6 Hz，1H），3．22（dd，J＝15．5，9．5 Hz，1H），2．33（s，1H），2．19－2．02（m，2H），1．92（d，J＝8．7 Hz，1H）． LC－MS：m／z＝506［M+H］+．
5	A1 B4		（S）－6－（（S）－5－クロロ－6－フルオロ－2－フェニル－2－（（S）－ピロリジン－2－イル）－2，3－ジヒドロベンゾフラン－4－イル）－5－フルオロ－3H－スピロ［ベンゾ［b］［1，4］ジオキシン－2，1’－シクロプロパン］－7－カルボキサミド	LC－MS：m／z　539．2　［M+H］+．

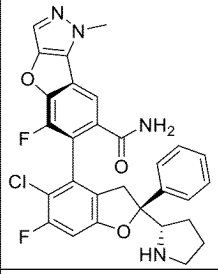
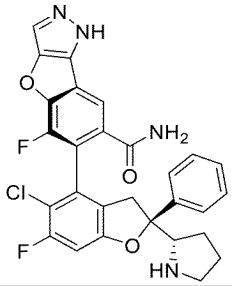
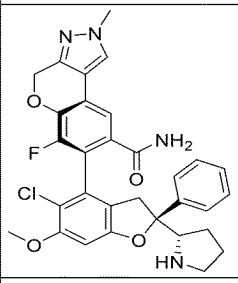
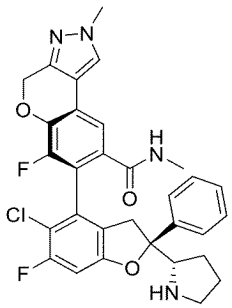
【１２０４】

【表４－２】

6	A1 B5		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－５Ｈ－クロメノ［３，４－ｂ］ピラジン－９－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．７，　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５３　（ｓ，　２Ｈ），　４．３１　－　４．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．６７　－　３．５６　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１２　－　１．９３　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
7	A1 B6		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｄ］［１，２，３］トリアゾール－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３９　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　６．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６２　（ｓ，　２Ｈ），　４．００　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．３，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．０８－３．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９－２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５－１．８２　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
8	A1 B7		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－ベンゾ［５，６］［１，４］ジオキシノ［２，３－ｃ］ピラゾール－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５８　－　７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２４　－　４．１８　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　（ｓ，　３Ｈ），　３．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　１５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２４　－　３．１７　（ｍ，　２Ｈ），　２．２６　－　２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．９６　－　１．８７　（ｍ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６５．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

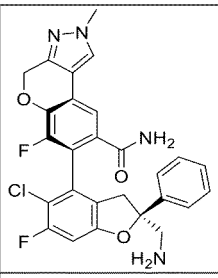
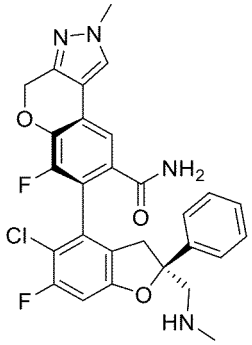
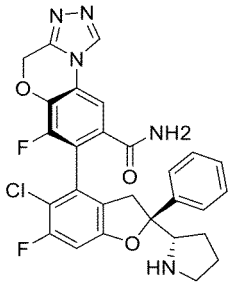
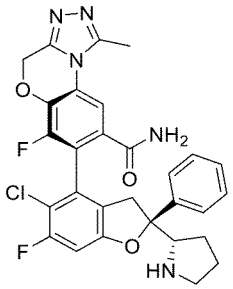
【１２０５】

【表４－３】

１１	Ａ１ Ｂ１０		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾフロ［３，２－ｃ］ピラゾール－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
１２	Ａ１ Ｂ１２		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－フルオロ－２Ｈ－ベンゾフロ［３，２－ｃ］ピラゾール－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
３８	Ａ６ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メトキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７５．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
３９	Ａ１ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－Ｎ，２－ジメチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）　δ　８．５２　（ｓ，１Ｈ），　８．００　（ｓ，　１Ｈ），７．５８　－　７．５１　（ｍ，　３Ｈ），７．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，２Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．０，　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９５　（ｓ，　３Ｈ），　３．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．４，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２８　－　３．０５　（ｍ，　３Ｈ），　２．７８　（ｓ，３Ｈ），　２．１９－２．０７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　－　１．８５　（ｍ，３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

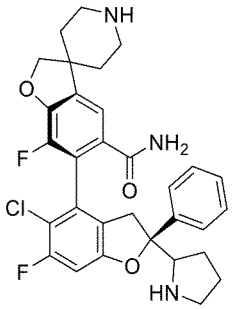
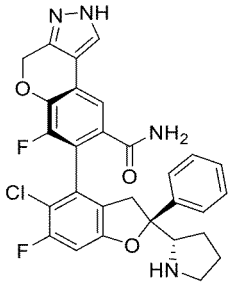
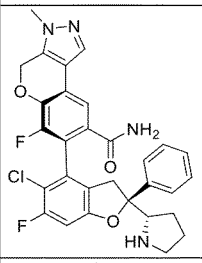
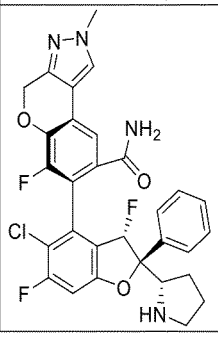
【１２０６】

【表４－４】

４０	Ａ５ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－２－（アミノメチル）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
４１	Ａ１１ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５１－７．３８　（ｍ，５Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｓ，　３Ｈ），　３．５９－３．５１　（ｍ，　３Ｈ）　，　３．１９－３．１５　（ｍ，　１Ｈ）　，２．６９　（ｓ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
４２	Ａ１ Ｂ５５		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－　ｄ$_{4}$）　δ　９．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．２５　（ｍ，　５Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７０　（ｓ，　２Ｈ），　４．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７２　－　３．５９　（ｍ，　２Ｈ），　３．２６　－　３．１１　（ｍ，　２Ｈ），　２．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　１１．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９５　（ｓ，　１Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５５０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
４３	Ａ１ Ｂ５６		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－１－メチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－　ｄ$_{4}$）　δ　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．３７　（ｍ，５Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６３　（ｓ，２Ｈ），　４．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６５　（ｄ，Ｊ　＝　２３．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　１４．２　Ｈｚ，１Ｈ），　３．１３　（ｓ，　３Ｈ），２．２７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．６，７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１３　－１．９４　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

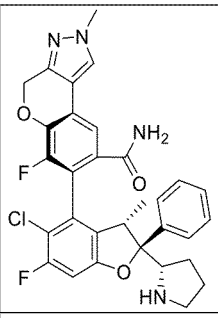
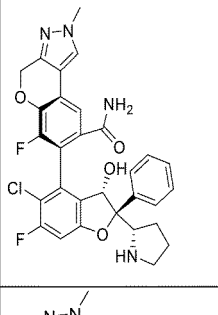
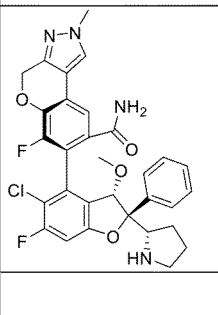
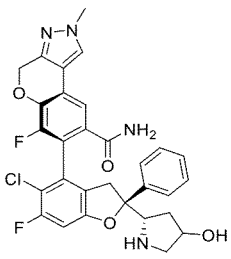
【１２０７】

【表４－５】

４４	Ａ１ Ｂ９		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－２Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－３，４’－ピペリジン］－５－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．５６　－　７．４５　（ｍ，　５Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７５　（ｓ，　２Ｈ），　４．２３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６０　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　－　３．４８　（ｍ，　３Ｈ），　３．２３　－　３．１０　（ｍ，　４Ｈ），　２．３４　－　１．９７　（ｍ，　８Ｈ）．　ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
４６	Ａ１ Ｂ５４		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，Ｊ　＝　１．３Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，Ｊ　＝　７．３Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，Ｊ　＝　１４．８，　７．０Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　（ｔ，Ｊ　＝　７．２Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．７，　３．０Ｈｚ，　２Ｈ），　６．６３　（ｄ，Ｊ　＝　８．４Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４４　（ｓ，　２Ｈ），　４．２６　－　４．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．６１　（ｄ，Ｊ　＝　１５．９Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２０　（ｄ，Ｊ　＝　１４．８Ｈｚ，　３Ｈ），　２．２３　（ｄ，Ｊ　＝　１２．３Ｈｚ，　２Ｈ），　２．０２　（ｄｄ，Ｊ　＝　２０．５，　１２．９Ｈｚ，　４Ｈ）．　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　＝　５４９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
４７	Ａ１ Ｂ５３		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチル－３，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６３．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
５１	Ａ２５ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－３，６－ジフルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

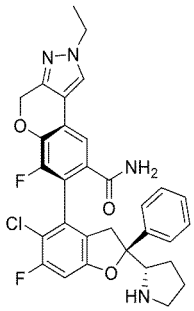
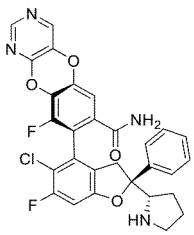
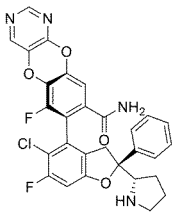
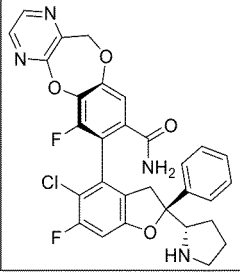
【１２０８】

【表４－６】

５２	Ａ１６ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
５３	Ａ１７ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
５４	Ａ１５ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
５５	Ａ２０ Ｂ２		（７Ｓ）－７－（（２Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－イル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　８．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３６　（ｍ，　５Ｈ），７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，１Ｈ），　５．３７　（ｓ，　２Ｈ），４．４５　（ｓ，　１Ｈ），４．２５　－４．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　－　３．６５（ｍ，　１Ｈ），　３．３４－　３．３０（ｍ，　２Ｈ），　３．３０　－　３．２７（ｍ，　１Ｈ），　２．０７　－　２．０４（ｍ，　１Ｈ），　１．３５　－　１．２６（ｍ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

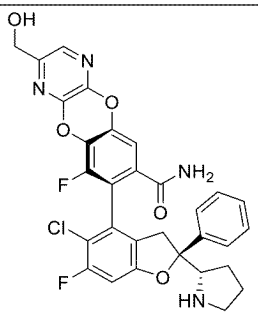
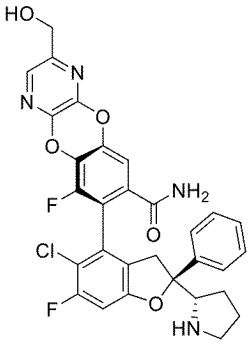
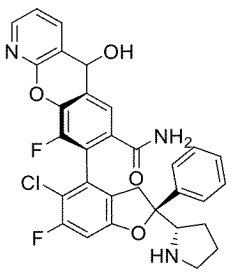
【１２０９】

【表４－７】

６２	Ａ１ Ｂ３９		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－エチル－６－フルオロ－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）　δ　７．９８　（ｓ，１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．５４　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４４　－　７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　６．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．５９　（ｓ，　２Ｈ），　４．２１　（ｄｑ，　Ｊ　＝　２２．４，　７．４　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．６８　－　３．５５　（ｍ，　１Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１９　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１８．６，　１５．３，　４．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２９　－　２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　１．８８　（ｍ，　３Ｈ），　１．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
６６	Ａ２３	  （１：１混合物）	（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－カルボキサミド （Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５４　（ｓ，　１Ｈ），　８．４８　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．２１　－　３．０２　（ｍ，　４Ｈ），　２．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．３，　１０．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．７，　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
９９	Ａ１ Ｂ７１		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－１１Ｈ－ベンゾ［２，３］［１，４］ジオキサ［５，６－ｂ］ピラジン－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

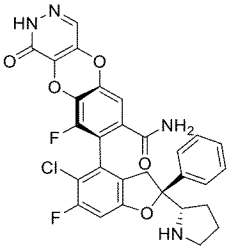
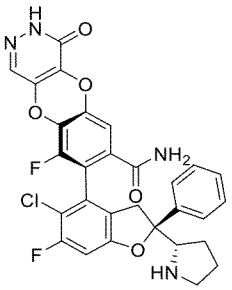
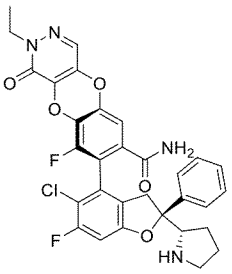
【１２１０】

【表４－８】

１０１	Ａ２３ Ｃ２		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．９７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．３５　（ｍ，５Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５７　（ｓ，　２Ｈ），　４．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３４　（ｓ，　１Ｈ），　３．２４　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　－　１．９９　（ｍ，　２Ｈ），　１．９２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．７，　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１０２	Ａ２３ Ｃ２		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｂ］ピラジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．３８　（ｍ，　５Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．２，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２４　－　３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１　－　２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．５，　５．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９６　－　１．８８　（ｍ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１０４	Ａ１ Ｂ７０		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－５－ヒドロキシ－５Ｈ－ベンゾ［２，３－ｂ］ピリジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　１５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．３７　（ｍ，　５Ｈ），　７．２２　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　５．９４　－　５．８４　（ｍ，　１Ｈ），　３．６８　－　３．６５　（ｍ，　１Ｈ），　３．３０　－　３．２７　（ｍ，　４Ｈ），　２．１０　－　１．９０　（ｍ，　４Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

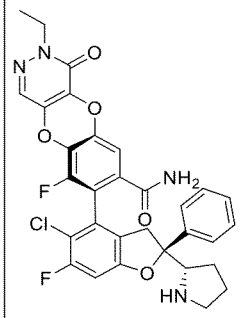
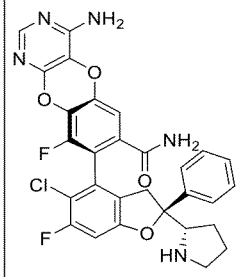
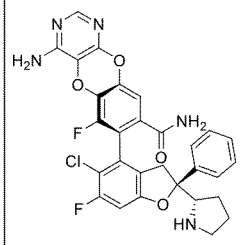
【１２１１】

【表４－９】

１０７	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．３１　（ｓ，　１Ｈ），　９．１４　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，３Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　－　７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄ，Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．４　Ｈｚ，１Ｈ），　３．１６　（ｓ，　１Ｈ），３．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，２Ｈ），　２．１８　（ｓ，　１Ｈ），１．９１　－　１．８２　（ｍ，　２Ｈ），１．７５　－　１．７０　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
１０８	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１３．３１　（ｓ，　１Ｈ），　９．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，３Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３８　（ｔ，Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄ，Ｊ　＝　１７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　４０．９　Ｈｚ，３Ｈ），　２．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９２　－　１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．７１　（ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
１０９	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－エチル－９－フルオロ－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９７　（ｓ，１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６　（ｔ，Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２９　（ｓ，　１Ｈ），　４．１０　－　４．０１　（ｍ，　２Ｈ），３．５６　（ｓ，　１Ｈ），　３．５０　（ｓ，　３Ｈ），　３．１６　（ｓ，　１Ｈ），　３．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．１８　（ｓ，１Ｈ），　１．８５　（ｓ，　２Ｈ），１．６８　（ｓ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

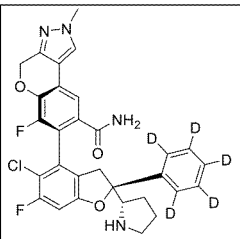
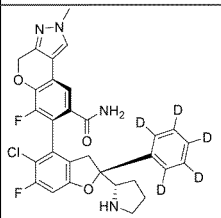
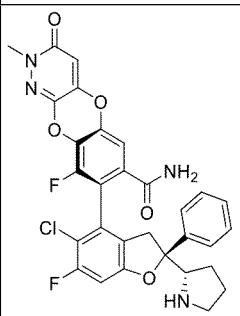
【１２１２】

【表４－１０】

１１０	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－エチル－９－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．０３　（ｓ，　１Ｈ），８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄ，Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３１（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　４．０７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．２Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４１　（ｓ，　３Ｈ），　３．１６　（ｓ，　１Ｈ），　３．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８７　（ｄｄ，　Ｊ＝　１８．１，　９．９　Ｈｚ，　２Ｈ），１．７５　－　１．６７　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１１３	Ａ２３		（Ｓ）－４－アミノ－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．０１　（ｓ，　１Ｈ），８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　２０．３，　７．５　Ｈｚ，　４Ｈ），　７．４２－　７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２８（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，１Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　４．３１　（ｓ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄ，Ｊ　＝　１７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２０　－　２．９７　（ｍ，　３Ｈ），　２．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９５　－　１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．７８　－　１．６８　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１１４	Ａ２３		（Ｓ）－４－アミノ－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．２７　－　８．２２（ｍ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．３３（ｍ，　５Ｈ），　７．２６　（ｄ，　Ｊ　＝８．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２３　－７．１８　（ｍ，　１Ｈ），　６．８３（ｓ，　１Ｈ），　６．７０　－　６．６５（ｍ，　１Ｈ），　６．６３　（ｓ，　１Ｈ），　３．８１　（ｓ，　１Ｈ），　３．５１　（ｓ，　２Ｈ），　２．９３　（ｓ，　２Ｈ），　１．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５Ｈｚ，　４Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

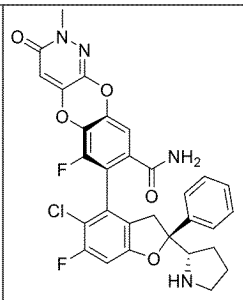
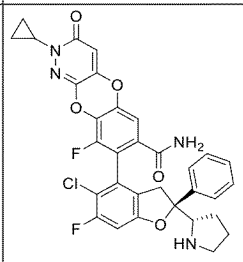
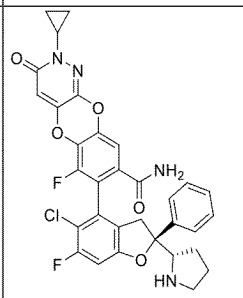
【１２１３】

【表４－１１】

１１６	Ａ２４ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（フェニル－ｄ５）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，１Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３４　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．６１－３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１７－３．０７　（ｍ，　２Ｈ），　３．０４－２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５－１．７０　（ｍ，　４Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６８．３０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１１７	Ａ２４ Ｂ２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（フェニル－ｄ５）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－２－メチル－２，４－ジヒドロクロメノ［３，４－ｃ］ピラゾール－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ４）　δ　７．９８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，２Ｈ），　４．００－３．９４　（ｍ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．４４　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１６－２．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．１１－１．６６　（ｍ，　４Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６８．４０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１２２（又は１２３）	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－メチル－３－オキソ－２，３－トリヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５８　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６２　（ｓ，　４Ｈ），　３．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２３　－　３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｑ，　Ｊ　＝　７．０，　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．９，　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

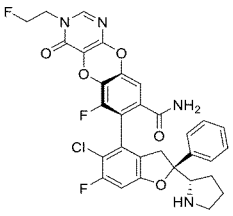
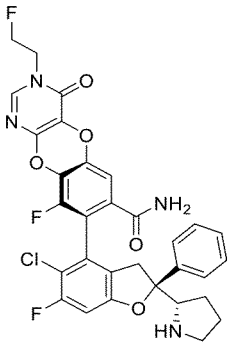
【１２１４】

【表４－１２】

１２３（又は１２２）	Ａ２３		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－１－メチル－３－オキソ－２，３－トリヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５８　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．５１　－　７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　－　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５６　（ｓ，　１Ｈ），　４．２６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６０　（ｓ，　４Ｈ），　３．３６　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２３　－　３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１　－　２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．３，　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９６　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１２８	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－シクロプロピル－９－フルオロ－３－オキソ－２，３－ヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５７　－　７．３８　（ｍ，　５Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５６　（ｓ，　１Ｈ），　４．３２　－　４．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　３．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２３　－　３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．６，　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．６，　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．０８　－　０．９６　（ｍ，　４Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１２９	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－シクロプロピル－９－フルオロ－３－オキソ－２，３－ヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｃ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５８　－　７．３７　（ｍ，　５Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５５　（ｓ，　１Ｈ），　４．２６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８７　（ｔｔ，　Ｊ　＝　７．６，　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．２，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３７　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２４　－　３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１４．１，　７．０，　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９５　－　１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．０５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．０，　２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．００　－　０．９２　（ｍ，　２Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

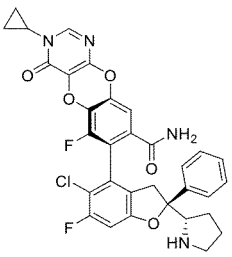
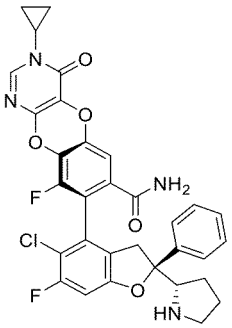
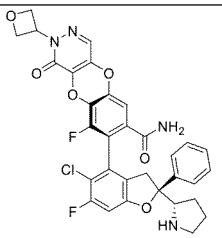
【１２１５】

【表４－１３】

１３７	Ａ２３		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－３－（２－フルオロエチル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．１６　（ｓ，　１Ｈ），８．２９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２３（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５２（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），７．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，２Ｈ），　７．４１　－　７．３６　（ｍ，１Ｈ），　７．３３　（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　３．９Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６７　（ｓ，　２Ｈ），　４．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　３．５Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．０Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１５　（ｓ，　２Ｈ），　３．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．３Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１７　（ｓ，　１Ｈ），　１．８６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１８．７，　１０．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７６　－　１．６９　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
１３８	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－３－（２－フルオロエチル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．５０　（ｓ，　１Ｈ），８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　３Ｈ），７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，２Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｓ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７１　（ｓ，　１Ｈ），　４．６０　（ｓ，　１Ｈ），　４．２９　（ｓ，　２Ｈ），　４．２２　（ｓ，　１Ｈ），　３．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．０Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１２　（ｓ，　２Ｈ），　３．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．２Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１５　（ｓ，　１Ｈ），　１．９２　－　１．７７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０Ｈｚ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

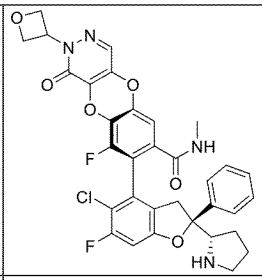
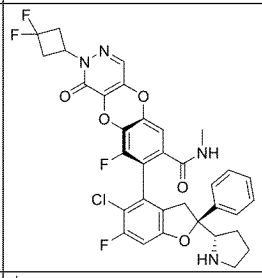
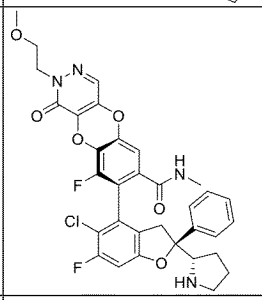
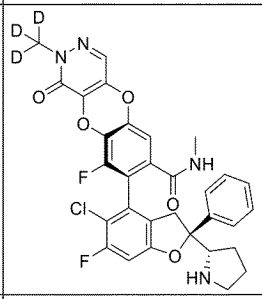
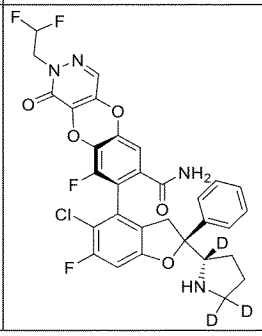
【１２１６】

【表４－１４】

１３９	Ａ２３		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－シクロプロピル－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－８－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．１４　（ｓ，　１Ｈ），８．３１　（ｓ，　１Ｈ），　８．２６（ｓ，　１Ｈ），　７．９５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　（ｔｔ，　Ｊ　＝　２０．７，　１４．８　Ｈｚ，　６Ｈ），　７．３０（ｄ，　Ｊ　＝　１７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，１Ｈ），　４．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　３．３Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３０　（ｓ，　１Ｈ），　３．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　３２．３Ｈｚ，　４Ｈ），　２．１８　（ｓ，　１Ｈ），　１．８６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１７．９，　１０．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７３（ｄ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），０．８７　－　０．７８　（ｍ，　４Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１４０	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－３－シクロプロピル－９－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．０７　（ｓ，　１Ｈ），８．３３　（ｓ，　１Ｈ），　８．１９（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　－７．３４　（ｍ，　６Ｈ），　７．２７（ｓ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄ，　Ｊ　＝９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２８　（ｓ，１Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２０　（ｓ，　２Ｈ），　３．１１　－　３．０６　（ｍ，　２Ｈ），　２．１８　（ｓ，　２Ｈ），　１．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７４　（ｓ，　１Ｈ），　１．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　３．９Ｈｚ，　２Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１４５	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－）－９－フルオロ－２－（オキセタン－３－イル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．０１－７．９３　（ｍ，１Ｈ），　７．５７　－　７．５０　（ｍ，２Ｈ），　７．４８　－　７．３３　（ｍ，３Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９９　－４．８９　（ｍ，　２Ｈ），　４．８５　－４．７９　（ｍ，　１Ｈ），　４．２６（ｔ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），３．９６　－　３．８１　（ｍ，　２Ｈ），３．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．６　Ｈｚ，１Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．１２（ｍ，　２Ｈ），　２．２６　（ｄ，　Ｊ　＝８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０５　（ｑ，Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９５－　１．８４　（ｍ，　１Ｈ）．ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

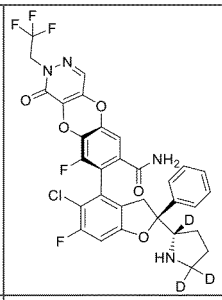
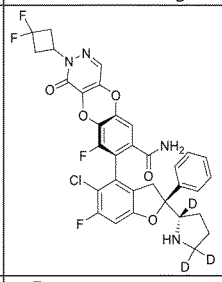
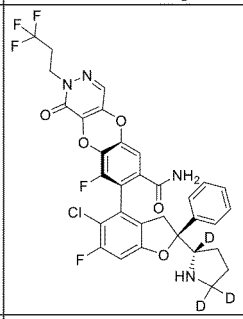
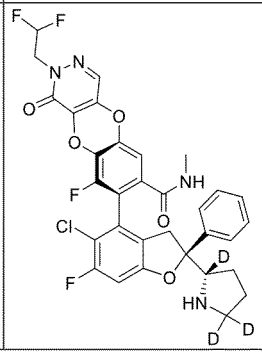
【１２１７】

【表４－１５】

１４６	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－２－（オキセタン－３－イル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１４８	Ａ２８		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１５０	Ａ２８		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１５１	Ａ２３		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－２－（メチル－ｄ３）－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
１５２	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（２，２－ジフルオロエチル）－９－フルオロ－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４６　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

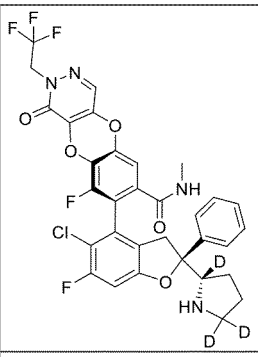
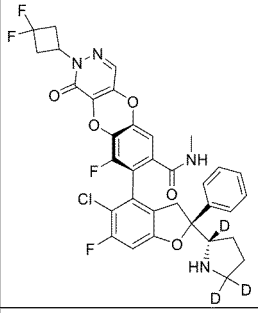
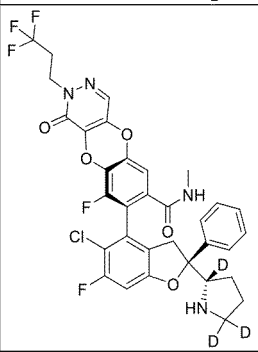
【１２１８】

【表４－１６】

１５３	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$.
１５４	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－９－フルオロ－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$.
１５５	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－１－オキソ－２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，２－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$.
１５６	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（２，２－ジフルオロエチル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

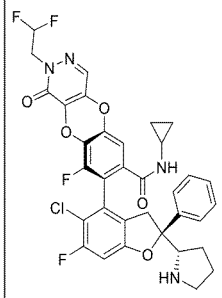
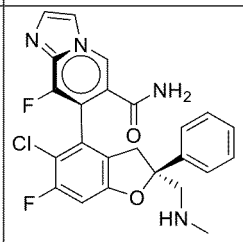
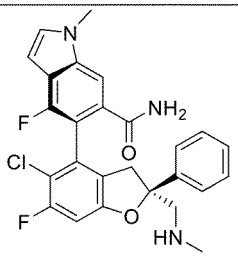
【１２１９】

【表４－１７】

１５７	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
１５８	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２－ジヒドロベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
１５９	Ａ２７		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，２－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

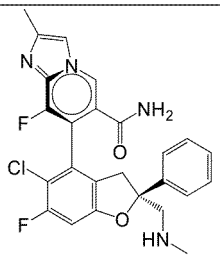
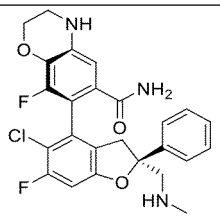
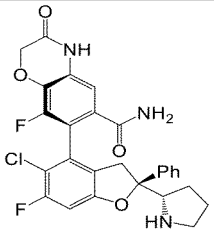
【１２２０】

【表４－１８】

１６０	Ａ２８		（Ｓ）－８－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－２，５，５－ｄ３）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－Ｎ－メチル－１－オキソ－２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，２－ジヒドロキシベンゾ［５，６］［１，４］ジオキソ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．８０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．００　－　６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　６．１３　（ｔｔ，　Ｊ　＝　５５．６，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４１　（ｔｄ，　Ｊ　＝　１３．７，　４．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２１　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３１　－　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　３．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５６　（ｔｔ，　Ｊ　＝　７．５，　３．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．１，　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．８，　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．８９　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　０．６８　－　０．５７　（ｍ，　２Ｈ），　０．４６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．５，　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　０．３０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１０．７，　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１	Ａ１１　Ｉ－Ｂ１		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－（５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　８．２６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．８，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．３９　（ｍ，　５Ｈ），　７．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６８　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．４，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３０　－　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－２	Ａ１１　Ｉ－Ｂ３		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５９　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　３．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　－　７．３１　（ｍ，　６Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　３．６６　－　３．４８　（ｍ，　６Ｈ），　３．９８　－　２．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．４　Ｈｚ，　１Ｈ）．　ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４８２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

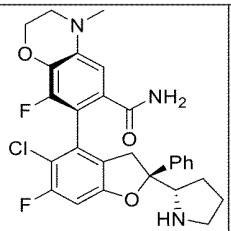
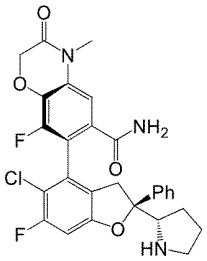
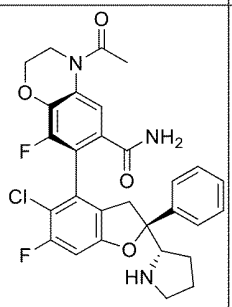
【１２２１】

【表４－１９】

Ｉ－１６	Ａ１１ Ｉ－Ｂ５		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ　８．７３　（ｓ，　１Ｈ），　７．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　－　７．３５（ｍ，　６Ｈ），　７．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４９（ｓ，　１Ｈ），　３．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３５（ｓ，　１Ｈ），　３．２０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．１，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ），　２．４５（ｔ，　Ｊ　＝　３．２　Ｈｚ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１７	Ａ１１ Ｉ－Ｂ８		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．４５　－　７．４０（ｍ，　２Ｈ），　７．３９　－　７．３２（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．２６（ｍ，　１Ｈ），　６．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３２　－　４．２１　（ｍ，　２Ｈ），　３．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５０　（ｓ，　１Ｈ），　３．４５－３．４４　（ｍ，　２Ｈ），　３．２７　－　３．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．５４　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－２３	Ａ１ Ｉ－Ｂ７		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．５５　－　７．３６（ｍ，　５Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０６（ｔ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．０３（ｍ，　４Ｈ），　２．１２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．１，　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．００　－　１．７９　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

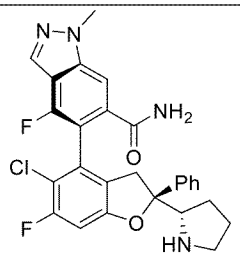
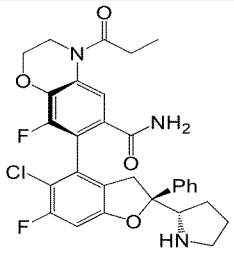
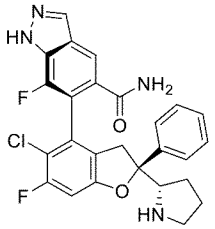
【１２２２】

【表４－２０】

Ｉ－２４	Ａ１ Ｉ－Ｂ９		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　３．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６７　－　３．６１　（ｍ，　１Ｈ），　３．６０　－　３．５２　（ｍ，　１Ｈ），　３．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２６　－　３．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．０３　（ｓ，　３Ｈ），　２．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０４　（ｓ，　２Ｈ），　１．９３　（ｓ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－２５	Ａ１ Ｉ－Ｂ１０		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－４－メチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．００　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７７　（ｓ，　２Ｈ），　４．２９　－　４．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　１４．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４５　（ｓ，　３Ｈ），　３．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２４　－　３．１１　（ｍ，　２Ｈ），　２．２８　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．０，　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９９　－　１．９０　（ｍ，　１Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－２７	Ａ１ Ｉ－Ｂ１２		（Ｓ）－４－アセチル－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．３０　（ｍ，　６Ｈ），　６．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４４　（ｑ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．５，　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．５，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３７　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２４　－　３．１９　（ｍ，　１Ｈ），　３．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ），　２．２２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．４，　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０９　－　１．９１　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

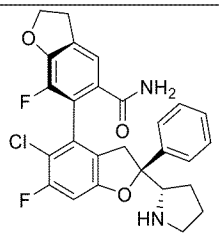
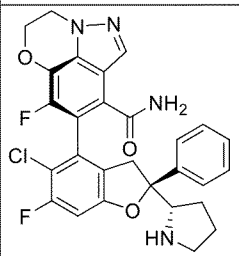
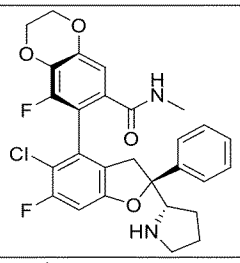
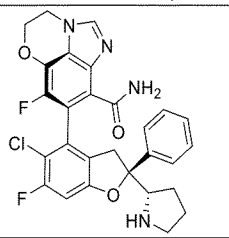
【１２２３】

【表４－２１】

Ｉ－２８	Ａ１ Ｉ－Ｂ２１		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．０２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１４　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　３Ｈ），　３．５７　（ｑ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４９　－　３．４５　（ｍ，　１Ｈ），　３．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１３　（ｔｄ，　Ｊ　＝　１４．６，　１３．３，　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０３　－　１．８３　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５０９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－２９	Ａ１ Ｉ－Ｂ１１		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－４－プロピオニル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４４　－　７．２７　（ｍ，　５Ｈ），　６．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４４　（ｓ，　３Ｈ），　４．１９　－　３．８８　（ｍ，　４Ｈ），　３．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　２２．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５５．０，　１４．４　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ），　１．９２　（ｓ，　２Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６８．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－３０	Ａ１ Ｉ－Ｂ１３		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－５－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_4$）　δ　８．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　３．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２５　（ｓ，　１Ｈ），　３．１２　－　３．０２　（ｍ，　３Ｈ），　２．０５　－２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６－１．９０　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

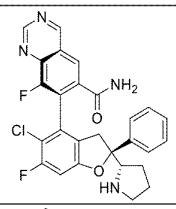
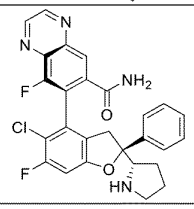
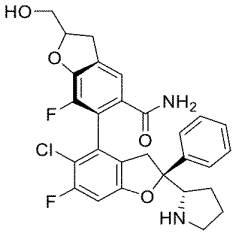
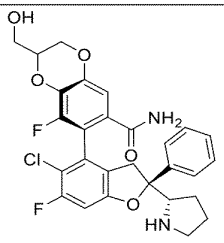
【１２２４】

【表４－２２】

Ｉ－３１	Ａ１ Ｉ－Ｂ６		（２Ｓ，４Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_4$）　δ　７．５８－７．３８　（ｍ，　６Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８０　－　４．７２　（ｍ，　２Ｈ），　４．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７６　－　３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　３．４０　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ），　３．１７　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２８．９，　１５．２，　４．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．３，　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．１１　－　１．９０　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９７．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－３２	Ａ１ Ｉ－Ｂ２２		８－（（２Ｓ，４Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－９－フルオロ－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサジノ［２，３，４－ｈｉ］インダゾール－７－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．１６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．５０　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．５８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．３，　４．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．２４　－　４．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　１４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３７　－　３．３２　（ｍ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２９　－　２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１０　－　２．０１　（ｍ，　２Ｈ），　１．９９　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５３７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－３３	Ａ１ Ｂ１		（Ｓ）－７－（（２Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－Ｎ－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－３５	Ａ１ Ｉ－Ｂ２３		（Ｓ）－７－（（２Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－５－オキサ－１，２ａ－ジアザアセナフタレン－８－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

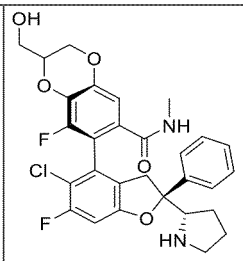
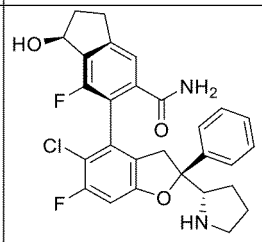
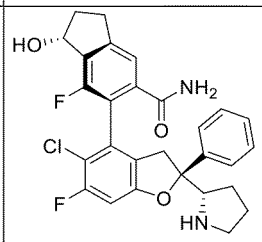
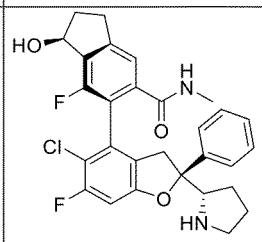
【１２２５】

【表４－２３】

Ｉ－４３	Ａ１ Ｉ－Ｂ１６		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロキナゾリン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５０７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－４４	Ａ１ Ｉ－Ｂ１７		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロキノキサリン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５０７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－５２	Ａ１ Ｉ－Ｂ２６		（２Ｓ，６’Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２’－（ヒドロキシメチル）－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロ－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_{4}$）　δ　７．４９－７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３５－７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　６．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　８．２，　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．５，　７．１，　３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１２．４，　７．８，　３．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１２．４，　８．９，　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．３，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３７－３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．１９－３．００　（ｍ，　３Ｈ），　２．１１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．６，　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．０１－１．７８　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５２７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－５３	Ａ１ Ｉ－Ｂ２７		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－２，４－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　７．５６－７．５４　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７－７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４２－７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４８－４．４５　（ｍ，　１Ｈ），　４．３５－４．３１　（ｍ，　１Ｈ），　４．２０－４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　３．８３－３．８２　（ｍ，　２Ｈ），　３．６８－３．６６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２－３．３６　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２－３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．２２－２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　１．９７－１．９０　（ｍ，　３Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

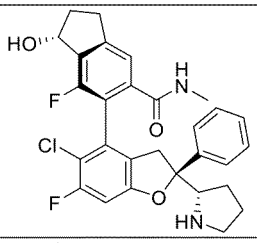
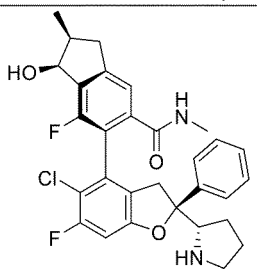
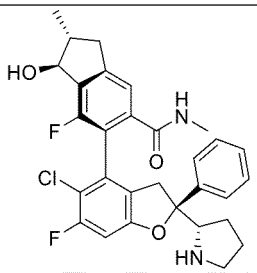
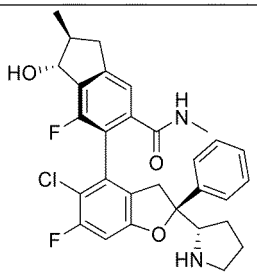
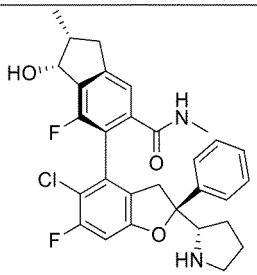
【１２２６】

【表４－２４】

Ｉ－５６	Ａ１ Ｉ－Ｂ２７		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．５１　－　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１　－　７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　７．０６　－　７．０４　（ｍ，　１Ｈ），　６．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６１　－　４．４５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２９　－　４．２５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２０　－　４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　－　３．８２　（ｍ，　３Ｈ），　３．５０　－　３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１１　－　３．０６　（ｍ，　２Ｈ），　２．９７　－　２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７４　（ｓ，　３Ｈ），　１．９７　－　１．７３　（ｍ，　４Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－５７ （又は Ｉ－５８ ）	Ａ１ Ｉ－Ｂ２４		（１Ｓ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．３６　（ｍ，　５Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．０，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２８　－　３．０５　（ｍ，　３Ｈ），　２．９５　－　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　２．５１　－　２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　１．８２　（ｍ，　５Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５１１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－５８ （又は Ｉ－５７ ）	Ａ１ Ｉ－Ｂ２４		（１Ｒ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．３６　（ｍ，　５Ｈ），　６．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　４．０，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１６　（ｔ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２５　－　３．１０　（ｍ，　４Ｈ），　３．２５　－　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．５２　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　－　１．８２　（ｍ，　５Ｈ）． ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５１１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－５９ （又は Ｉ－６０ ）	Ａ１ Ｉ－Ｂ２４		（１Ｓ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－Ｎ－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２２７】

【表４－２５】

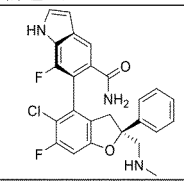
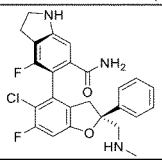
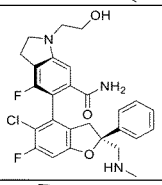
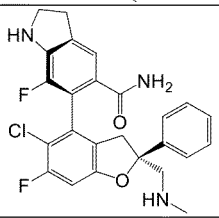
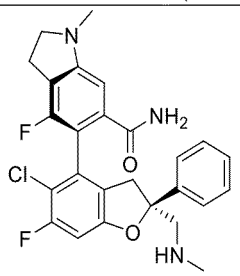
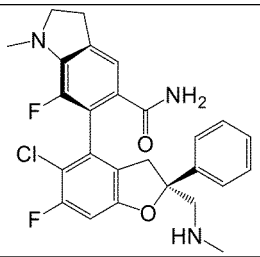
Ｉ－６０（又はＩ－５９）	Ａ１ Ｉ－Ｂ２４		（１Ｒ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－Ｎ－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６１	Ａ１ Ｉ－Ｂ２５		（１Ｓ，２Ｓ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６２	Ａ１ Ｉ－Ｂ２５		（１Ｓ，２Ｒ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６３	Ａ１ Ｉ－Ｂ２５		（１Ｒ，２Ｓ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６４	Ａ１ Ｉ－Ｂ２５		（１Ｒ，２Ｒ，６Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－ヒドロキシ－Ｎ，２－ジメチル－２，２－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１２２８】

下記化合物は遊離化合物、又は薬学的に許容される塩である。

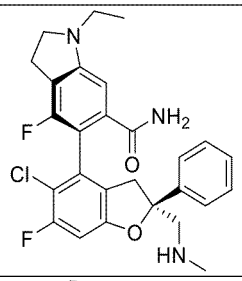
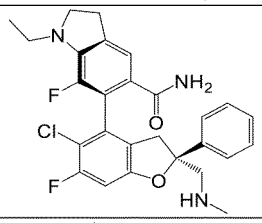
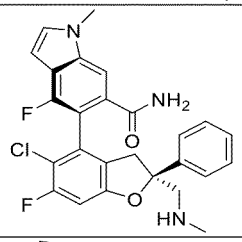
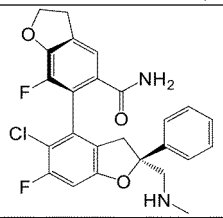
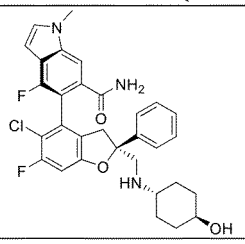
【１２２９】

【表５－１】

化合物号	構造式	日本語名称	データの分析
Ｉ－６５		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１Ｈ－インドール－５－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　４６８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６６		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロインドリン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４７０．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６７		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）インドリン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５１４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６８		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロインドリン－５カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－６９		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１－メチルインドリン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４８４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７０		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１－メチルインドリン－５カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８４．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

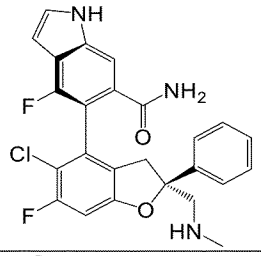
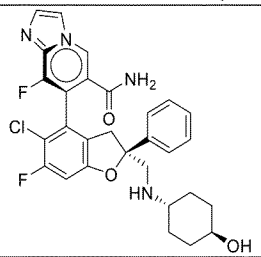
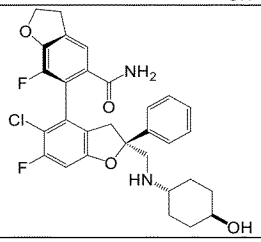
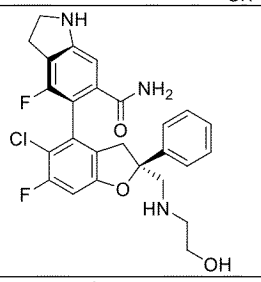
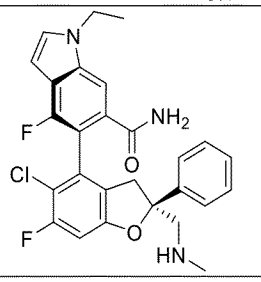
【１２３０】

【表５－２】

Ｉ－７１		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－１－エチル－４－フルオロインドリン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９８．２５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７２		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－１－エチル－７－フルオロインドリン－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７３		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４８２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７４		（２Ｓ，６’Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４７１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７５		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（（（１Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロインドール－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５４．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

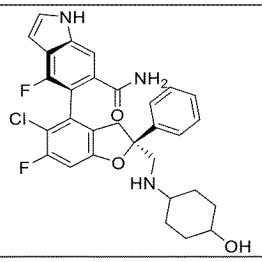
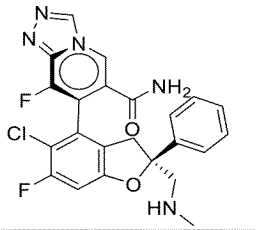
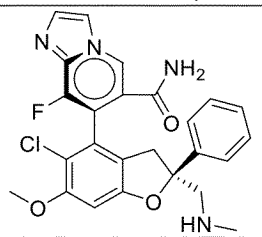
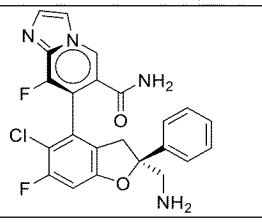
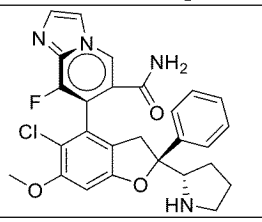
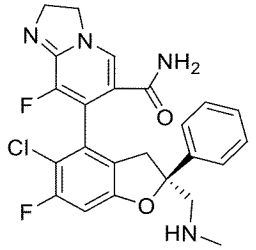
【１２３１】

【表５－３】

Ｉ－７６		５－（（２Ｓ，４Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７７		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５５３．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７８		（２Ｓ，６’Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－（（（（１Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５５５．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－７９		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－クロロ－６－フルオロ－２－（（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロインドリン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５００．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８０		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－１－エチル－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９６．２５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

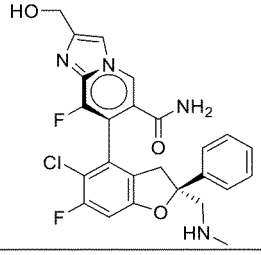
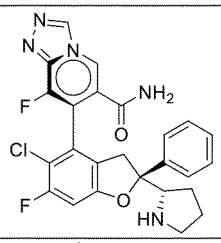
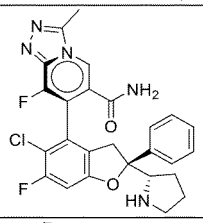
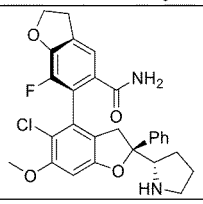
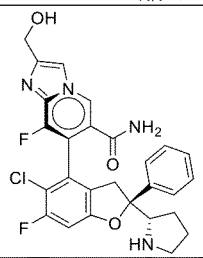
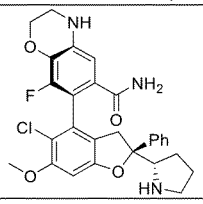
【１２３２】

【表５－４】

Ｉ－８１		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　５５２．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４７０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８３		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メトキシ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８４		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－（２－（アミノメチル）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　４５７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８５		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メトキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８６		（Ｓ）－７－（５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロイミダゾ［１］，２－ａ］ピリジン－６カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４７１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

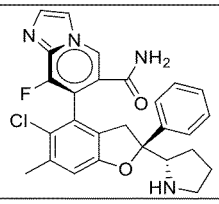
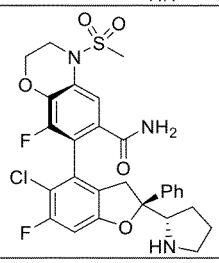
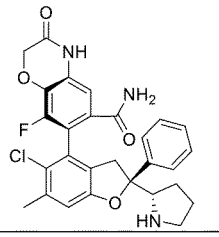
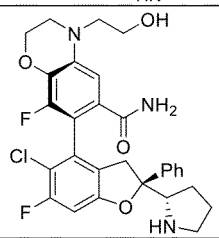
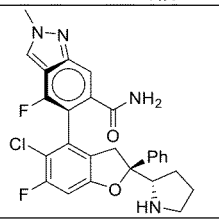
【１２３３】

【表５－５】

Ｉ－８７		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－（５－クロロ－６－フルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　４９９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８８		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－８９		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５１０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－９０		（Ｓ）－６’－（（Ｓ）－５－クロロ－７’－フルオロ－６－メトキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル））－２，２’，３，３’－テトラヒドロ－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５０９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－９１		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝　５２５．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－９２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メトキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

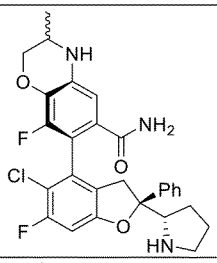
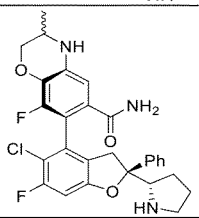
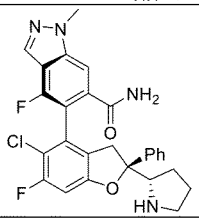
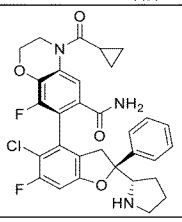
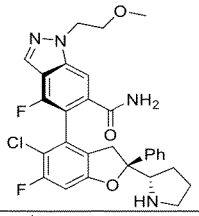
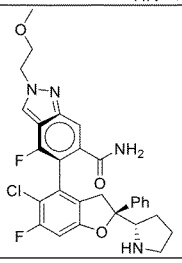
【１２３４】

【表５－６】

Ｉ－９４		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－テトラヒドロピロール－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－９５		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－４－（メチルスルホニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５９０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－９６		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－テトラヒドロピロール－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５２２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－９７		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－４－（２－ヒドロキシエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５５６．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－９８		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５０９．２　［Ｍ＋Ｈ］＋.

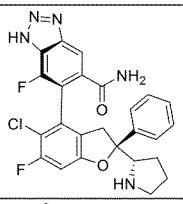
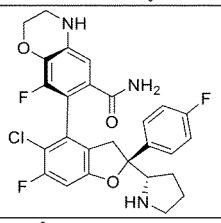
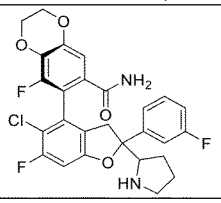
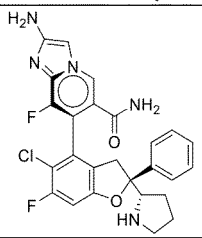
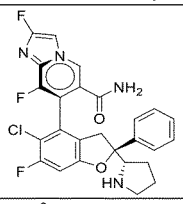
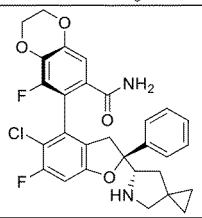
【１２３５】

【表５－７】

Ｉ－９９		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５２６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
Ｉ－１００		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５２６．１　［Ｍ＋Ｈ］＋．
Ｉ－１０１		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５０９．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．
Ｉ－１０２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－（シクロプロパンカルボニル）－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５８０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１０３		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－インダゾール－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５５３．２　［Ｍ＋Ｈ］＋．
Ｉ－１０４		（Ｓ）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－４－フルオロ－２－（２－メトキシエチル）－２Ｈ－インダゾール－６カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　＝５５３．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

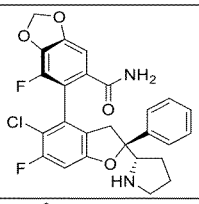
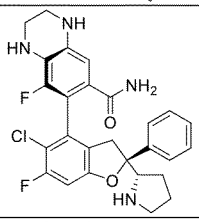
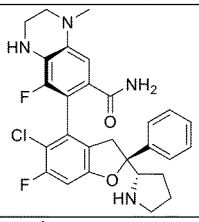
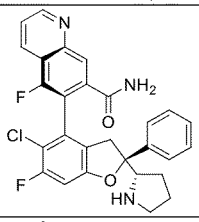
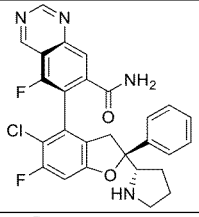
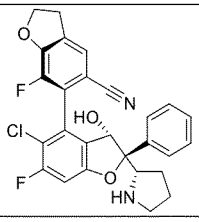
【１２３６】

【表５－８】

Ｉ－１０５		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－５カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－１０６		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボキサミド	ＬＣ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　５３０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－１０７		７－（（４Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－２－（ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－１０８		２－アミノ－（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１０．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－１０９		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２，８－ジフルオリミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.
Ｉ－１１０		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－６－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

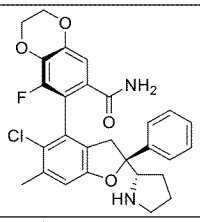
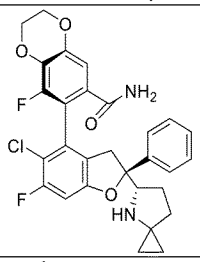
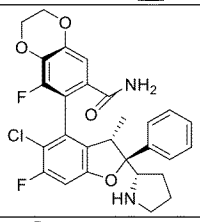
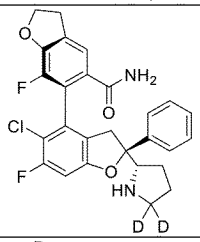
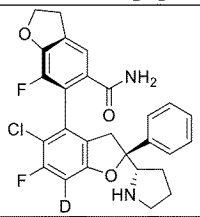
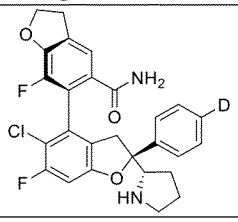
【１２３７】

【表５－９】

Ｉ－１１１		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－７－フルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９９．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１１２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１１３		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－４－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２５．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１１４		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－フルオロキノリン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０６．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１１５		（Ｓ）－６－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－５－フルオロキナゾリン－７－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１１７		（Ｓ）－６’－（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボニトリル	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

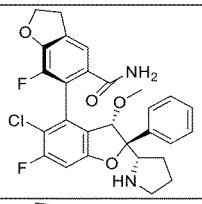
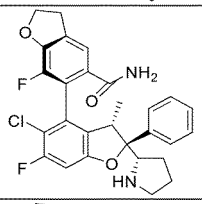
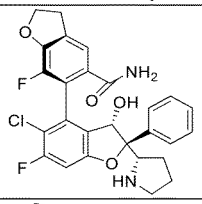
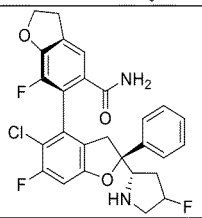
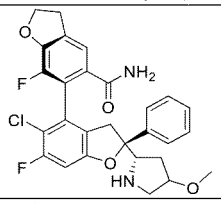
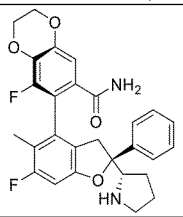
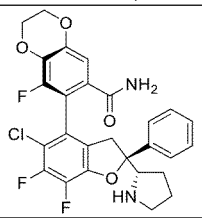
【１２３８】

【表５－１０】

Ｉ－１１８		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１１９		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２０		（Ｓ）－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２１		（Ｓ）－６’－（２Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル－５，５－ｄ２）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２２		（Ｓ）－６’－（２Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－７－ｄ－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２３		（Ｓ）－６’－（２Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－（フェニル－４－ｄ）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

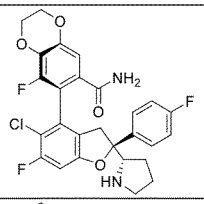
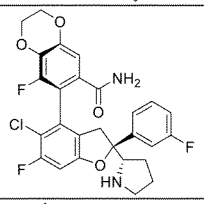
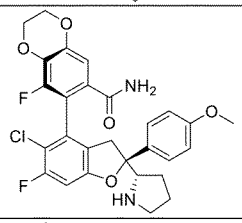
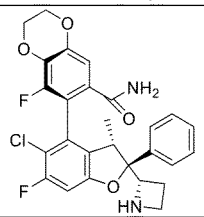
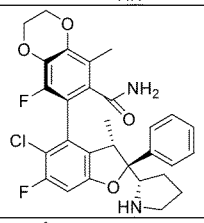
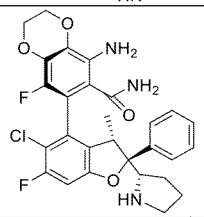
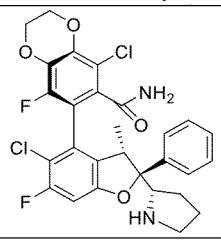
【１２３９】

【表５－１１】

Ｉ－１２４		（Ｓ）－６’－（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－３－メトキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２５		（Ｓ）－６’－（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－３－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２６		（Ｓ）－６’－（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２７		（Ｓ）－６’－（２Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－（（２Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－２－フェニル－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２８		（Ｓ）－６’－（２Ｓ）－５－クロロ－６，７’－ジフルオロ－２－（（２Ｓ）－４－メトキシピロリジン－２－イル）－２－フェニル－２，２’，３，３’－テトラヒドロフラン－［４，６’－ビベンゾフラン］－５’－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１２９		（Ｓ）－８－フルオロ－７－（（Ｓ）－６－フルオロ－５－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキソピリミジン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９３．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
Ｉ－１３０		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６，７－ジフルオロ－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９３．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１２４０】

【表５－１２】

Ｉ－１３１		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－１３２		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－１３３		（Ｓ）－７－（（Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－２－（４－メトキシフェニル）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－１３４		（Ｓ）－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－２－（（Ｓ）－アゼチジン－２－イル）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メチル－２－フェニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキソピリミジン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１３．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－１３５		（Ｓ）－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキソピリミジン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－１３６		（Ｓ）－５－アミノ－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
Ｉ－１３７		（Ｓ）－５－クロロ－７－（（２Ｓ，３Ｓ）－５－クロロ－６－フルオロ－３－メチル－２－フェニル－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－８－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－カルボキサミド	ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２４１】

ＶＩ．生物学的試験

試験例１：ＹＡＰ－ＴＥＡＤタンパク質相互作用ＨＴＲＦ実験

本実施例では、ＹＡＰ－ＴＥＡＤタンパク質相互作用ＨＴＲＦ実験を使用して、ＹＡＰ－ＴＥＡＤタンパク質相互作用を遮断する各化合物の活性を検出した。

【１２４２】

下記のステップに従って実験を実行した。

【１２４３】

ステップ１：３８４ウェル検出白色プレートに、最終濃度が１０ｎＭになるまでＨｉｓ－ＴＥＡＤ１（２０９－４２６）タンパク質を加え、バックグラウンドシグナルウェルと

して緩衝液を使用した。試験化合物を３倍希釈し、合計１０個の濃度勾配を設定し、均一に混合した。各ウェルにそれぞれ所定体積の試験化合物を加え、各濃度は２つの複製ウェルを設定し、ＤＭＳＯの最終濃度を１％に制御した。室温で２０分間培養した。本ステップで使用されたＴＡＥＤ１（２０９－４２６）のアミノ酸配列は、配列番号１に示される通りである。

【１２４４】

配列番号１：

ＲＳＩＧＴＴＫＬＲＬ　ＶＥＦＳＡＦＬＥＱＱ　ＲＤＰＤＳＹＮＫＨＬ　ＦＶＨＩＧＨＡＮＨＳ　ＹＳＤＰＬＬＥＳＶＤ　ＩＲＱＩＹＤＫＦＰＥ

ＫＫＧＧＬＫＥＬＦＧ　ＫＧＰＱＮＡＦＦＬＶ　ＫＦＷＡＤＬＮＣＮＩ　ＱＤＤＡＧＡＦＹＧＶ　ＴＳＱＹＥＳＳＥＮＭ　ＴＶＴＣＳＴＫＶＣＳ

ＦＧＫＱＶＶＥＫＶＥ　ＴＥＹＡＲＦＥＮＧＲ　ＦＶＹＲＩＮＲＳＰＭ　ＣＥＹＭＩＮＦＩＨＫ　ＬＫＨＬＰＥＫＹＭＭ　ＮＳＶＬＥＮＦＴＩＬ

ＬＶＶＴＮＲＤＴＱＥ　ＴＬＬＣＭＡＣＶＦＥ　ＶＳＮＳＥＨＧＡＱＨ　ＨＩＹＲＬＶＫＤ

ステップ２：各ウェルに、最終濃度が５０ｎＭになるまでＢｉｏ－ＹＡＰペプチドのＹＡＰペプチド（６０～１００）部分を加え、均一に混合し、室温で１０分間培養した。本ステップで使用されたＢｉｏ－ＹＡＰペプチドのＹＡＰペプチド（６０～１００）部分のアミノ酸配列は、配列番号２に示される通りである。

【１２４５】

配列番号２：

ＤＳＥＴＤＬＥＡＬＦ　ＮＡ

ＶＭＮＰＫＴＡＮ　ＶＰＱＴＶＰＭＲＬＲ　ＫＬＰＤＳＦＦＫＰＰ　Ｅ

ステップ３：Ａｎｔｉ－Ｈｉｓ－Ｅｕ　ｃｒｙｐｔａｔｅ　ｇｏｌｄ及びストレプトアビジン－ＸＬ６６５を説明書に従って希釈し、同じ割合で混合した。所定体積の検出試薬をウェルに加え、室温で１時間培養した。

【１２４６】

ステップ４：Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）マイクロプレートリーダーを使用して、励起光３２０ｎＭ、放出光６６５ｎＭ及び６２０ｎＭにおける信号を検出した。

【１２４７】

ステップ５：Ｅｍ６６５／Ｅｍ６２０×１００００の比率を通じて信号を計算した。

【１２４８】

阻害率（％）は、下記の式を通じて計算した。

【１２４９】

阻害率（％）＝（１－（化合物（ｃｐｄ）$_{信号}$－バックグラウンド$_{信号}$）／（ＤＭＳＯ$_{信号}$－バックグラウンド景$_{信号}$））×１００

半阻害濃度ＩＣ$_{50}$値は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアで計算した。

【１２５０】

ＹＡＰ－ＴＥＡＤタンパク質相互作用を遮断する各化合物の活性（ＩＣ$_{50}$値のグレードはＡ、Ｂ、Ｃ及びＤで表され、ここで、文字Ａは、ＩＣ$_{50}$＜０．０５μＭを表し、文字Ｂは、ＩＣ$_{50}$が０．０５μＭ～０．５μＭの間であることを表し、文字Ｃは、ＩＣ$_{50}$が０．５μＭ～５μＭの間であることを表し、文字Ｄは、ＩＣ$_{50}$＞５μＭを表す）は、表１に示される通りである。

【１２５１】

【表６】

表１：ＹＡＰ－ＴＥＡＤタンパク質相互作用を遮断する各化合物の活性

化合物番号	活性	化合物番号	活性	化合物番号	活性
化合物１	Ａ	化合物１１０	Ａ	化合物１４９	Ａ
化合物１’	Ｂ	化合物１１１	Ａ	化合物１５０	Ａ
化合物２	Ａ	化合物１１２	Ａ	化合物１５１	Ａ
化合物３	Ａ	化合物１１３	Ｂ	化合物１５２	Ａ
化合物３’	Ｂ	化合物１１４	Ａ	化合物１５３	Ａ
化合物４	Ａ	化合物１１５	Ａ	化合物１５４	Ａ
化合物５	Ａ	化合物１１６	Ａ	化合物１５５	Ａ
化合物６	Ａ	化合物１１７	Ｄ	化合物１５６	Ａ
化合物７	Ａ	化合物１１８	Ａ	化合物１５７	Ａ
化合物８	Ａ	化合物１１９	Ａ	化合物１５８	Ａ
化合物９	Ａ	化合物１２０	Ａ	化合物１５９	Ａ
化合物１０	Ａ	化合物１２１	Ａ	化合物１６０	Ａ
化合物３９	Ａ	化合物１２２	Ａ	化合物Ｉ－１	Ａ
化合物４１	Ａ	化合物１２３	Ａ	化合物Ｉ－２	Ａ
化合物４２	Ａ	化合物１２４	Ａ	化合物Ｉ－１１	Ａ
化合物４３	Ｂ	化合物１２５	Ａ	化合物Ｉ－１６	Ａ
化合物４４	Ｂ	化合物１２６	Ａ	化合物Ｉ－１７	Ａ
化合物４６	Ａ	化合物１２７	Ａ	化合物Ｉ－１９	Ａ
化合物５５	Ｃ	化合物１２８	Ａ	化合物Ｉ－２３	Ａ
化合物６２	Ａ	化合物１２９	Ａ	化合物Ｉ－２４	Ａ
化合物６６	Ａ	化合物１３１	Ａ	化合物Ｉ－２５	Ａ
化合物６７	Ａ	化合物１３２	Ａ	化合物Ｉ－２６	Ａ
化合物７１	Ａ	化合物１３３	Ａ	化合物Ｉ－２７	Ａ
化合物７８	Ａ	化合物１３４	Ａ	化合物Ｉ－２８	Ａ
化合物７９	Ａ	化合物１３５	Ａ	化合物Ｉ－２９	Ａ
化合物８１	Ａ	化合物１３６	Ａ	化合物Ｉ－３０	Ａ
化合物８３	Ａ	化合物１３７	Ａ	化合物Ｉ－３１	Ａ
化合物８４	Ａ	化合物１３８	Ａ	化合物Ｉ－３２	Ａ
化合物１０１	Ａ	化合物１３９	Ａ	化合物Ｉ－５２	Ａ
化合物１０２	Ａ	化合物１４０	Ａ	化合物Ｉ－５３	Ａ
化合物１０３	Ａ	化合物１４１	Ａ	化合物Ｉ－５４	Ａ
化合物１０４	Ａ	化合物１４２	Ａ	化合物Ｉ－５５	Ａ
化合物１０５	Ａ	化合物１４３	Ａ	化合物Ｉ－５６	Ａ
化合物１０６	Ａ	化合物１４４	Ａ	化合物Ｉ－５７	Ａ
化合物１０７	Ａ	化合物１４５	Ａ	化合物Ｉ－５８	Ｂ
化合物１０８	Ａ	化合物１４７	Ａ	化合物Ｉ－５９	Ａ
化合物１０９	Ａ	化合物１４８	Ａ	化合物Ｉ－６０	Ｂ

【１２５２】

試験例２：ＹＡＰ／ＴＥＡＤポーター遺伝子阻害実験

本実施例は、ＹＡＰ／ＴＥＡＤポーター遺伝子を有する安定細胞株ＳＦ２６８－ＹＡＰ－Ｌｕｃのポーター遺伝子の信号を使用して、標的に対する化合物の阻害を検出した。

【１２５３】

６つのタンデムＹＡＰ／ＴＥＡＤ結合部位及び基礎転写プロモーターを含む配列を、ＰｒｏｍｅｇａベクターｐＧＬ４．７６上に構築した。構築したレポーター遺伝子ベクターをＳＦ２６８細胞（ＮＣＩ　ＤＣＴＤ腫瘍／細胞株リポジトリ（ｔｕｍｏｒ／ｃｅｌｌ　ｌｉｎｅ　ｒｅｐｏｓｉｔｏｒｙ））にトランスフェクトし、０．５μｇ／ｍｌハイグロマイシンをスクリーニングに使用し、安定株ＳＦ２６８－ＹＡＰ－Ｌｕｃを得た。

【１２５４】

９６ウェルプレートに、ＳＦ２６８－ＹＡＰ－Ｌｕｃ細胞を接種し、各ウェルに３０００個細胞の密度で細胞を９６ウェルプレートに接種し、各ウェルの体積は１００μＬ（細胞培地組成：ＲＰＭＩ１６４０（Ｇｉｂｃｏ－Ａ１０４９１－０１）＋１０％のＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ－１００９９－１４１Ｃ）＋１％のペニシリン－ストレプトマイシン（５，０００Ｕ／ｍＬ、Ｇｉｂｃｏ－１５０７０－０６３））であり、３７℃で、５％二酸化炭素のインキュベーターで一晩培養した。

【１２５５】

翌日、試験化合物を３倍に希釈し、合計８個の濃度勾配を設定し、各ウェルにそれぞれ所定体積のＤＭＳＯ又は試験化合物を加え、各濃度は２つの複製ウェルを設定し、ＤＭＳＯの最終濃度を０．５％未満に制御した。３７℃、５％の二酸化炭素インキュベーターで２４時間培養した。細胞播種と化合物処理のために、２つの同一の平行プレートを設置した。

【１２５６】

Ｒｅｎｉｌａ－Ｇｌｏルシフェラーゼアッセイシステム（Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ ａｓｓａｙ ｓｙｓｔｅｍ）キット（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｅ２７２０）を使用して、対照群と治療群のレポーター遺伝子信号を検出した。各ウェルに７０ｕｌのＲｅｎｉｌａ－Ｇｌｏを加え、均一に混合し、室温で１０分間培養した。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標） Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ Ｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ （Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）を使用して信号を読み取った。

【１２５７】

ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙキット（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ７５７０）を使用して、対照群と治療群の細胞生存率を検出した。各ウェルに５０ｕｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏを加え、均一に混合し、室温で１０分間培養した。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標） Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ Ｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ （Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）を使用して信号を読み取った。

【１２５８】

細胞生存率を補正したＲｅｎｉｌａルシフェラーゼの信号を分析し、レポーター遺伝子に対する化合物の阻害率を計算し、阻害率（％）は、下記の式を通じて計算した。

【１２５９】

阻害率（％）＝（１－（化合物処理ウェル Ｒｅｎｉｌａ信号／ＤＭＳＯ処理ウェル Ｒｅｎｉｌａ信号）／（化合物処理ウェル ＣＴＧ信号／ＤＭＳＯ処理ウェル ＣＴＧ信号））×１００

Ｇｒａｐｈｐａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して、Ｒｅｎｉｌａルシフェラーゼ信号阻害活性に対する化合物のＩＣ$_{50}$値を計算した。

【１２６０】

ＹＡＰ／ＴＥＡＤレポーター遺伝子の発現を阻害する各化合物の活性（ＩＣ$_{50}$値のグレードはＡ、Ｂ、Ｃ及びＤで表され、ここで、文字Ａは、ＩＣ$_{50}$＜０．０５μＭを表し、文字Ｂは、ＩＣ$_{50}$が０．０５μＭ～０．５μＭの間であることを表し、文字Ｃは、ＩＣ$_{50}$が０．５μＭ～５μＭの間であることを表し、文字Ｄは、ＩＣ$_{50}$＞５μＭを表す）は、表２に示される通りである。

【１２６１】

【表７】

表２：ＹＡＰ／ＴＥＡＤレポーター遺伝子の発現を阻害する各化合物の活性

化合物番号	活性	化合物番号	活性
化合物１	Ａ	化合物Ｉ－２３	Ｂ
化合物３	Ａ	化合物Ｉ－２４	Ａ
化合物８	Ａ	化合物Ｉ－２５	Ｂ
化合物Ｉ－１	Ａ	化合物Ｉ－２７	Ａ
化合物Ｉ－１９	Ａ		

【１２６２】
試験例３：細胞増殖阻害実験
本実施例は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ発光細胞生存率検出キットを使用して細胞内ＡＴＰを定量的に測定し、培養物中の生存細胞の数を検出した。
【１２６３】
ステップ１：９６ウェルプレートにＭＳＴＯ－２１１Ｈ（ＡＴＣＣ、ＣＲＬ－２０８１™）又はＮＣＩ－Ｈ２０５２（ＡＴＣＣ、ＣＲＬ－５９１５™）細胞を接種し、各ウェルに１５００個細胞の密度で、９６ウェルプレートに細胞を接種し、各ウェルの体積は１００μＬであり、３７℃、５％二酸化炭素インキュベーターで一晩培養した。使用した培地はＲＰＭＩ１６４０培地（ＧＩＢＣＯ－Ａ１０４９１－０１）＋１０％のＦＢＳ（ＧＩＢＣＯ－１００９９１４１Ｃ）＋１％のペニシリン／ストレプトマイシン（Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ）（ＧＩＢＣＯ－１５０７０－０６３）であった。
【１２６４】
ステップ２：試験化合物で細胞を処理した。試験化合物を３倍希釈し、合計９個の濃度勾配を設定し、各ウェルにそれぞれ所定体積のＤＭＳＯ又は試験化合物を加え、各濃度は２つの複製ウェルを設定し、ＤＭＳＯの最終濃度を０．５％未満に制御した。３７℃、５％二酸化炭素インキュベーターで９６時間培養した。
【１２６５】
ステップ３：ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙキット（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ７５７０）を使用して、対照群と治療群の細胞生存率を検出した。各ウェルに５０ｕｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏを加え、均一に混合し、室温で１０分間培養した。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標） Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ Ｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）を使用して信号を読み取った。
【１２６６】
阻害率（％）は、下記の式を通じて計算した。
【１２６７】
阻害率（％）＝（１－化合物処理ウェル ＣＴＧ信号／ＤＭＳＯ処理ウェル ＣＴＧ信号）×１００
Ｇｒａｐｈｐａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して、細胞増殖生存率のＣＴＧ信号阻害に対する化合物のＩＣ$_{50}$値を計算した。
【１２６８】
ＭＳＴＯ－２１１Ｈ細胞増殖に対する各化合物の阻害活性（ＩＣ$_{50}$値のグレードはＡ、Ｂ、Ｃ及びＤで表され、ここで、文字Ａは、ＩＣ$_{50}$＜０．２ｕＭを表し、文字Ｂは、ＩＣ$_{50}$が０．２ｕＭ～０．５ｕＭの間であることを表し、文字Ｃは、ＩＣ$_{50}$が０．５ｕＭ～５ｕＭの間であることを表し、文字Ｄは、ＩＣ$_{50}$＞５ｕＭを表す）は、表３に示される通りである。
【１２６９】

【表８】

表３：ＭＳＴＯ－２１１Ｈ細胞増殖に対する各化合物の阻害活性

化合物番号	活性	化合物番号	活性	化合物番号	活性
化合物１	A	化合物１０９	A	化合物１４４	A
化合物２	B	化合物１１０	B	化合物１４７	A
化合物３	A	化合物１１１	A	化合物１４８	A
化合物４	A	化合物１１２	B	化合物１４９	A
化合物５	A	化合物１１４	C	化合物１５０	A
化合物６	A	化合物１１５	C	化合物１５１	A
化合物７	B	化合物１１６	A	化合物１５２	A
化合物８	A	化合物１１８	A	化合物１５３	A
化合物９	A	化合物１１９	B	化合物１５４	A
化合物１０	A	化合物１２０	A	化合物１５５	A
化合物３９	A	化合物１２１	B	化合物１５６	A
化合物４１	A	化合物１２２	A	化合物１５７	A
化合物４２	C	化合物１２３	B	化合物１５８	A
化合物４４	D	化合物１２４	A	化合物１５９	A
化合物４６	A	化合物１２５	A	化合物１６０	A
化合物６２	A	化合物１２６	A	化合物Ｉ－１	A
化合物６６	B	化合物１２７	B	化合物Ｉ－１４	A
化合物６７	B	化合物１２８	A	化合物Ｉ－１６	A
化合物７１	B	化合物１２９	B	化合物Ｉ－１７	A
化合物７８	A	化合物１３１	A	化合物Ｉ－１８	B
化合物７９	B	化合物１３２	A	化合物Ｉ－２１	A
化合物８１	A	化合物１３３	A	化合物Ｉ－２３	A
化合物８３	A	化合物１３４	C	化合物Ｉ－２４	A
化合物８４	B	化合物１３５	A	化合物Ｉ－２５	B
化合物１０１	A	化合物１３６	A	化合物Ｉ－２７	B
化合物１０２	A	化合物１３７	A	化合物Ｉ－２８	A
化合物１０３	C	化合物１３８	A	化合物Ｉ－２９	B
化合物１０４	B	化合物１３９	A	化合物Ｉ－３０	B
化合物１０５	A	化合物１４０	A		
化合物１０６	B	化合物１４１	A		
化合物１０７	A	化合物１４２	A		
化合物１０８	C	化合物１４３	A		

【１２７０】

試験例４：化合物の薬物動態実験

本発明の化合物に対して薬物動態実験を実行した。具体的には、下記の方法で本開示の化合物の薬物動態パラメータを測定した。

【１２７１】

本研究では健康なオスの成体マウスを使用し、各群の動物に５～１００ｍｇ／Ｋｇを単回胃内投与した。禁食は、投与前１０時間から投与後４時間まで維持した。投与後、異なる時点で血液を採取し、化合物の血漿含有量を測定した（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用）。専用のソフトウェア（ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ）を使用して、血漿濃度－時間の関係を分析し、化合物の薬物動態パラメーターを計算した。本開示の化合物は、優れた薬物動態学的特性を有する。

【１２７２】

本開示で言及されるすべての文書は、各文書が個別に引用され本明細書に組み込まれたかのように、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。以上、本発明の好ましい実施形態について詳細に説明したが、本開示は上記実施形態の具体的な内容に限定されるものではない。本開示の技術的思想の範囲内で、本開示の技術的解決策に様々な簡単な変更を加えることができ、これらの簡単な変更はすべて本発明の保護範囲に属する。

【１２７３】

更に、上記の具体的な実施形態に記載された具体的な技術的特徴は、矛盾しない限り、任意の適切な方法で組み合わせることができることに留意されたい。不必要な繰り返しを避けるために、本開示では、考えられる様々な組み合わせについてはこれ以上説明しない。また、本開示の様々な実施形態を任意に組み合わせて実施することも可能であり、それらも本開示の思想に反しない限り、本開示に開示される内容とみなされるべきである。

【手続補正書】
【提出日】令和６年１０月２５日(２０２４.１０.２５)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
２０２５０８４４９０００００１.ｘｍｌ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/077504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/14(2006.01)i;C07D 307/81(2006.01)i;C07D 401/14(2006.01)i;C07D 403/14(2006.01)i;C07D 407/14(2006.01)i;C07D 413/14(2006.01)i;C07D 417/14(2006.01)i;C07D 491/14(2006.01)i;A61P 35/00(2006.01)i;A61K 31/343(2006.01)i;A61K 31/443(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, WPABS, VEN, STN(Registry, Marpat, Caplus), CNKI, 万方 WANFANG: 上海奕拓医药, 吲哚, 苯并呋喃, 稠合, 癌, 肿瘤, 抑制剂, indole, benzofuran, fused, YAP, TAZ, TEAD, cancer, tumor, inhibitor, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021186324 A1 (NOVARTIS AG) 23 September 2021 (2021-09-23) entire document, in particular claim 1, description, page 53, Scheme 6, and page 54, Scheme 7, and embodiments 4-176	1-127
A	CN 112805267 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 14 May 2021 (2021-05-14) entire document, in particular claims 1, 15, and 23	1-127
A	US 2009118267 A1 (FINSINGER, D. et al.) 07 May 2009 (2009-05-07) entire document	1-127
A	WO 2020047035 A1 (CHEMOCENTRYX INC.) 05 March 2020 (2020-03-05) entire document	1-127
A	WO 2017053706 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORP.) 30 March 2017 (2017-03-30) entire document	1-127
A	CN 109776377 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 21 May 2019 (2019-05-21) entire document	1-127

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 April 2023	**12 May 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/077504

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021186324	A1	23 September 2021	AU	2021237841	A1	03 November 2022
				US	2021299100	A1	30 September 2021
				CO	2022012975	A2	30 September 2022
				UY	39129	A	29 October 2021
				EP	4121421	A1	25 January 2023
				CA	3175436	A1	23 September 2021
				KR	20220154174	A	21 November 2022
				ECSP	22071009	A	31 October 2022
				TW	202200554	A	01 January 2022
				IL	295930	A	01 October 2022
				DOP	2022000183	A	16 October 2022
				CR	20220456	A	07 November 2022
				CN	115298170	A	04 November 2022
				IN	202114010525	A	17 September 2021
				IN	202215037074	A	09 September 2022
				IN	406616	B	16 September 2022
CN	112805267	A	14 May 2021	WO	2020051099	A1	12 March 2020
				JP	2021535169	A	16 December 2021
				US	2021188775	A1	24 June 2021
				EP	3847154	A1	14 July 2021
				TW	202024023	A	01 July 2020
				HK	40050993	A0	31 December 2021
				HK	40050994	A0	31 December 2021
US	2009118267	A1	07 May 2009	WO	2006094602	A1	14 September 2006
				DE	102005010000	A1	07 September 2006
				CA	2600606	A1	14 September 2006
				CA	2600606	C	24 December 2013
				US	2012130147	A1	24 May 2012
				AU	2006222341	A1	14 September 2006
				AU	2006222341	B2	02 August 2012
				EP	1853550	A1	14 November 2007
				AR	053156	A1	25 April 2007
				JP	2008531612	A	14 August 2008
WO	2020047035	A1	05 March 2020	MA	53506	A	07 July 2021
				JP	2021536445	A	27 December 2021
				EP	3843711	A1	07 July 2021
				EP	3843711	A4	03 August 2022
				US	2021236476	A1	05 August 2021
				HK	40055593	A0	11 March 2022
WO	2017053706	A1	30 March 2017	US	2018215721	A1	02 August 2018
				US	10696642	B2	30 June 2020
				EP	3353156	A1	01 August 2018
				EP	3353156	A4	21 August 2019
				EP	3353156	B1	03 November 2021
				JP	2018528246	A	27 September 2018
				JP	6887996	B2	16 June 2021
CN	109776377	A	21 May 2019	CN	109776377	B	24 August 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/077504

A. 主题的分类

C07D 405/14(2006.01)i;C07D 307/81(2006.01)i;C07D 401/14(2006.01)i;C07D 403/14(2006.01)i;C07D 407/14(2006.01)i;C07D 413/14(2006.01)i;C07D 417/14(2006.01)i;C07D 491/14(2006.01)i;A61P 35/00(2006.01)i;A61K 31/343(2006.01)i;A61K 31/443(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07D A61P A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT,WPABS,VEN,STN(Registry,Marpat,Caplus),CNKI,万方：上海奕拓医药，吲哚，苯并呋喃，稠合，癌，肿瘤，抑制剂，indole，benzofuran，fused，YAP，TAZ，TEAD，cancer，tumor，inhibitor，结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2021186324 A1 (NOVARTIS AG) 2021年9月23日 (2021-09-23) 全文，特别是权利要求1、说明书第53页Scheme 6、第54页Scheme 7和实施例4-176	1-127
A	CN 112805267 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2021年5月14日 (2021-05-14) 全文，特别是权利要求1、15和23	1-127
A	US 2009118267 A1 (FINSINGER DIRK等) 2009年5月7日 (2009-05-07) 全文	1-127
A	WO 2020047035 A1 (CHEMOCENTRYX INC) 2020年3月5日 (2020-03-05) 全文	1-127
A	WO 2017053706 A1 (MASSACHUSETTS GEN HOSPITAL) 2017年3月30日 (2017-03-30) 全文	1-127
A	CN 109776377 A (沈阳药科大学) 2019年5月21日 (2019-05-21) 全文	1-127

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年4月23日	2023年5月12日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 占跃晨 电话号码 (+86) 010-62086307

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/077504

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2021186324	A1	2021年9月23日	AU	2021237841	A1	2022年11月3日
				US	2021299100	A1	2021年9月30日
				CO	2022012975	A2	2022年9月30日
				UY	39129	A	2021年10月29日
				EP	4121421	A1	2023年1月25日
				CA	3175436	A1	2021年9月23日
				KR	20220154174	A	2022年11月21日
				ECSP	22071009	A	2022年10月31日
				TW	202200554	A	2022年1月1日
				IL	295930	A	2022年10月1日
				DOP	2022000183	A	2022年10月16日
				CR	20220456	A	2022年11月7日
				CN	115298170	A	2022年11月4日
				IN	202114010525	A	2021年9月17日
				IN	202215037074	A	2022年9月9日
				IN	406616	B	2022年9月16日
CN	112805267	A	2021年5月14日	WO	2020051099	A1	2020年3月12日
				JP	2021535169	A	2021年12月16日
				US	2021188775	A1	2021年6月24日
				EP	3847154	A1	2021年7月14日
				TW	202024023	A	2020年7月1日
				HK	40050993	A0	2021年12月31日
				HK	40050994	A0	2021年12月31日
US	2009118267	A1	2009年5月7日	WO	2006094602	A1	2006年9月14日
				DE	102005010000	A1	2006年9月7日
				CA	2600606	A1	2006年9月14日
				CA	2600606	C	2013年12月24日
				US	2012130147	A1	2012年5月24日
				AU	2006222341	A1	2006年9月14日
				AU	2006222341	B2	2012年8月2日
				EP	1853550	A1	2007年11月14日
				AR	053156	A1	2007年4月25日
				JP	2008531612	A	2008年8月14日
WO	2020047035	A1	2020年3月5日	MA	53506	A	2021年7月7日
				JP	2021536445	A	2021年12月27日
				EP	3843711	A1	2021年7月7日
				EP	3843711	A4	2022年8月3日
				US	2021236476	A1	2021年8月5日
				HK	40055593	A0	2022年3月11日
WO	2017053706	A1	2017年3月30日	US	2018215721	A1	2018年8月2日
				US	10696642	B2	2020年6月30日
				EP	3353156	A1	2018年8月1日
				EP	3353156	A4	2019年8月21日
				EP	3353156	B1	2021年11月3日
				JP	2018528246	A	2018年9月27日
				JP	6887996	B2	2021年6月16日
CN	109776377	A	2019年5月21日	CN	109776377	B	2021年8月24日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
A61K 31/4025(2006.01)	A61P	1/16		4H048
C07D 405/14 (2006.01)	A61P	13/12		
C07D 491/052 (2006.01)	A61K	31/4025		
A61K 31/4162(2006.01)	C07D	405/14	CSP	
A61K 31/4985(2006.01)	C07D	491/052		
C07D 491/056 (2006.01)	A61K	31/4162		
A61K 31/5025(2006.01)	A61K	31/4985		
A61K 31/519(2006.01)	C07D	491/056		
A61K 31/436(2006.01)	A61K	31/5025		
A61K 31/437(2006.01)	A61K	31/519		
C07D 471/04 (2006.01)	A61K	31/436		
C07D 413/14 (2006.01)	A61K	31/437		
A61K 31/538(2006.01)	C07D	471/04	108Q	
A61K 31/4709(2006.01)	C07D	413/14		
A61K 31/4192(2006.01)	A61K	31/538		
C07D 491/048 (2006.01)	A61K	31/4709		
A61K 31/5383(2006.01)	A61K	31/4192		
C07D 498/04 (2006.01)	C07D	491/048		
C07D 491/107 (2006.01)	A61K	31/5383		
A61K 31/438(2006.01)	C07D	498/04	111	
A61K 31/404(2006.01)	C07D	491/107		
C07D 413/04 (2006.01)	A61K	31/438		
A61K 31/416(2006.01)	A61K	31/404		
A61K 31/517(2006.01)	C07D	413/04		
A61K 31/498(2006.01)	A61K	31/416		
C07D 405/04 (2006.01)	A61K	31/517		
A61K 31/343(2006.01)	A61K	31/498		
A61K 31/397(2006.01)	C07D	405/04		
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	31/343		
A61K 39/395(2006.01)	C07D	471/04	101	
A61K 31/337(2006.01)	A61K	31/397		
A61K 33/243(2019.01)	A61K	45/00		
A61K 31/282(2006.01)	A61K	39/395	D	
A61K 31/475(2006.01)	A61K	39/395	N	
A61K 31/513(2006.01)	A61K	31/337		
A61K 31/7068(2006.01)	A61K	33/243		
C07F 5/02 (2006.01)	A61K	31/282		
C07K 16/28 (2006.01)	A61K	31/475		
	A61K	31/513		
	A61K	31/7068		
	C07F	5/02	B	
	C07K	16/28		

(32)優先日　令和4年7月5日(2022.7.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211544166.0
(32)優先日　令和4年12月1日(2022.12.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211559809.9
(32)優先日　令和4年12月6日(2022.12.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R

U,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　110001195
弁理士法人深見特許事務所
(72)発明者　鄭 乾 剛
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　江 相 清
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　陸 繼 廷
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　諸 葛 浩
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　姚 佳 奇
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　楊 坤
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　劉 景
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　許 明
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　李 靖
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　曾 慶 龍
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　鐘 曉 峰
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層
(72)発明者　朱 繼 東
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路１５０５弄８０号１３幢２層

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 NA05 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZC751
4C085　AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 EE03
4C086　AA01 AA02 AA03 BA02 BA06 BC02 BC07 BC13 BC28 BC37 BC43 BC46 BC61 BC74 CB05 CB14 CB22 EA17 GA02 GA07 GA09

Fターム（参考）
GA16 HA12 HA24 HA26 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 NA14 ZA75 ZA81 ZB21 ZB26 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 ZA75 ZA81 ZB21 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26
4H048 AA01 AA02 AB84 AC30 BB14 BB16 BE01 VA11 VA12 VA22 VA30 VA32 VA75 VB10