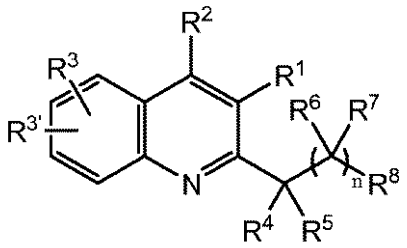
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年1月26日(2012.1.26)

【公表番号】特表2010-523499(P2010-523499A)
【公表日】平成22年7月15日(2010.7.15)
【年通号数】公開・登録公報2010-028
【出願番号】特願2010-501256(P2010-501256)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 215/50 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 5/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/06 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/47 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 409/04 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4709 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 221/06 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/473 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 215/50 ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 7/02
Ａ６１Ｐ 1/04
Ａ６１Ｐ 19/00
Ａ６１Ｐ 11/00
Ａ６１Ｐ 11/06
Ａ６１Ｐ 17/02
Ａ６１Ｐ 17/00
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 17/06
Ａ６１Ｐ 5/14
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 19/02

Ａ６１Ｐ　7/00
Ａ６１Ｐ　9/00
Ａ６１Ｐ　35/04
Ａ６１Ｐ　7/06
Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｋ　31/47
Ｃ０７Ｄ 409/04
Ａ６１Ｋ　31/4709
Ｃ０７Ｄ 221/06
Ａ６１Ｋ　31/473

【誤訳訂正書】
【提出日】平成23年2月15日(2011.2.15)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化２６】



Ｉ

（式中、
R^1は、－ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（ＮＲ^{10}）Ｒ^{10}、－Ｃ（ＮＲ^{10}）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{11}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{11}Ｃ（ＮＲ^{10}）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{11}Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^{10}、または－ＮＲ^{11}Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、
R^2は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、
R^3およびR^3’は、独立して、Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ^9、－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^{10}、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＯＲ^9、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（ＮＲ^{10}）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基と任意選択的に置換されるか、

R^3および$R^{3'}$は、それぞれが結合する炭素原子と共に、$C_{4\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、４～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{4\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、４～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、
R^4およびR^5は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換されるか、
R^4およびR^5は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、
R^6およびR^7は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換されるか、
R^6およびR^7は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、
但し、R^4およびR^5ならびにR^6およびR^7の少なくとも１つは、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、
R^8は、$C_{6\sim14}$アリール基または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{6\sim14}$アリール基および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、
R^9は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）R^{10}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{10}R^{11}$、－Ｃ（Ｓ）R^{10}、－Ｃ（Ｓ）$NR^{10}R^{11}$、－Ｃ（NR^{10}）R^{10}、－Ｃ（NR^{10}）$NR^{10}R^{11}$、－Ｓ（Ｏ）$_m R^{10}$、ｉ－Ｓ（Ｏ）$_m NR^{10}R^{11}$、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、
R^{10}およびR^{11}は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｓ）NH_2、－$OC_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{1\sim10}$アルキル、－$OC_{6\sim14}$アリール、－Ｃ（Ｏ）－$C_{6\sim14}$アリール、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{6\sim14}$アリ

ール、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{6～14}$アリール、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、ｔ－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基と任意選択的に置換され、

Ｒ^{12}は、それぞれの存在において、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、オキソ、－Ｏ－Ｚ－Ｒ^{13}、－ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｎ（Ｏ）Ｒ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^{13}、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｏ－Ｚ－Ｒ^{13}、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｚ－Ｒ^{13}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、ｎ－Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｓｉ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_3$、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{15}基と任意選択的に置換され、

Ｒ^{13}およびＲ^{14}は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{15}基と任意選択的に置換され、

Ｒ^{15}は、それぞれの存在において、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＨ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＨ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_3$、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{1～10}$アルコキシ基、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、

Ｚは、それぞれの存在において、独立して、２価のＣ$_{1～10}$アルキル基、２価のＣ$_{2～10}$アルケニル基、２価のＣ$_{2～10}$アルキニル基、２価のＣ$_{1～10}$ハロアルキル基、または共有結合であり、

ｍは、それぞれの存在において、独立して、０、１、または２であり、

ｎは、０、１、または２である）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

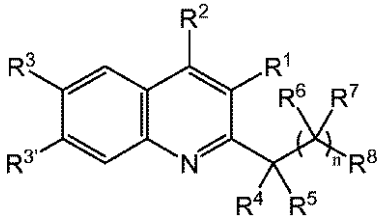
【請求項２】
Ｒ^{1}は－ＯＲ^{9}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、または－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、請求項１に定義の通りである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３】
Ｒ^{1}は－ＯＨである、請求項２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

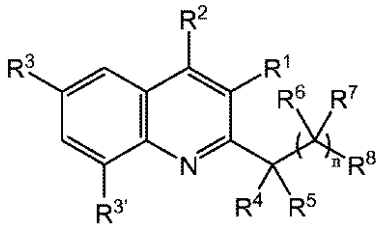
【請求項４】
Ｒ^{2}は－Ｃ（Ｏ）ＯＨである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項５】
前記化合物は、式Ｉａ、式Ｉｂ、式Ｉｃ、式Ｉｄ、式Ｉｅ、または式Ｉｆ：

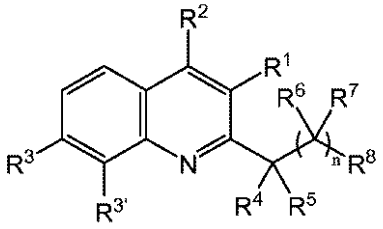
【化２７】



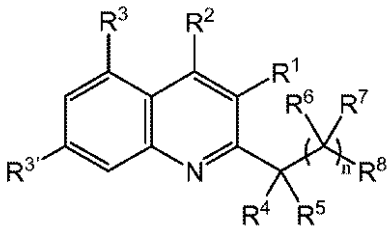
Ia,



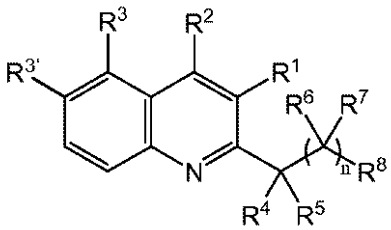
Ib,



Ic,

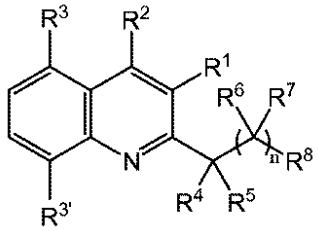


Id,



Ie, または

【化２８】



If,

（式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ３’、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、およびｎは、請求項１に定義の通りである）を有する、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項６】

Ｒ３およびＲ３’は、独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ９、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ９、Ｃ１～１０アルキル基、Ｃ３～１４シクロアルキル基、Ｃ６～１４アリール基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ１～１０アルキル基、Ｃ３～１４シクロアルキル基、Ｃ６～１４アリール基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ１２基と任意選択的に置換され、Ｒ９、Ｒ１２、およびＺは請求項１に定義の通りである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項７】

Ｒ３およびＲ３’は、独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＦ３、Ｃ１～１０アルキル基、Ｃ３～１４シクロアルキル基、－ＣＯ２Ｈ、－ＯＣ１～１０アルキル、－ＯＣＦ３、－Ｃ（ＣＦ３）２ＯＨ、フェニル、または５～１４員ヘテロアリール基である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項８】

Ｒ３およびＲ３’の一方はＨであり、他方は－ＣＦ３である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項９】

Ｒ３およびＲ３’の１つは－Ｃ（ＣＦ３）２ＯＨである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項１０】

Ｒ３およびＲ３’は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ４～１４シクロアルキル基または４～１４員シクロヘテロアルキル基を形成し、Ｃ４～１４シクロアルキル基および４～１４員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ１２基と任意選択的に置換され、ＺおよびＲ１２は、請求項１に定義の通りである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

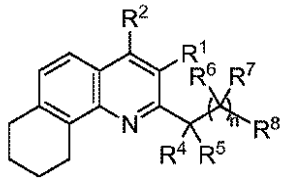
【請求項１１】

Ｒ３およびＲ３’は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ６シクロアルキル基を形成する、請求項１０に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項１２】

前記化合物は、式Ｉｇ：

【化２９】



Ig,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、請求項１に定義の通りである）を有する、請求項１１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項１３】

Ｒ[4]およびＲ[5]ならびにＲ[6]およびＲ[7]のうちの少なくとも１つは、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ[3～14]シクロアルキル基を形成し、ＺおよびＲ[12]は、本明細書中に定義の通りである、請求項１～請求項１２のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項１４】

Ｒ[4]およびＲ[5]は、それらの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ[3～14]シクロアルキル基を形成し、ＺおよびＲ[12]は、請求項１に定義の通りである、請求項１３に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項１５】

Ｒ[4]およびＲ[5]は、それらの共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成する、請求項１４に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

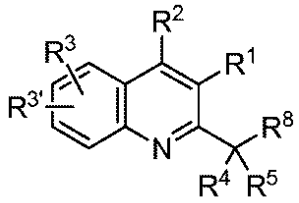
【請求項１６】

ｎは０である、請求項１～請求項１５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項１７】

前記化合物は、式ＩＩ：

【化３０】



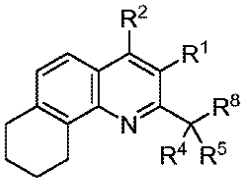
II,

（式中、Ｒ[4]およびＲ[5]は、それらの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ[3～14]シクロアルキル基を形成し、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[3’]、Ｒ[8]、Ｒ[12]、およびＺは、請求項１に定義の通りである）を有する、請求項１～請求項１６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項１８】

前記化合物は、式ＩＩｇ：

【化３１】



IIg,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[8]は、請求項１に定義の通りである）を有する、請求項１７に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

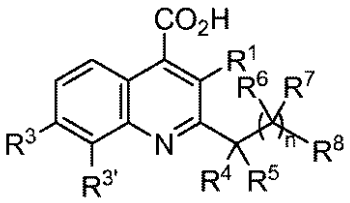
【請求項１９】

ｎは１である、請求項１～請求項１５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項２０】

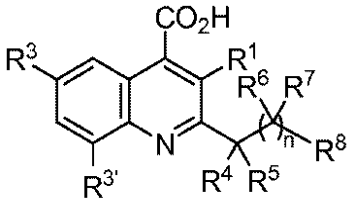
前記化合物は、式ＩＶａまたは式ＩＶｂ：

【化３２】



IVa または

【化３３】



IVb,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ[3]’、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、請求項１に定義の通りである）を有する、請求項１～請求項１８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項２１】

ｎは１であり、Ｒ[6]およびＲ[7]は、独立して、ＨまたはＣ$_{1\sim6}$アルキル基であり、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基は、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換され、ＺおよびＲ[12]は、請求項１に定義の通りである、請求項１～請求項２０のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項２２】

ｎは１であり、Ｒ[6]およびＲ[7]は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ$_{3\sim14}$シクロアルキル基を形成し、ＺおよびＲ[12]は、請求項１に定義の通りである、請求項１～請求項２０のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項２３】

Ｒ[6]およびＲ[7]は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基または

シクロブチル基を形成する、請求項２２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項２４】
R^4およびR^5は、独立して、Ｈまたは１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキル基であり、ＺおよびＲ１２は、請求項１に定義の通りである、請求項２２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項２５】
R^8は、ハロゲン、－Ｏ－Ｚ－R^{13}、$C_{1\sim10}$アルキル基、または$C_{1\sim10}$ハロアルキル基と置換される$C_{6\sim14}$アリール基であり、ＺおよびＲ１３は、請求項１に定義の通りである、請求項１～請求項２４のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項２６】
R^8は、ハロゲン、－Ｏ－Ｚ－R^{13}、$C_{1\sim10}$アルキル基、または$C_{1\sim10}$ハロアルキル基と置換されるフェニル基であり、ＺおよびＲ１３は、請求項１に定義の通りである、請求項２５に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項２７】
前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－エチル－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ｓｅｃ－ブチル－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－フルオロ－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項２８】
前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－７－エチル－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７－メチルキノリン－４－カルボン酸；８－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－ｓｅｃ－ブチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；７－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－６－フルオロ－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メチルキノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項２９】

前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸；６－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３，６－ジヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；７－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；６－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３，６－ジヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；および６－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３０】

前記化合物は、３－ヒドロキシ－８－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３１】

前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－フェニル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸；８－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；６－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３２】

前記化合物は、３－ヒドロキシ－２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロ

キシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（２－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロブチル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（チオフェン－３－イル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－２－（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３３】

前記化合物は、２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６，８－ジメチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；７－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；６－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；７－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸；および６－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３４】

前記化合物は、２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；７－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メトキシキノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３５】
前記化合物は、２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸；８－エチル－２－（１－トリルシクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－メチル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６，８－ジメチル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；７－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項３６】
前記化合物は、３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－フェニル－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メチル－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－フェニル－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチル－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル－６－エチル－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－エチル－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニル－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
【請求項３７】
前記化合物は、３－ヒドロキシ－６－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６－フェニル－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－６，８－ビス（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フェニル）シクロプロピル－３－ヒドロキシ－６，８－ビス－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４，８－ジカルボン酸；２－（１－（４－クロロ－フェニル）－シクロプロピル）－８－シクロプロピル－３－ヒドロキシ

－キノリン－４－カルボン酸；８－シクロプロピル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニル－シクロプロピル）－キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニル－シクロプロピルメチル）－８－トリフルオロメチル－キノリン－４－カルボン酸；２－（１－ベンジル－シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－トリフルオロメチル－キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－ｐ－トリル－シクロプロピル）－キノリン－４－カルボン酸から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３８】

３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルエチル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－［１－（４－クロロフェニル）エチル］－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルエチル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；および２－（４－クロロベンジル）－３－［（モルホリン－４－イルカルボニル）オキシ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

【請求項３９】

治療有効量の請求項１～請求項３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル、および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項４０】

治療有効量の請求項１～請求項３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルを含む、哺乳動物におけるセレクチン媒介性細胞

内接着を阻害するための組成物。
【請求項４１】
治療有効量の請求項１～請求項３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態を含む、哺乳動物における血栓症を治療または予防するための組成物。
【請求項４２】
治療有効量の請求項１～請求項３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態を含む、哺乳動物における疾患または障害を治療または予防するための組成物であって、前記疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再潅流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、強膜炎、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アンギナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、癌関連転移、鎌状赤血球貧血、臓器移植拒絶、および鬱血性心不全から選択される、組成物。
【請求項４３】
哺乳動物の疾患または障害の治療または予防のための薬物を作製するための請求項１～請求項３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態の使用であって、前記疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再潅流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、強膜炎、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アンギナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、癌関連転移、鎌状赤血球貧血、臓器移植拒絶、および鬱血性心不全から選択される、使用。

【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【発明の詳細な説明】
【発明の名称】セレクチンの阻害のための方法および組成物
【技術分野】
【０００１】
分野
本教示は、セレクチンとして公知の哺乳動物接着タンパク質のアンタゴニストとして作用する新規の化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
背景

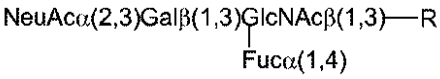
血管炎症の初期に、血流の白血球および血小板は、血管内皮への接着および回転挙動を示すことによって減速する。この分子拘束事象は、白血球表面上のリガンドへのカルシウム依存性、すなわち、「Ｃ型」レクチン（セレクチンとして公知）のファミリーの特異的結合によって媒介される。セレクチン媒介性細胞接着の有害な誘発に起因し得る病状もいくつか存在する（自己免疫障害、血栓障害、寄生虫病、および腫瘍細胞の転移性拡大など）。

【０００３】

セレクチンタンパク質の細胞外ドメインは、Ｎ末端レクチン様ドメイン、上皮成長因子様ドメイン、および種々の数のショートコンセンサスリピートによって特徴づけられる。３つのヒトセレクチンタンパク質が同定されている（Ｐ－セレクチン（以前はＰＡＤＧＥＭまたはＧＭＰ－１４０として公知）、Ｅ－セレクチン（以前はＥＬＡＭ－１として公知）、およびＬ－セレクチン（以前はＬＡＭ－１として公知）が含まれる）。Ｅ－セレクチン発現は、その転写活性化を介して炎症誘発性サイトカインによって内皮細胞上で誘導される。Ｌ－セレクチンは、白血球上に構成性に発現し、リンパ球ホーミングで重要な役割を果たすようである。Ｐ－セレクチンは、血小板のα顆粒および内皮細胞のワイベル・パラード小体中に貯蔵されている。したがって、炎症誘発性刺激に応答してこれらの細胞型の表面上で迅速に発現することができる。セレクチンは、白血球表面上のリガンド分子との特異的相互作用によって接着を媒介する。一般に、セレクチンのリガンドは、少なくとも一部が、炭水化物部分から構成される。例えば、Ｅ－セレクチンは、末端構造：

【０００４】

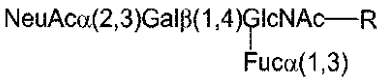
【化１】



を有する炭水化物に結合し、末端構造：

【０００５】

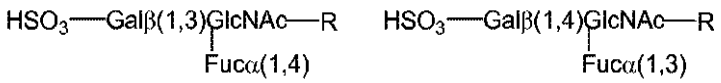
【化２】



（式中、Ｒは炭水化物鎖の残りである）を有する炭水化物にも結合する。これらの炭水化物は公知の血液型抗原であり、一般に、それぞれシアリルルイスｘおよびシアリルルイスａと呼ばれる。内皮細胞表面上のシアリルルイスｘ抗原のみの存在は、Ｅ－セレクチン発現細胞への結合を促進するのに十分であり得る。Ｅ－セレクチンはまた、末端構造：

【０００６】

【化３】



を有する炭水化物に結合する。

【０００７】

Ｅ－セレクチンと同様に、各セレクチンは、種々の範囲の炭水化物に種々の親和性で結合するようである。セレクチン媒介性接着事象の強度（結合親和性）はまた、細胞表面上のセレクチンの密度および状況に依存し得る。

【０００８】

多様な構造の糖タンパク質リガンド（ＧｌｙＣＡＭ－１、ＣＤ３４、ＥＳＬ－１、およびＰＳＧＬ－１が含まれる）は、セレクチンと見かけ上高親和性で結合することができる。ＰＳＧＬ－１は、事実上白血球の全部分集合によって発現されるムチン様ホモ二量体糖タンパク質であり、３つの各セレクチンによって認識される。しかし、ＰＳＧＬ－１は、白血球上で優勢な高親和性Ｐ－セレクチンリガンドであるという点で珍しいようである。

ＰＳＧＬ－１への高親和性Ｐ－セレクチン結合には、ＰＳＧＬ－１ポリペプチドの陰イオン性Ｎ末端内にｓＬｅｘ含有Ｏ－グリカンおよび１つまたは複数の硫酸化チロシン残基の両方が必要である（非特許文献１；非特許文献２；非特許文献３；および非特許文献４を参照のこと）。Ｌ－セレクチンはまた、ＰＳＧＬ－１のＮ末端領域を認識し、Ｐ－セレクチンと類似の硫酸化依存性結合要件を有する。Ｅ－セレクチンのリガンド要件は、ＰＳＧＬ－１および他の糖タンパク質のｓＬｅｘ含有グリカンに結合するので、より厳密でないようである。Ｐ－セレクチンノックアウトマウスおよびＰ／Ｅセレクチンダブルノックアウトマウスが血中好中球レベルの上昇を示すという事実にもかかわらず、これらのマウスは、ＤＴＨ応答の障害およびチオグリコレート誘導性腹膜炎（ＴＩＰ）応答の遅延を示す（非特許文献５を参照のこと）。ｒＰＳＧＬ－ＩｇなどのＰＳＧＬ－１の可溶性形態は、多数の動物モデルにおける効率を示していた（非特許文献６；非特許文献７；および非特許文献８を参照のこと）。

【０００９】

さらに、Ｐ－セレクチンリガンドタンパク質およびこれをコードする遺伝子が同定されている。特許文献１を参照のこと。Ｐ－セレクチン／ＬＤＬＲ欠損マウスによって証明されるように、Ｐ－セレクチンの阻害は、アテローム性動脈硬化症治療の有用な標的である（非特許文献９を参照のこと）。アテローム硬化性病変部位のＰ－セレクチン発現の増加が報告されており、Ｐ－セレクチン発現の規模は、病変サイズと相関するようである。Ｐ－セレクチンによって媒介される単球の接着がアテローム斑進行に寄与する可能性が高い（非特許文献１０を参照のこと）。

【００１０】

Ｐ－セレクチンの阻害はまた、他の疾患または様態（例えば、血栓症（Ｗａｋｅｆｉｅｌｄら、Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２８（２００８）３８７－３９１；Ｍｙｅｒｓら、Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ ９７（２００７）４００－４０７）、アテローム性血栓症（Ｆｕｓｔｅｒら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ ４６（２００５）１２０９－１２１８）、再狭窄（Ｂｉｅｎｖｅｎｕら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ １０３（２００１）１１２８－１１３４）、心筋梗塞（Ｆｕｒｍａｎら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ ３８（２００１）１００２－１００６）、虚血再潅流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息（Ｒｏｍａｎｏ、Ｔｒｅａｔ Ｒｅｓｐｉｒ Ｍｅｄ ４（２００５）８５－９４）、慢性閉塞性肺疾患（Ｒｏｍａｎｏ、Ｔｒｅａｔ Ｒｅｓｐｉｒ Ｍｅｄ ４（２００５）８５－９４）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応（Ｓｔａｉｔｅら、Ｂｌｏｏｄ ８８（１９９６）２９７３－２９７９）、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎（Ｔｉａｎｆｕ Ｗｕ、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ＆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ ５６（２００７）９４９－９５９）、潰瘍性大腸炎（Ｉｒｖｉｎｇら、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ ＆ Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ２０（２００８）２８３－２８９）、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎（Ｋｒｕｇｌｕｇｅｒら、Ｊ Ｐｅｒｉｏｄｏｎｔａｌ Ｒｅｓ ２８：１４５－１５１）、歯周炎（Ｋｒｕｇｌｕｇｅｒら、Ｊ Ｐｅｒｉｏｄｏｎｔａｌ Ｒｅｓ ２８：１４５－１５１）、溶血性尿毒症症候群、乾癬（Ｆｒｉｅｄｒｉｃｈら、Ａｒｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２９７（２００６）３４５－３５１）、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ（Ｇｒｏｂｅｒら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９１（１９９３）２６０９－２６１９）、グレーブス病（Ｈａｒａら、Ｅｎｄｏｃｒ Ｊ． ４３（１９９６）７０９－７１３）、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症（Ｍｙｅｒｓら、Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ ９７（２００７）４００－４０７）、血栓後症候群、不安定アンギナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患（例えば、末梢動脈疾患）（ｖａｎ ｄｅｒ Ｚｅ

ｅら、Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ ５２（２００６）６５７－６６４）、癌関連転移（ＭｃＥｖｅｒ、Ｇｌｙｃｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｊｏｕｒｎａｌ １４（１９９７）５８５－５９１）、鎌状赤血球症候群（鎌状赤血球貧血が含まれるが、これに限定されない）（Ｂｌａｎｎら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｔｈｒｏｍｂｏｌｙｓｉｓ、１０．１００７／ｓ１１２３９－００７－０１７７－７（２００７年１２月１４日））、臓器拒絶（移植片対宿主）、または鬱血性心不全が含まれる）の有用な標的であり得る。

【００１１】

多数の重要な生物学的過程（炎症過程および接着過程が含まれる）におけるセレクチンの役割を考慮すると、新規のセレクチンインヒビターが依然として必要であることが理解され得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１２】

【特許文献１】米国特許第５，８４０，６７９号明細書

【非特許文献】

【００１３】

【非特許文献１】Ｓｏｍｅｒｓ，Ｗ．Ｓ．ら、Ｃｅｌｌ、２０００、１０３：４６７－４７９

【非特許文献２】Ｓａｋｏ，Ｄ．ら、Ｃｅｌｌ、１９９５、８２（２）：３２３－３３１

【非特許文献３】Ｐｏｕｙａｎｉ，Ｎ．ら、Ｃｅｌｌ、１９９５、８２（２）：３３３－３４３

【非特許文献４】Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐ．Ｐ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、１９９５、２７０（３９）：２２６７７－２２６８０

【非特許文献５】Ｆｒｅｎｅｔｔｅ，Ｐ．Ｓ．ら、Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ、１９９７、７８（１）：６０－６４

【非特許文献６】Ｋｕｍａｒ，Ａ．ら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ、１９９９、９９（１０）：１３６３－１３６９

【非特許文献７】Ｔａｋａｄａ，Ｍ．ら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．、１９９７、９９（１１）：２６８２－２６９０

【非特許文献８】Ｓｃａｌｉａ，Ｒ．ら、Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ．、１９９９、８４（１）：９３－１０２

【非特許文献９】Ｊｏｈｎｓｏｎ，Ｒ．Ｃ．ら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．、１９９７、９９：１０３７－１０４３

【非特許文献１０】Ｍｏｌｅｎａａｒ，Ｔ．Ｊ．Ｍ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、２００３、（６６）：８５９－８６６

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

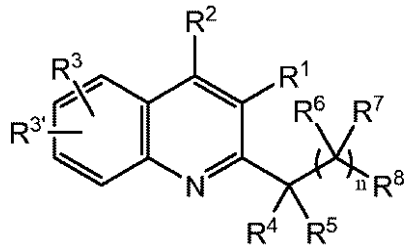
【００１４】

概要

本教示は、式Ｉ：

【００１５】

【化４】



I

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[3]’、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、本明細書中に定義の通りである）の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステルを提供する。

【００１６】

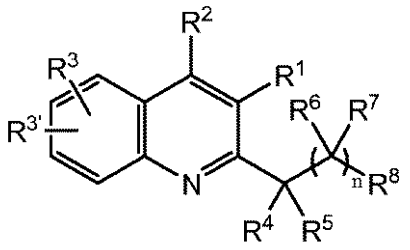
本教示はまた、薬学的有効量の１つまたは複数の式Ｉの化合物（またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル）および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物に関する。本教示はまた、式Ｉの化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステルの作製および使用方法を提供する。いくつかの実施形態では、本教示は、例えば、哺乳動物におけるセレクチン媒介性細胞内接着を少なくとも一部調整するために有効量の１つまたは複数の式Ｉの化合物（またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステル）を哺乳動物に投与することによる、セレクチン媒介性細胞間接着過程によって特徴づけられる容態を有する哺乳動物を治療する方法を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目１）

式Ｉ：

【化２６】



I

（式中、

Ｒ[1]は、－ＯＲ[9]、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[10]、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ[9]、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[10]Ｒ[11]、－Ｃ（Ｓ）Ｒ[10]、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ[9]、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ[10]Ｒ[11]、－Ｃ（ＮＲ[10]）Ｒ[10]、－Ｃ（ＮＲ[10]）ＮＲ[10]Ｒ[11]、－ＮＲ[10]Ｒ[11]、－ＮＲ[11]Ｃ（Ｏ）Ｒ[10]、－ＮＲ[11]Ｃ（Ｏ）ＮＲ[10]Ｒ[11]、－ＮＲ[11]Ｃ（ＮＲ[10]）ＮＲ[10]Ｒ[11]、－ＮＲ[11]Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ[10]、または－ＮＲ[11]Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ[10]Ｒ[11]であり、

Ｒ[2]は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ[9]、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[10]Ｒ[11]、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、

Ｒ[3]およびＲ[3]’は、独立して、Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ[9]、－ＮＲ[10]Ｒ[11]、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ[10]、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＯＲ[9]、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ[10]Ｒ[11]、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[10]、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ[9]、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ[10]Ｒ[11]、－Ｃ（Ｓ）Ｒ[10]、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ[9]、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ[10]Ｒ[11]、－Ｃ（ＮＲ[10]）ＮＲ[10]Ｒ[11]、Ｃ$_1$～

$_{10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換されるか、

R^3および$R^{3'}$は、それぞれが結合する炭素原子と共に、$C_{4\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、４～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{4\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、４～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、

R^4およびR^5は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換されるか、

R^4およびR^5は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、

R^6およびR^7は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換されるか、

R^6およびR^7は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、

但し、R^4およびR^5ならびにR^6およびR^7の少なくとも１つは、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、

R^8は、$C_{6\sim14}$アリール基または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{6\sim14}$アリール基および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換され、

R^9は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）R^{10}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{10}R^{11}$、－Ｃ（Ｓ）R^{10}、－Ｃ（Ｓ）$NR^{10}R^{11}$、－Ｃ（NR^{10}）R^{10}、－Ｃ（NR^{10}）$NR^{10}R^{11}$、－Ｓ（Ｏ）$_m$$R^{10}$、ｉ－Ｓ（Ｏ）$_m$$NR^{10}R^{11}$、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１

４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基と任意選択的に置換され、
Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－ＯＣ$_{6～14}$アリール、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{6～14}$アリール、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{6～14}$アリール、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{6～14}$アリール、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、ｔ－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基と任意選択的に置換され、
Ｒ^{12}は、それぞれの存在において、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、オキソ、－Ｏ－Ｚ－Ｒ^{13}、－ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｎ（Ｏ）Ｒ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^{13}、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｏ－Ｚ－Ｒ^{13}、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｚ－Ｒ^{13}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、ｎ－Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{13}－Ｚ－Ｒ^{14}、－Ｓｉ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_3$、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{15}基と任意選択的に置換され、
Ｒ^{13}およびＲ^{14}は、それぞれの存在において、独立して、Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{15}基と任意選択的に置換され、
Ｒ^{15}は、それぞれの存在において、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＨ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＨ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_3$、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{1～10}$アルコキシ基、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、

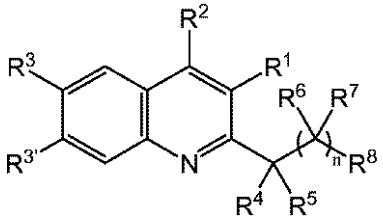
Ｚは、それぞれの存在において、独立して、２価のＣ$_{1～10}$アルキル基、２価のＣ$_{2～10}$アルケニル基、２価のＣ$_{2～10}$アルキニル基、２価のＣ$_{1～10}$ハロアルキル基、または共有結合であり、
ｍは、それぞれの存在において、独立して、０、１、または２であり、
ｎは、０、１、または２である）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目２）
Ｒ^{1}は－ＯＲ^{9}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、または－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、項目１に定義の通りである、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３）
Ｒ^{1}は－ＯＨである、項目２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

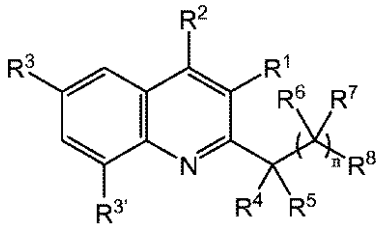
（項目４）
Ｒ^{2}は－Ｃ（Ｏ）ＯＨである、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目５）
前記化合物は、式Ｉａ、式Ｉｂ、式Ｉｃ、式Ｉｄ、式Ｉｅ、または式Ｉｆ：

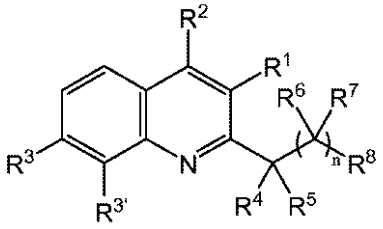
【化２７】



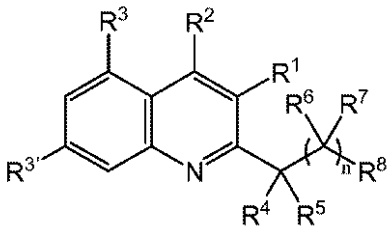
Ia,



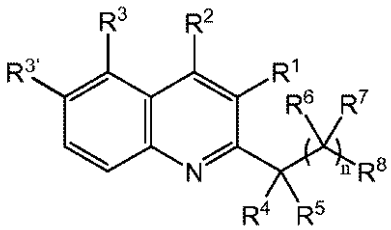
Ib,



Ic,

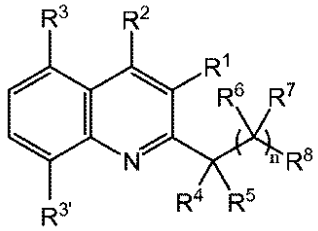


Id,



Ie, または

【化２８】



If,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[3]’、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、項目１に定義の通りである）を有する、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目６）

Ｒ[3]およびＲ[3]’は、独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ[9]、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ[9]、Ｃ[1～10]アルキル基、Ｃ[3～14]シクロアルキル基、Ｃ[6～14]アリール基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、Ｃ[1～10]アルキル基、Ｃ[3～14]シクロアルキル基、Ｃ[6～14]アリール基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換され、Ｒ[9]、Ｒ[12]、およびＺは項目１に定義の通りである、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目７）

Ｒ[3]およびＲ[3]’は、独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＦ[3]、Ｃ[1～10]アルキル基、Ｃ[3～14]シクロアルキル基、－ＣＯ[2]Ｈ、－ＯＣ[1～10]アルキル、－ＯＣＦ[3]、－Ｃ（ＣＦ[3]）[2]ＯＨ、フェニル、または５～１４員ヘテロアリール基である、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目８）

Ｒ[3]およびＲ[3]’の一方はＨであり、他方は－ＣＦ[3]である、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目９）

Ｒ[3]およびＲ[3]’の１つは－Ｃ（ＣＦ[3]）[2]ＯＨである、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目１０）

Ｒ[3]およびＲ[3]’は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ[4～14]シクロアルキル基または４～１４員シクロヘテロアルキル基を形成し、Ｃ[4～14]シクロアルキル基および４～１４員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換され、ＺおよびＲ[12]は、項目１に定義の通りである、項目１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

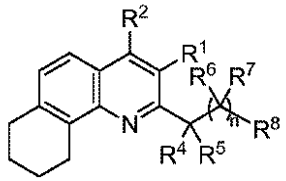
（項目１１）

Ｒ[3]およびＲ[3]’は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ[6]シクロアルキル基を形成する、項目１０に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目１２）

前記化合物は、式Ｉｇ：

【化２９】



Ig,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、項目１に定義の通りである）を有する、項目１１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目１３）

Ｒ[4]およびＲ[5]ならびにＲ[6]およびＲ[7]のうちの少なくとも１つは、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ[3～14]シクロアルキル基を形成し、ＺおよびＲ[12]は、本明細書中に定義の通りである、項目１～項目１２のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目１４）

Ｒ[4]およびＲ[5]は、それらの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ[3～14]シクロアルキル基を形成し、ＺおよびＲ[12]は、項目１に定義の通りである、項目１３に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目１５）

Ｒ[4]およびＲ[5]は、それらの共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成する、項目１４に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

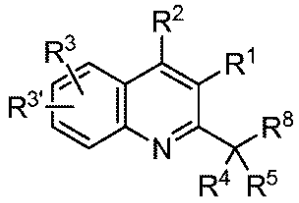
（項目１６）

ｎは０である、項目１～項目１５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目１７）

前記化合物は、式ＩＩ：

【化３０】



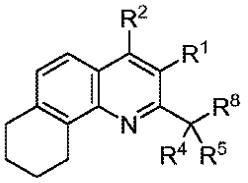
II,

（式中、Ｒ[4]およびＲ[5]は、それらの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ[3～14]シクロアルキル基を形成し、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[3']、Ｒ[8]、Ｒ[12]、およびＺは、項目１に定義の通りである）を有する、項目１～項目１６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目１８）

前記化合物は、式ＩＩｇ：

【化３１】



IIg,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[8]は、項目１に定義の通りである）を有する、項目１７に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

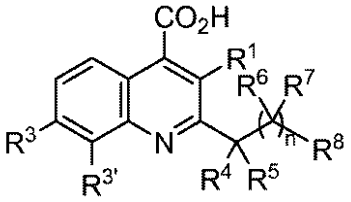
（項目１９）

ｎは１である、項目１～項目１５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目２０）

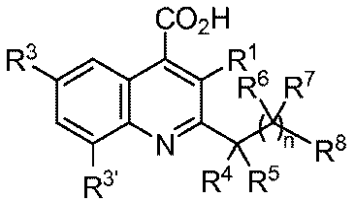
前記化合物は、式ＩＶａまたは式ＩＶｂ：

【化３２】



IVa または

【化３３】



IVb,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ[3]’、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、項目１に定義の通りである）を有する、項目１～項目１８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目２１）

ｎは１であり、Ｒ[6]およびＲ[7]は、独立して、ＨまたはＣ$_{1～6}$アルキル基であり、Ｃ$_{1～6}$アルキル基は、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換され、ＺおよびＲ[12]は、項目１に定義の通りである、項目１～項目２０のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目２２）

ｎは１であり、Ｒ[6]およびＲ[7]は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基と任意選択的に置換されるＣ$_{3～14}$シクロアルキル基を形成し、ＺおよびＲ[12]は、項目１に定義の通りである、項目１～項目２０のいずれか１項に記載の化

合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目２３）
R^6およびR^7は、それらのそれぞれの共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成する、項目２２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目２４）
R^4およびR^5は、独立して、Ｈまたは１～４個の－Ｚ－R^{12}基と任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキル基であり、ＺおよびR^{12}は、項目１に定義の通りである、項目２２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目２５）
R^8は、ハロゲン、－Ｏ－Ｚ－R^{13}、$C_{1\sim10}$アルキル基、または$C_{1\sim10}$ハロアルキル基と置換される$C_{6\sim14}$アリール基であり、ＺおよびR^{13}は、項目１に定義の通りである、項目１～項目２４のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目２６）
R^8は、ハロゲン、－Ｏ－Ｚ－R^{13}、$C_{1\sim10}$アルキル基、または$C_{1\sim10}$ハロアルキル基と置換されるフェニル基であり、ＺおよびR^{13}は、項目１に定義の通りである、項目２５に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目２７）
前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－エチル－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ｓｅｃ－ブチル－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－フルオロ－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目２８）
前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－７－エチル－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７－メチルキノリン－４－カルボン酸；８－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－ｓｅｃ－ブチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；７－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－６－フルオロ－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メチルキノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸から選択される

、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目２９）

前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸；６－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３，６－ジヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；７－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；６－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３，６－ジヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；および６－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３０）

前記化合物は、３－ヒドロキシ－８－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３１）

前記化合物は、２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－フェニル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸；８－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；６－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３２）
前記化合物は、３－ヒドロキシ－２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（２－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロブチル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（チオフェン－３－イル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－２－（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目３３）
前記化合物は、２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６，８－ジメチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；７－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；６－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；７－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸；および６－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。
（項目３４）
前記化合物は、２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；７－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メトキシキノリン－４－カルボン酸

；および２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３５）

前記化合物は、２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸；８－エチル－２－（１－トリルシクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；８－メチル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６，８－ジメチル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；８－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；７－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３６）

前記化合物は、３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－フェニル－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メチル－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－フェニル－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチル－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル－６－エチル－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－エチル－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；および２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニル－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３７）

前記化合物は、３－ヒドロキシ－６－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－６－フェニル－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－６，８－ビス（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－フェニル）シクロプロピル－３－ヒドロキシ－６，８－ビス－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；６－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル

）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４，８－ジカルボン酸；２－（１－（４－クロロ－フェニル）－シクロプロピル）－８－シクロプロピル－３－ヒドロキシ－キノリン－４－カルボン酸；８－シクロプロピル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニル－シクロプロピル）－キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニル－シクロプロピルメチル）－８－トリフルオロメチル－キノリン－４－カルボン酸；２－（１－ベンジル－シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－トリフルオロメチル－キノリン－４－カルボン酸；および３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－ｐ－トリル－シクロプロピル）－キノリン－４－カルボン酸から選択される、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３８）

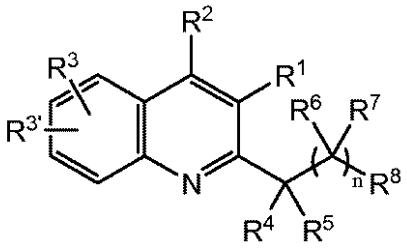
３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸；２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルエチル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；２－［１－（４－クロロフェニル）エチル］－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルエチル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸；および２－（４－クロロベンジル）－３－［（モルホリン－４－イルカルボニル）オキシ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル。

（項目３９）

治療有効量の項目１～項目３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル、および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物。

（項目４０）
治療有効量の項目１～項目３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルを哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物におけるセレクチン媒介性細胞内接着を阻害する方法。
（項目４１）
治療有効量の項目１～項目３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態を哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物における血栓症を治療または予防する方法。
（項目４２）
治療有効量の項目１～項目３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態を哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物における疾患または障害を治療または予防する方法であって、前記疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再潅流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、強膜炎、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アンギナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、癌関連転移、鎌状赤血球貧血、臓器移植拒絶、および鬱血性心不全から選択される、方法。
（項目４３）
哺乳動物の疾患または障害の治療または予防のための薬物を作製するための項目１～項目３８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩形態、水和物形態、もしくはエステル形態の使用であって、前記疾患または障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再潅流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、強膜炎、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アンギナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、癌関連転移、鎌状赤血球貧血、臓器移植拒絶、および鬱血性心不全から選択される、使用。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
詳細な説明
本教示は、式Ｉ：
【００１８】

【化５】



I

（式中、
R^1は、－ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（ＮＲ^{10}）Ｒ^{10}、－Ｃ（ＮＲ^{10}）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{11}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、
－ＮＲ^{11}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{11}Ｃ（ＮＲ^{10}）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＮＲ^{11}Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^{10}、または－ＮＲ^{11}Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、
R^2は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、またはカルボン酸バイオアイソスターであり、
R^3および$R^{3'}$は、独立して、Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ^9、－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^{10}、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＯＲ^9、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^9、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（ＮＲ^{10}）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換されるか、
あるいは、R^3および$R^{3'}$は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ$_{4\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、４～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成することができ、上記Ｃ$_{4\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、４～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換され、
R^4およびR^5は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換されるか、
あるいは、R^4およびR^5は、その共通の各炭素原子と共に、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、上記Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換され、
R^6およびR^7は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim10}$アルキニル基、Ｃ$_{3\sim14}$シ

クロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換されるか、
あるいは、R^{6}およびR^{7}は、その共通の各炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成することができ、上記$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換され、
但し、R^{4}およびR^{5}ならびにR^{6}およびR^{7}の少なくとも１つは、その共通の各炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成し、上記$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換され、
R^{8}は、$C_{6\sim14}$アリール基または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記$C_{6\sim14}$アリール基および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換され、
R^{9}は、それぞれ独立して、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）R^{10}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{10}R^{11}$、－Ｃ（Ｓ）R^{10}、－Ｃ（Ｓ）$NR^{10}R^{11}$、－Ｃ（NR^{10}）R^{10}、－Ｃ（NR^{10}）$NR^{10}R^{11}$、－Ｓ（Ｏ）$_m R^{10}$、－Ｓ（Ｏ）$_m NR^{10}R^{11}$、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換され、
R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｓ）NH_2、－$OC_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{1\sim10}$アルキル、－$OC_{6\sim14}$アリール、－Ｃ（Ｏ）－$C_{6\sim14}$アリール、－Ｃ（Ｏ）－$OC_{6\sim14}$アリール、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（$C_{1\sim10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－$C_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$C_{1\sim10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$C_{6\sim14}$アリール、－Ｓ（Ｏ）$_m$－$C_{1\sim10}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－$OC_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換され、
R^{12}は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、オキソ、－Ｏ－Ｚ－R^{13}、－NR^{13}－Ｚ－R^{14}、－Ｎ（Ｏ）R^{13}－Ｚ－R^{14}、－Ｓ（Ｏ）$_m R^{13}$、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｏ－Ｚ－R^{13}、－Ｓ（Ｏ）$_m NR^{13}$－Ｚ－R^{14}、－Ｃ（Ｏ）R^{13}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｚ－R^{13}、－Ｃ（Ｏ）NR^{13}－Ｚ－R^{14}、－Ｃ（Ｓ）NR^{13}－Ｚ－R^{14}、－Ｓｉ（$C_{1\sim10}$アルキル）$_3$、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{15}基で任意選択的に置換され、
R^{13}およびR^{14}は、それぞれ独立して、Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、－

Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、上記Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{15}基で任意選択的に置換され、

Ｒ^{15}は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ、ｌ）－Ｓ（Ｏ）$_m$－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）－ＯＣ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＨ－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＨ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＨ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_3$、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{1～10}$アルコキシ基、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり、

Ｚは、それぞれ独立して、２価のＣ$_{1～10}$アルキル基、２価のＣ$_{2～10}$アルケニル基、２価のＣ$_{2～10}$アルキニル基、２価のＣ$_{1～10}$ハロアルキル基、または共有結合であり、

ｍは、それぞれ独立して、０、１、または２であり、

ｎは、０、１、または２である）の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、水和物、およびエステルを提供する。

【００１９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＯＲ^{9}または－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}（式中、Ｒ^{9}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^{10}、－Ｓ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり得、上記Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換することができ、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｚ、およびｍは、本明細書中に定義の通りである）であり得る。例えば、Ｒ^{1}は、－ＯＨ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、－ＯＳ（Ｏ）$_m$Ｒ^{10}、－ＯＳ（Ｏ）$_m$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}、または－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり得る。一定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＯＨ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、または－ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり得る。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は－ＯＨであり得る。

【００２０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9（式中、Ｒ^{9}は、本明細書中に定義の通りである）であり得る。一定の実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｈ、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４ヘテロアリール基、であり得、上記Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アル

キニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で独立的且つ任意選択的に置換され、ＺおよびR^{12}は、本明細書中に定義の通りである。例えば、R^2は－Ｃ（Ｏ）ＯＨであり得る。

【００２１】

他の実施形態では、R^2は、－Ｃ（Ｏ）ＮR^{10}R^{11}（式中、R^{10}およびR^{11}は、本明細書中に定義の通りである）であり得る。例えば、R^{10}およびR^{11}は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり得、上記$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換される。特定の実施形態では、R^2は、－Ｃ（Ｏ）NH_2または－Ｃ（Ｏ）ＮＨR^{10}（式中、R^{10}は、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{2\sim10}$アルキニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基であり得、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{2\sim10}$アルケニル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換される）であり得る。

【００２２】

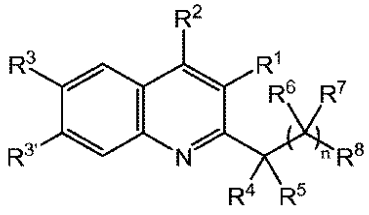
他の実施形態では、R^2は、カルボン酸バイオアイソスター（アミド、スルホンアミド、スルホン酸、３－ヒドロキシ－４Ｈ－ピラン－４－オン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはテトラゾールなどであるが、これらに限定されない）であり得、これらをそれぞれ任意選択的に（例えば、$C_{1\sim10}$アルキル基、ＯＨなどで）置換することができる。

【００２３】

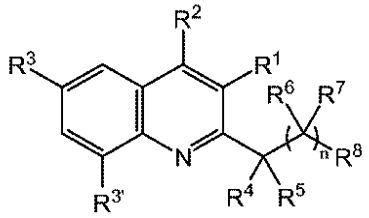
いくつかの実施形態では、本教示の化合物を、式Ｉａ、式Ｉｂ、式Ｉｃ、式Ｉｄ、式Ｉｅ、または式Ｉｆ：

【００２４】

【化６】



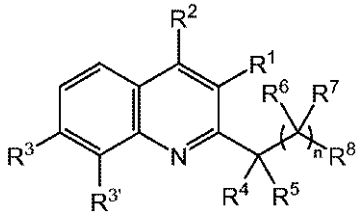
Ia,



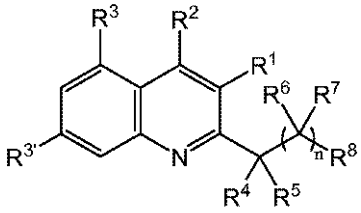
Ib,

【００２５】

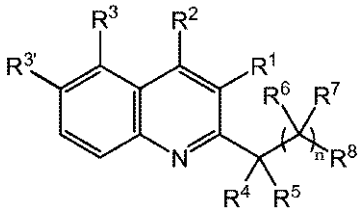
【化７】



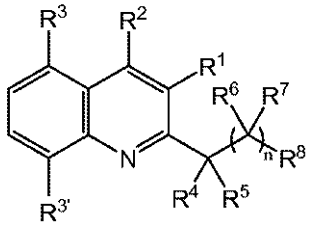
Ic,



Id,



Ie, または



If,

（式中、R^1、R^2、R^3、R^3’、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、およびｎは、本明細書中に定義の通りである）によって示すことができる。

【００２６】

式Ｉ、式Ｉａ、式Ｉｂ、式Ｉｃ、式Ｉｄ、式Ｉｅ、または式Ｉｆによって示す化合物のいくつかの実施形態では、R^3およびR^3’は、独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ^9、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^9、$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、または５～１４員ヘテロアリール基であり得、上記$C_{1\sim10}$アルキル基、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、および５～１４員ヘテロアリール基は、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、R^3およびR^3’は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim6}$ アルキル）、－ＣＯＯＨ、$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、フェニル基、または５～１０員ヘテロアリール基であり得、上記$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{3\sim10}$シクロアルキル基、フェニル基、および５～１０員ヘテロアリール基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである。例えば、R^3およびR^3’は、独立して、－Ｏ－（$C_{1\sim6}$アルキル）であり得、上記$C_{1\sim6}$アルキル基は

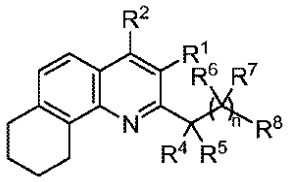
任意選択的に置換され得る（例えば、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、および－ＯＣＦ$_3$）か、任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、－ＣＦ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＦ$_3$）（ＣＨ$_3$）ＯＨ、および－Ｃ（ＣＦ$_3$）$_2$ＯＨ）であり得るか、または任意選択的に置換されたＣ$_{3\sim14}$シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基）であり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}およびＲ^3’は、独立して、Ｈ、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－Ｃ（ＣＦ$_3$）（ＣＨ$_3$）ＯＨ、または－Ｃ（ＣＦ$_3$）$_2$ＯＨであり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はＨであり得、Ｒ^3’は－Ｃ（ＣＦ$_3$）$_2$ＯＨであり得る。他の実施形態では、Ｒ^{3}は－Ｃ（ＣＦ$_3$）$_2$ＯＨであり得、Ｒ^3’はＨであり得る。他の実施形態では、Ｒ^{3}およびＲ^3’は共にＨであり得る。一定の実施形態では、Ｒ^{3}またはＲ^3’は、フェニル基またはチエニル基であり得、これらはそれぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換され得、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである。

【００２７】

他の実施形態では、Ｒ^{3}およびＲ^3’は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ$_{4\sim14}$シクロアルキル基または４～１４員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、上記Ｃ$_{4\sim14}$シクロアルキル基および４～１４員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである。シクロアルキル基およびシクロヘテロアルキル基の例には、シクロヘキシル基およびピペリジル基（それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである）が含まれるが、これらに限定されない。例えば、Ｒ^{3}およびＲ^3’は、炭素原子と共に結合して、シクロヘキシル基を形成することができる。いくつかの実施形態では、本教示の化合物は、式Ｉｇ：

【００２８】

【化８】



Ig,

（式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、Ｒ^8、およびｎは、本明細書中に定義の通りである）を有する。

【００２９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、独立して、Ｈまたは１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルキル基であり得、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである。他の実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、その共通の炭素原子と共に、Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基または３～１４員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、上記Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基および３～１４員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、その共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換されるＣ$_{3\sim14}$アルキル基を形成することができ、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通りである。Ｃ$_{3\sim14}$シクロアルキル基の例には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基（それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ^{12}は、本明細書中に定義の通

りである）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、R^4およびR^5は、その共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成することができる。

【００３０】

いくつかの実施形態では、R^6およびR^7は、それぞれ独立して、Hまたは$C_{1\sim6}$アルキル基であり得、上記$C_{1\sim6}$アルキル基は、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。他の実施形態では、R^6およびR^7は、その共通の炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基または３～１４員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、上記$C_{3\sim14}$シクロアルキル基または３～１４員シクロヘテロアルキル基はそれぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。例えば、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基はシクロプロピル基であり得る。

【００３１】

いくつかの実施形態では、R^4およびR^5ならびにR^6およびR^7の少なくとも１つは、その共通の各炭素原子と共に、$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、または５～１４員ヘテロアリール基を形成することができ、上記$C_{3\sim14}$シクロアルキル基、$C_{6\sim14}$アリール基、３～１４員シクロヘテロアルキル基、および５～１４員ヘテロアリール基は、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換され、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。R^4およびR^5が$C_{3\sim14}$シクロアルキル基を形成し、且つｎが１である一定の実施形態では、R^6およびR^7は、独立して、Hまたは１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキル基であり得、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。R^4およびR^5が、独立して、Hまたは１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキル基であり得、且つｎが１である他の実施形態では、R^6およびR^7は$C_{3\sim14}$シクロアルキル基を形成することができ、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。

【００３２】

いくつかの実施形態では、R^8は、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換される$C_{6\sim14}$アリール基であり得、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、R^8は、ハロゲン、－Ｏ－Ｚ－R^{13}、$C_{1\sim10}$アルキル基、または$C_{1\sim10}$ハロアルキル基で任意選択的に置換される$C_{6\sim14}$アリール基であり得、ＺおよびR13は、本明細書中に定義の通りである。例えば、R^8は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、および－ＯＣＦ$_3$で任意選択的に置換されるフェニル基であり得る。

【００３３】

いくつかの実施形態では、R^8は、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換される５～１４員ヘテロアリール基であり得、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、R^8は、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換されるチエニル基であり得、ＺおよびR12は、本明細書中に定義の通りである。特定の実施形態では、R^8は、非置換チエニル基であり得る。

【００３４】

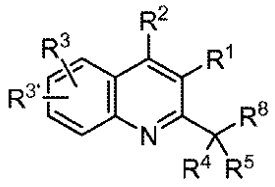
本教示の化合物のいくつかの実施形態では、ｎは０であり得る。他の実施形態では、ｎは１であり得る。

【００３５】

ｎが０の実施形態について、本教示の化合物を、式ＩＩ：

【００３６】

【化９】

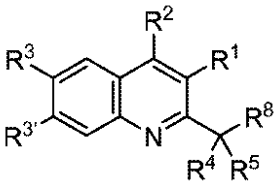


II,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[3]’、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[8]は、本明細書中に定義の通りである）によって示すことができる。これらの実施形態の一定の化合物を、式ＩＩａ、式ＩＩｂ、式ＩＩｃ、式ＩＩｄ、式ＩＩｅ、または式ＩＩｆ：

【００３７】

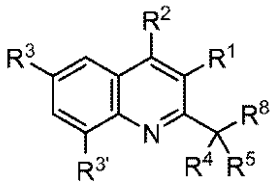
【化１０】



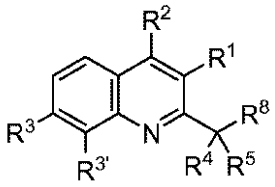
IIa,

【００３８】

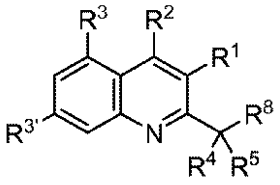
【化１１】



IIb,

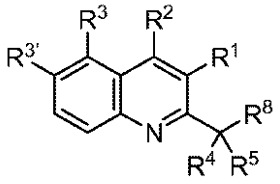


IIc,



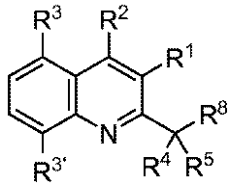
,

IId,



,

IIe, または



IIf,

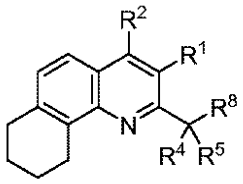
（式中、R^1、R^2、R^3、$R^{3'}$、R^4、R^5、およびR^8は、本明細書中に定義の通りである）によってさらに示すことができる。

【００３９】

式ＩＩ、式ＩＩａ、式ＩＩｂ、式ＩＩｃ、式ＩＩｄ、式ＩＩｅ、または式ＩＩｆによって示される化合物のいくつかの実施形態では、R^3および$R^{3'}$は、それぞれが結合する炭素原子と共に、$C_{4\sim14}$シクロアルキル基または４～１４員シクロヘテロアルキル基を形成し、上記$C_{4\sim14}$シクロアルキル基および４～１４員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－R^{12}基で任意選択的に置換され、ＺおよびR^{12}は、本明細書中に定義の通りである。いくつかの実施形態では、R^3および$R^{3'}$は、それぞれが結合する炭素原子と共に、C_6シクロアルキル基を形成する。例えば、本発明の化合物は、式ＩＩｇ：

【００４０】

【化１２】



IIg,

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[8]は、本明細書中に定義の通りである）の構造を有することができる。

【００４１】

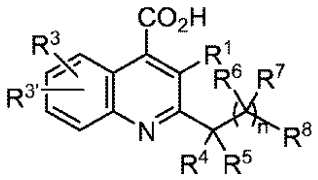
式ＩＩ、式ＩＩａ、式ＩＩｂ、式ＩＩｃ、式ＩＩｄ、式ＩＩｅ、式ＩＩｆ、または式ＩＩｇによって示される化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ[4]およびＲ[5]は、その共通の炭素原子と共に、Ｃ[3～14]シクロアルキル基または３～１４員シクロヘテロアルキル基を形成することができ、上記Ｃ[3～14]シクロアルキル基および３～１４員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ[12]は、本明細書中に定義の通りである。一定の実施形態では、Ｒ[4]およびＲ[5]は、その共通の炭素原子と共に、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基で任意選択的に置換されるＣ[3～14]アルキル基を形成することができ、ＺおよびＲ[12]は、本明細書中に定義の通りである。Ｃ[3～14]シクロアルキル基の例には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基（それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基で任意選択的に置換することができ、ＺおよびＲ[12]は、本明細書中に定義の通りである）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、Ｒ[4]およびＲ[5]は、その共通の炭素原子と共に、シクロプロピル基またはシクロブチル基を形成することができる。

【００４２】

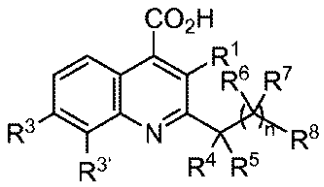
本教示の化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ[2]はＣ（Ｏ）ＯＨであり得、これらの実施形態の化合物を、式ＩＩＩ、式ＩＩＩａ、または式ＩＩＩｂ：

【００４３】

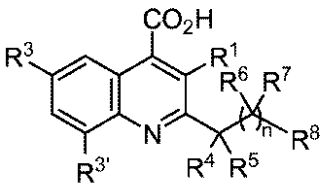
【化１３】



III,



IIIa, または

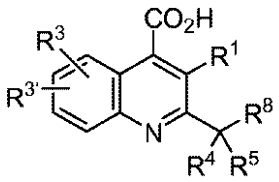


IIIb,

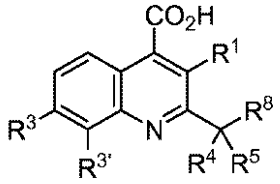
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ[3']、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、本明細書中に定義の通りである）によって示すことができる。一定の実施形態では、ｎは０であり得、これらの実施形態の化合物を、式ＩＶ、式ＩＶａ、または式ＩＶｂ：

【００４４】

【化１４】



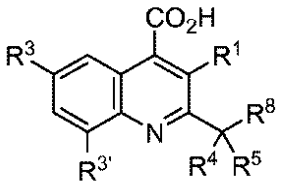
IV,



IVa, または

【００４５】

【化１５】



IVb,

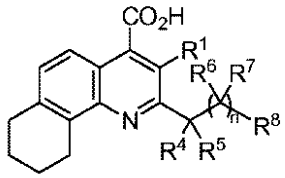
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[3]、Ｒ[3]’、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[8]は、本明細書中に定義の通りである）によってさらに示すことができる。

【００４６】

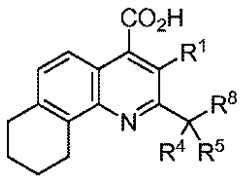
式ＩＩＩ、式ＩＩＩａ、式ＩＩＩｂ、式ＩＶ、式ＩＶａ、または式ＩＶｂによって示される化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ[3]およびＲ[3]’は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ[4～14]シクロアルキル基または４～１４員シクロヘテロアルキル基を形成し、上記Ｃ[4～14]シクロアルキル基および４～１４員シクロヘテロアルキル基は、それぞれ、１～４個の－Ｚ－Ｒ[12]基で任意選択的に置換され、ＺおよびＲ[12]は、本明細書中に定義の通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ[3]およびＲ[3]’は、それぞれが結合する炭素原子と共に、Ｃ[6]シクロアルキル基を形成する。例えば、本発明の化合物は、式ＩＩＩｃまたはＩＶｃ：

【００４７】

【化１６】



IIIc



IVc

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、およびｎは、本明細書中に定義の通りである）の構造を有することができる。

【００４８】

本明細書を通して、組成物が特定の成分を有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、または含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載する場合、あるいは過程が特定の処理工程を有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、または含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載する場合、本教示の組成物はまた、引用した成分から本質的になるか、引用した成分からなり、本教示の過程はまた、引用した処理工程から本質的になるか、引用した処理工程からなることを意図する。

【００４９】

本出願では、要素または成分が引用した要素または成分のリストの中に含まれ、そして／または引用した要素または成分のリストから選択されるといわれる場合、要素または成分は引用した要素または成分のいずれか１つであってよく、引用した要素または成分の２

つ以上からなる群から選択されてもよいと理解すべきである。
【００５０】
他で具体的に示さない限り、本明細書中での単数形の使用には、複数形の使用も含まれる（その逆もある）。さらに、用語「約」を定量値の前に使用する場合、他で具体的に示さない限り、本教示には、特定の定量値自体も含まれる。
【００５１】
本教示が依然として操作可能である限り、工程の順序または一定の行為の順序は重要でないと理解すべきである。さらに、２つ以上の工程または行為を同時に行うことができる。
【００５２】
本明細書中で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードをいう。
【００５３】
本明細書中で使用する場合、「オキソ」は、二重結合酸素（すなわち、＝Ｏ）をいう。
【００５４】
本明細書中で使用する場合、「アルキル」は、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基をいう。アルキル基の例には、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル）、およびペンチル基（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などが含まれる。いくつかの実施形態では、アルキル基を、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基から独立して選択される最大４個までの置換基で置換することができ、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである。低級アルキル基は、典型的には、最大６個までの炭素原子を有する。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびイソプロピル）、およびブチル基（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル）が含まれる。
【００５５】
本明細書中で使用する場合、「アルケニル」は、１つまたは複数の炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基をいう。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニル基などが含まれるが、これらに限定されない。１つまたは複数の炭素－炭素二重結合は、内部（２－ブテン中など）または末端（１－ブテン中など）に存在し得る。いくつかの実施形態では、アルケニル基を、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基（式中、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基で置換することができる。
【００５６】
本明細書中で使用する場合、「アルキニル」は、１つまたは複数の炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基をいう。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、およびペンチニルなどが含まれるが、これらに限定されない。１つまたは複数の炭素－炭素三重結合は、内部（２－ブチン中など）または末端（１－ブチン中など）に存在し得る。いくつかの実施形態では、アルキニル基を、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基（式中、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基で置換することができる。
【００５７】
本明細書中で使用する場合、「アルコキシ」は、－Ｏ－アルキル基をいう。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシ）、およびｔ－ブトキシ基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、－Ｏ－アルキル基中のアルキル基を、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基（式中、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基で置換することができる。
【００５８】

本明細書中で使用する場合、「アルキルチオ」は、－Ｓ－アルキル基をいう。アルキルチオ基の例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ（例えば、ｎ－プロピルチオおよびイソプロピルチオ）、およびｔ－ブチルチオ基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、－Ｓ－アルキル基中のアルキル基を、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基（式中、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基で置換することができる。

【００５９】

本明細書中で使用する場合、「ハロアルキル」は、１つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルキル基をいう。ハロアルキル基の例には、ＣＦ$_3$、Ｃ$_2$Ｆ$_5$、ＣＨＦ$_2$、ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＣｌ$_3$、ＣＨＣｌ$_2$、ＣＨ$_2$Ｃｌ、およびＣ$_2$Ｃｌ$_5$などが含まれるが、これらに限定されない。ペルハロアルキル基（すなわち、全水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基（例えば、ＣＦ$_3$およびＣ$_2$Ｆ$_5$））は、「ハロアルキル」の定義の範囲内に含まれる。

【００６０】

本明細書中で使用する場合、「シクロアルキル」は、非芳香族炭素環基（環化アルキル基、環化アルケニル基、および環化アルキニル基が含まれ、例えば、３～１４個の環炭素原子を有し、任意選択的に１つまたは複数の（例えば、１、２、または３個の）二重結合または三重結合を含む）をいう。シクロアルキル基は、単環（例えば、シクロヘキシル）または多環（例えば、縮合、架橋、および／またはスピロ環系を含む）であり得、炭素原子は、環系の内側または外側に存在する。シクロアルキル基の任意の適切な環の位置で、所定の化学構造と共有結合することができる。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカリル、アダマンチル、およびスピロ［４．５］デカニル基、ならびにそのホモログおよび異性体などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基を、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基（式中、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基で置換することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基を、１つまたは複数のオキソ基で置換することができる。

【００６１】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素の原子をいい、例えば、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、硫黄（Ｓ）、リン（Ｐ）、およびセレン（Ｓｅ）が含まれる。

【００６２】

本明細書中で使用する場合、「シクロヘテロアルキル」は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択される少なくとも１つの環ヘテロ原子（例えば、１～５）を含む３～２４個の環原子を有し、任意選択的に、１つまたは複数の（例えば、１、２、または３個の）二重結合または三重結合を含む非芳香族シクロアルキル基をいう。シクロヘテロアルキル基を、任意のヘテロ原子または炭素原子で定義した化学構造に結合して安定な構造を得ることができる。シクロヘテロアルキル環中の１つまたは複数のＮ原子またはＳ原子を酸化することができる（例えば、モルホリンＮ－オキシド、チオモルホリンＳ－オキシド、チオモルホリンＳ，Ｓ－ジオキシド）。いくつかの実施形態では、シクロヘテロアルキル基の窒素原子は、置換基（例えば、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基（式中、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである））を保有することができる。シクロヘテロアルキル基はまた、１つまたは複数のオキソ基（フタルイミド、ピペリドン、オキサゾリジノン、ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、およびピリジン－２（１Ｈ）－オンなど）を含むことができる。シクロヘテロアルキル基の例には、特に、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピロリジン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリ

ジン、およびピペラジンなどが含まれる。いくつかの実施形態では、シクロヘテロアルキル基を、－Ｚ－Ｒ１２基および－Ｚ－Ｒ１５基（式中、Ｚ、Ｒ１２、およびＲ１５は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基で任意選択的に置換することができる。

【００６３】

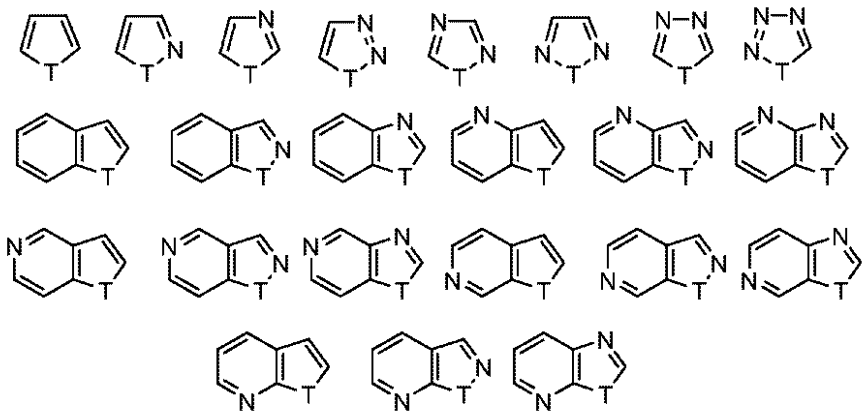
本明細書中で使用する場合、「アリール」は、芳香族の単環式炭化水素環系、あるいは、少なくとも１つの他の芳香族炭化水素環および／または非芳香族の炭素環もしくは複素環に縮合した芳香族単環式炭化水素環を有する多環系をいう。いくつかの実施形態では、単環式アリール基は６～１４個の炭素原子を有することができ、多環式アリール基は８～１４個の炭素原子を有することができる。アリール基の任意の適切な環の位置で、定義した化学構造に共有結合することができる。いくつかの実施形態では、アリール基は、たった１つの芳香族炭素環を有することができる（例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、アントラセニル、およびフェナントレニル基など）。他の実施形態では、アリール基は、少なくとも１つの芳香族炭素環が１つまたは複数のシクロアルキル環またはシクロヘテロアルキル環に縮合された（すなわち、共通の結合を有する）多環系であり得る。かかるアリール基の例には、特に、以下のベンゾ誘導体が含まれる：シクロペンタン（すなわち、５，６－二環式シクロアルキル／芳香環系であるインダニル基）、シクロヘキサン（すなわち、６，６－二環式シクロアルキル／芳香環系であるテトラヒドロナフチル基）、イミダゾリン（すなわち、５，６－二環式シクロヘテロアルキル／芳香環系であるベンズイミダゾリニル基）、およびピラン（すなわち、６，６－二環式シクロヘテロアルキル／芳香環系であるクロメニル基）。アリール基の他の例には、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、クロマニル、およびインドリニル基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、－Ｚ－Ｒ１２基および－Ｚ－Ｒ１５基（式中、Ｚ、Ｒ１２、およびＲ１５は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基を任意選択的に含むことができる。

【００６４】

本明細書中で使用する場合、「ヘテロアリール」は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、および硫黄（Ｓ）から選択される少なくとも１つの環ヘテロ原子を含む芳香族単環系、あるいは、環系中に存在する少なくとも１つの環が芳香族であり、且つ少なくとも１つの環ヘテロ原子を含む多環系をいう。ヘテロアリール基は、概して、例えば、５～１４個の環原子を有し、且つ１～５個の環ヘテロ原子を含むことができる。ヘテロアリール基には、１つまたは複数の芳香族炭素環、非芳香族炭素環、および非芳香族シクロヘテロアルキル環に縮合した単環式ヘテロアリール環が含まれる。上記ヘテロアリール基は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で、定義した化学構造に結合し得る。一般に、ヘテロアリール環は、Ｏ－Ｏ、Ｓ－Ｓ、またはＳ－Ｏ結合を含まない。しかし、ヘテロアリール基中の１つまたは複数のＮまたはＳ原子は酸化することができる（例えば、ピリジンＮ－オキシド、チオフェンＳ－オキシド、チオフェンＳ，Ｓ－ジオキシド）。ヘテロアリール基の例には、例えば、以下に示す５員の単環系および５－６員の二環系が含まれる：

【００６５】

【化１７】



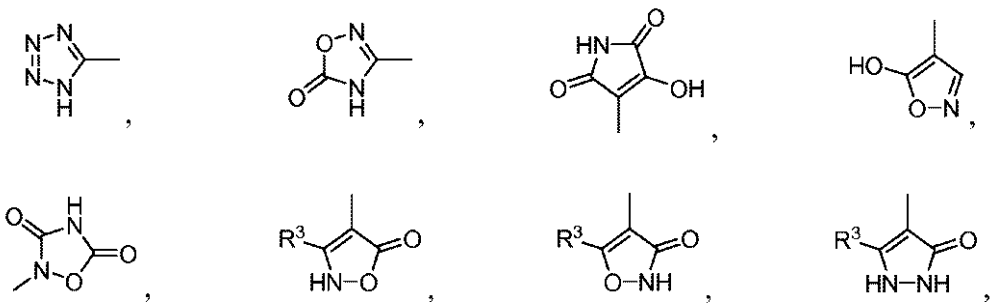
（式中、Ｔは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ－Ｚ－Ｒ^{12}、またはＮ－Ｚ－Ｒ^{15}であり、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである）。かかるヘテロアリール環の例には、ピロリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノリル、２－メチルキノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズオキサゾリル、シンノリニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、インドリジニル、イソベンゾフリル（ｉｓｏｂｅｎｚｏｆｕｙｌ）、ナフチリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリドピラジニル、ピリドピリダジニル、チエノチアゾリル、チエノキサゾリル、およびチエノイミダゾリル基などが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基のさらなる例には、４，５，６，７－テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、ベンゾチエノピリジニル、およびベンゾフロピリジニル基などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基を、－Ｚ－Ｒ^{12}基および－Ｚ－Ｒ^{15}基（式中、Ｚ、Ｒ^{12}、およびＲ^{15}は、本明細書中に定義の通りである）から独立して選択される最大４個までの置換基で置換することができる。

【００６６】

本明細書中で使用する場合、「カルボン酸バイオアイソスター」は、カルボン酸部分に類似の化学的性質もしくは物理的性質を有し、カルボン酸部分に類似の広範な生物学的性質をもたらす置換基または基をいう。一般に、Ｒ．Ｂ．Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ，Ｔｈｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、１９９２）を参照のこと。カルボン酸バイオアイソスターの例には、アミド、スルホンアミド、スルホン酸、ホスホンアミド酸、アルキルホスホナート、Ｎ－シアノアセトアミド、３－ヒドロキシ－４Ｈ－ピラン－４－オン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはテトラゾール（それぞれ、（例えば、Ｃ$_{1\sim10}$アルキル基、ＯＨなどで）任意選択的に置換され得る）が含まれるが、これらに限定されない。カルボン酸バイオアイソスターの他の例には、－ＯＨおよび以下に示すものが含まれ得るが、これらに限定されない：

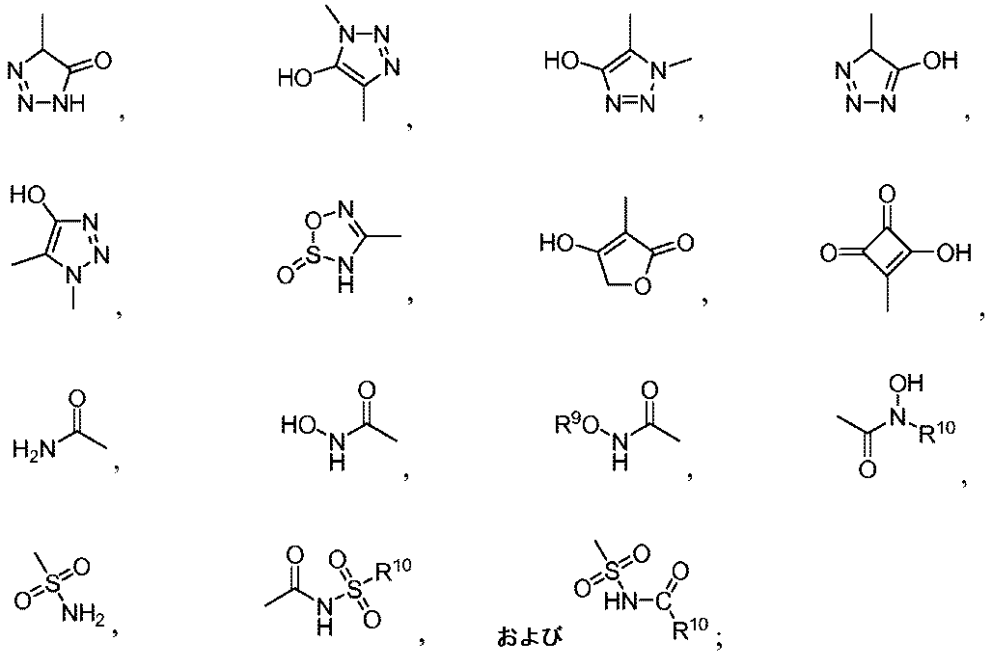
【００６７】

【化１８】



【００６８】

【化１９】



（式中、Ｒ^{3}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、本明細書中に定義の通りである）。

【００６９】

本教示の化合物は、２つの他の部分と共有結合を形成することができる結合基として、本明細書中に定義の「２価の基」を含むことができる。例えば、本明細書中に記載の化合物は、２価のＣ$_{1～10}$アルキル基（例えば、メチレン基など）を含むことができる。

【００７０】

本明細書中の種々の場所で、化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。記載にはかかる群および範囲のメンバーのあらゆる個別のサブコンビネーションが含まれることが特に意図される。例えば、用語「Ｃ$_{1～10}$アルキル」は、特に、Ｃ$_{1}$、Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{9}$、Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{8}$～Ｃ$_{9}$、およびＣ$_{9}$～Ｃ$_{10}$アルキルを個別に開示することが意図される。別の例として、用語「５～１４員ヘテロアリール基」は、特に、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、５～１４、５～１３、５～１２、５～１１、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６、６～１４、６～１３、６～１２、６～１１、

６～１０、６～９、６～８、６～７、７～１４、７～１３、７～１２、７～１１、７～１０、７～９、７～８、８～１４、８～１３、８～１２、８～１１、８～１０、８～９、９～１４、９～１３、９～１２、９～１１、９～１０、１０～１４、１０～１３、１０～１２、１０～１１、１１～１４、１１～１３、１１～１２、１２～１４、１２～１３、または１３～１４個の環原子を有するヘテロアリール基を個別に開示することが意図される。

【００７１】

本明細書中に開示の化合物は不斉原子（キラル中心ともいう）を含むことができ、これらの化合物のいくつかは１つまたは複数の不斉原子または不斉中心を含むことができ、したがって、この不斉原子または不斉中心が光学異性体（鏡像異性体）およびジアステレオマーを生じさせ得る。本教示および本明細書中に開示の化合物には、かかる光学異性体（鏡像異性体）およびジアステレオマー（幾何異性体）、ならびに、ラセミ体、分割した鏡像異性的に純粋なＲおよびＳ立体異性体、ならびに、Ｒ立体異性体、Ｓ立体異性体およびその薬学的に許容可能な塩の他の混合物が含まれる。光学異性体を、当業者に公知の標準的な手順（ジアステレオマー塩形成、速度論的分割、および不斉合成が含まれるが、これらに限定されない）によって純粋な形態で得ることができる。本教示はまた、アルケニル部分（例えば、アルケンおよびイミン）を含む化合物のシスおよびトランス異性体を含む。本教示は全ての可能な位置異性体およびその混合物を含み、これらを当業者に公知の標準的な分離手順（カラムクロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、および高速液体クロマトグラフィが含まれるが、これらに限定されない）によって純粋な形態で得ることができることも理解される。

【００７２】

本明細書を通して、構造を、化学名と共に示しても示さなくても良い。命名法に関して任意の問題が生じる場合、構造を優先する。

【００７３】

本明細書中に開示の化合物のプロドラッグも、本教示にしたがって提供する。本明細書中で使用する場合、「プロドラッグ」は、哺乳動物被験体に投与した場合に本教示の化合物を産生、生成、または放出する部分をいう。プロドラッグを、日常的操作またはｉｎｖｉｖｏのいずれかで親化合物から修飾物が切断されるような方法での化合物中に存在する官能基の修飾によって調製することができる。プロドラッグの例には、化合物のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基に付加された１つまたは複数の分子部分を含み、哺乳動物被験体に投与した場合にｉｎ ｖｉｖｏで切断されて遊離ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基をそれぞれ形成する、本明細書中に記載の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、本教示の化合物中のアルコールおよびアミン官能基のアセテート誘導体、ホルメート誘導体、ならびに、ベンゾエート誘導体が含まれ得るが、これらに限定されない。プロドラッグの調製および使用は、Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ、“Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ”、Ｖｏｌ．１４ ｏｆ ｔｈｅ Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ ＳｅｒｉｅｓおよびＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ、Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ編、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、１９８７（その全開示が全ての目的のために本明細書中で参考として援用される）で考察されている。

【００７４】

本教示の化合物のエステル形態には、哺乳動物の体内で遊離酸形態（遊離カルボン酸形態など）に代謝され得る当該分野で公知の薬学的に許容可能なエステルが含まれる。適切なエステルの例には、アルキルエステル（例えば、１～１０個の炭素原子のアルキル）、シクロアルキルエステル（例えば、３～１０個の炭素原子）、アリールエステル（例えば、６～１４個の炭素原子（６～１０個の炭素原子が含まれる））、およびその複素環アナログ（例えば、３～１４個の環原子（その１～３個を酸素、窒素、および硫黄ヘテロ原子から選択することができる））が含まれるが、これらに限定されず、アルコール残基はさ

らなる置換基を保有することができる。いくつかの実施形態では、本明細書中に開示の化合物のエステルは、$C_{1\sim10}$アルキルエステル（メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、ｔ－ブチルエステル、ペンチルエステル、イソペンチルエステル、ネオペンチルエステル、およびヘキシルエステルなど）、$C_{3\sim10}$シクロアルキルエステル（シクロプロピルエステル、シクロプロピルメチルエステル、シクロブチルエステル、シクロペンチルエステル、およびシクロヘキシルエステルなど）、またはアリールエステル（フェニルエステル、ベンジルエステル、およびトリルエステルなど）であり得る。

【００７５】

酸性部分を有することができる本教示の化合物中の薬学的に許容可能な塩を、有機塩基および無機塩基を使用して形成することができる。脱保護に利用可能な酸性水素数に応じて、モノアニオン塩およびポリアニオン塩の両方が意図される。塩基を使用して形成される適切な塩には、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩などの金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、またはマグネシウム塩）；アンモニア塩および有機アミン塩（モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、あるいは、モノ、ジ、またはトリ低級アルキルアミンを用いて形成されたアミン（例えば、エチル－ｔｅｒｔ－ブチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、またはジメチルプロピルアミン）、あるいはモノ－、ジ－、またはトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、またはトリエタノールアミン）など）が含まれる。無機塩基の特定の非限定的な例には、$NaHCO_3$、Na_2CO_3、$KHCO_3$、K_2CO_3、Cs_2CO_3、ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4、およびNa_3PO_4が含まれる。分子内塩を形成することもできる。同様に、本明細書中に開示の化合物が塩基性部分を含む場合、有機酸および無機酸を使用して塩を形成させることができる。例えば、塩を以下の酸から形成させることができる：酢酸、プロピオン酸、乳酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、ジクロロ酢酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、フタル酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、およびカンファースルホン酸、ならびに他の公知の薬学的に許容可能な酸。

【００７６】

本教示はまた、本明細書中に記載の少なくとも１つの化合物および１つもしくは複数の薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤、または希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。かかるキャリアの例は当業者に周知であり、許容可能な薬学的手順（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１７ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ、Ａｌｆｏｎｏｓｏ Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ編、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ（１９８５）（その全開示が全ての目的のために本明細書中で参考として援用される）に記載の手順など）にしたがって調製することができる。本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容可能な」は、毒物学的視点から薬学的適用での使用に許容可能であり、有効成分と有害に相互作用しない物質をいう。したがって、薬学的に許容可能なキャリアは、処方物中の他の成分と適合し、且つ生物学的に許容可能であるものである。補足的有効成分を、薬学的組成物中に組み込むこともできる。

【００７７】

本教示の化合物を、そのままか従来の薬学的キャリアと組み合わせて経口または非経口で投与することができる。適用可能な固体キャリアには、香味物質、滑沢剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤、もしくは錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料としても作用することができる１つまたは複数の物質が含まれ得る。化合物を、従来の様式で（例えば、公知の抗炎症薬のために使用される様式と類似の様式で）処方することができる。本明細書中に開示の化合物を含む経口処方物は、任意の従来より使用され

ている経口形態（錠剤、カプセル、バッカル錠形態、トローチ、ロゼンジ、および経口用の液体、懸濁液、または溶液が含まれる）を含むことができる。粉末では、キャリアは、微粉化固体であり得、この微粉化固体は、微粉化化合物との混合物である。錠剤では、本明細書中に開示の化合物を、適切な比率で必要な圧縮性を有するキャリアと混合し、望ましい形状およびサイズに圧縮することができる。粉末および錠剤は、化合物の９９％まで含むことができる。

【００７８】

カプセルは、１つまたは複数の本明細書中に開示の化合物と不活性充填剤および／または希釈剤（薬学的に許容可能なデンプン（例えば、トウモロコシ、ジャガイモ、またはタピオカのデンプン）、糖、人工甘味剤、粉末セルロース（例えば、結晶および微結晶性のセルロース）、小麦粉、ゼラチン、およびゴムなど）との混合物を含むことができる。

【００７９】

有用な錠剤処方物を、従来の圧縮法、湿式造粒法、または乾式造粒法によって作製することができ、この錠剤処方物は、薬学的に許容可能な希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、界面修飾剤（界面活性剤が含まれる）、懸濁剤または安定剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリジン、アルギン酸、アカシアゴム、キサンタンゴム、クエン酸ナトリウム、複雑シリケート、炭酸カルシウム、グリシン、スクロース、ソルビトール、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、低融点ワックス、およびイオン交換樹脂が含まれるが、これらに限定されない）を使用することができる。界面修飾剤には、非イオン性および陰イオン性の界面修飾剤が含まれる。界面修飾剤の代表例には、ポロクサマー１８８、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化蝋、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、マグネシウムケイ酸アルミニウム、およびトリエタノールアミンが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中の経口処方は、化合物の吸収を変化させるための標準的な遅延放出または持続放出の処方を使用することができる。経口処方はまた、必要に応じて適切な可溶化剤または乳化剤を含む水中または果汁中の、本明細書中に開示の化合物の投与からなり得る。

【００８０】

溶液、懸濁液、乳濁液、シロップ、エリキシルの調製する際、および吸入送達のために液体キャリアを使用することができる。本教示の化合物を、薬学的に許容可能な液体キャリア（水、有機溶媒、もしくはこれらの混合物または薬学的に許容可能な油および脂肪など）中に溶解または懸濁することができる。液体キャリアは、他の適切な薬学的添加物（可溶化剤、乳化剤、緩衝液、防腐剤、甘味料、香味物質、懸濁剤、増粘剤、色素、粘度調節剤、安定剤、および浸透圧調節剤など）を含むことができる。経口投与または非経口投与のための液体キャリアの例には、水（特に、本明細書中に記載の添加物（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液などのセルロース誘導体）を含む）、アルコール（１価アルコールおよび多価アルコール（例えば、グリコールなど）が含まれる）およびその誘導体、および油（例えば、ココナッツ油およびラッカセイ油）が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与のために、キャリアは、油性エステル（オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなど）であり得る。滅菌液体キャリアを、非経口投与のための滅菌液体形態の組成物において使用する。圧縮組成物のための液体キャリアは、ハロゲン化炭化水素または他の薬学的に許容可能な噴射剤であり得る。

【００８１】

滅菌溶液または懸濁液である液体薬学的組成物を、例えば、筋肉内注射、腹腔内注射、または皮下注射によって使用することができる。滅菌溶液を、静脈内投与することもできる。経口投与のための組成物は、液体または固体のいずれかであり得る。

【００８２】

好ましくは、薬学的組成物は、単位投薬形態（例えば、錠剤、カプセル、粉末、溶液、懸濁液、乳濁液、顆粒、または座剤）である。かかる形態では、薬学的組成物は、適量の化合物を含む単位用量に細分することができる。単位投薬形態は、パッケージングされた組成物（例えば、包装された粉末、バイアル、アンプル、液体を含む充填済みシリンジまたはサシェ）であり得る。あるいは、単位投薬形態は、カプセルまたは錠剤自体であり得るか、包装形態の、適切な数の任意のかかる組成物あり得る。かかる単位投薬形態は、約１ｍｇ／ｋｇの化合物から約５００ｍｇ／ｋｇの化合物まで含むことができ、単回用量または２回以上の用量で投与することができる。かかる用量を、レシピエントの血流へ化合物を指向させるのに有用な任意の様式（経口、挿入物経由、非経口（静脈内、腹腔内、および皮下注射が含まれる）、直腸、膣、および経皮が含まれる）で投与することができる。

【００８３】

特定の病状または障害の治療または阻害のために投与する場合、有効投薬量は、使用される特定の化合物、投与様式、治療をうける容態の重症度、および治療を受ける個体に関する種々の物理的要因に応じて変化し得ると理解される。治療的応用では、本教示の化合物を、疾患およびその合併症を治癒するか症状を少なくとも部分的に改善するのに十分な量で既に罹患している患者に投与することができる。特定の個体の治療で使用される投薬量は、典型的には、担当医によって主観的に決定されなければならない。関与する可変要因には、特定の容態およびその状態ならびに患者のサイズ、年齢、および応答パターンが含まれる。

【００８４】

いくつかの場合（例えば、肺が標的器官である患者）、デバイス（定量吸入器、呼吸操作吸入器、複数回投与乾燥粉末吸入器、ポンプ、圧搾作動噴霧ディスペンサー、エアゾールディスペンサー、およびエアゾール噴霧器などであるが、これらに限定されない）を使用して、化合物を患者の気道に直接投与することが望ましいかもしれない。鼻腔内吸入または気管支内吸入による投与のために、本教示の化合物を、液体組成物、固体組成物、またはエアゾール組成物に調剤することができる。液体組成物は、例として、１つまたは複数の薬学的に許容可能な溶媒中に溶解、部分溶解、または懸濁した１つまたは複数の本教示の化合物を含むことができ、例えば、ポンプまたは圧搾作動噴霧ディスペンサーによって投与することができる。溶媒は、例えば、等張生理食塩水または静菌水であり得る。固体組成物は、例として、ラクトースまたは気管支内使用に許容可能な他の不活性粉末と混合した１つまたは複数の本教示の化合物を含む粉末調製物であり得、例えば、エアゾールディスペンサーまたは固体組成物を包み込むカプセルを破壊または貫通して吸入用の固体組成物を送達させるデバイスによって投与することができる。エアゾール組成物は、例として、１つまたは複数の本教示の化合物、噴射剤、界面活性剤、および共溶媒を含むことができ、例えば、定量デバイスによって投与することができる。噴射剤は、クロロフルオロカーボン（ＣＦＣ）、ヒドロフルオロアルカン（ＨＦＡ）、または生理学的に許容可能な他の噴射剤であり得る。

【００８５】

本明細書中に記載の化合物を、非経口または腹腔内に投与することができる。これらの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルの溶液あるいは懸濁液を、ヒドロキシル－プロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合した水中で調製することができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中でのその混合物中で分散物を調製することもできる。通常の保存および使用条件下で、これらの調製物は、典型的には、微生物成長を阻害するための防腐剤を含む。

【００８６】

注射に適切な薬学的形態には、滅菌水溶液または分散物、および滅菌注射液または分散物の即時調製のための滅菌粉末が含まれ得る。いくつかの実施形態では、上記形態は、滅菌状態であり得、その粘度は、その形態がシリンジを通って流れるのを可能にする。上記形態は、好ましくは、製造および保存条件下で安定であり、細菌および真菌などの微生物

の汚染作用に対して保存することができる。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、適切なこれらの混合物、ならびに植物油を含む溶媒または分散媒であり得る。

【００８７】

本明細書中に記載の化合物を、経皮、すなわち、体表および体内の管の内層（上皮組織および粘膜組織が含まれる）を通して投与することができる。かかる投与を、ローション、クリーム、フォーム、パッチ、懸濁液、溶液、および座剤（直腸および膣）中の本教示の化合物（その薬学的に許容可能な塩、水和物、またはエステルが含まれる）を使用して行うことができる。表皮を介して本教示の化合物を送達させる局所処方物は、炎症、乾癬、および関節炎の局所治療に有用であり得る。

【００８８】

本明細書中に開示の化合物などの化合物、および化合物に対して不活性であり得、皮膚に対して無毒であり得、皮膚を介して血流中へ全身吸収のために化合物を送達させることができるキャリアを含む経皮貼布の使用によって経皮投与することができる。上記キャリアは、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲル、ならびに閉塞デバイスなどの多数の形態をとることができる。クリームおよび軟膏は、水中油型もしくは油中水型の粘性液体または半固体の乳濁液であり得る。化合物を含む石油または親水性石油中に分散した吸収性粉末から構成されるペーストも適切であり得る。種々の閉塞デバイスを使用して、血流中に化合物を放出させることができる（キャリアを含むか含まない化合物を含むリザーバを覆う半透膜または化合物を含むマトリックスなど）。他の閉塞デバイスは、文献中で公知である。

【００８９】

本明細書中に記載の化合物を、従来の座剤の形態で、直腸または膣に投与することができる。座剤処方物は、伝統的な材料（カカオバター（座剤の融点を変化させるためのワックスを添加または無添加）およびグリセリンが含まれる）から作製することができる。水溶性座剤基剤（種々の分子量のポリエチレングリコールなど）も使用することができる。

【００９０】

脂質処方物またはナノカプセルを使用して、本教示の化合物を宿主細胞にｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏのいずれかで導入することができる。脂質処方物およびナノカプセルを、当該分野で公知の方法によって調製することができる。

【００９１】

本教示の化合物の有効性を増大させるために、化合物を標的疾患の治療で有効な他の薬剤と組み合わせることが所望され得る。例えば、標的疾患の治療で有効な他の活性化合物（すなわち、他の有効成分または薬剤）を、本教示の化合物と共に投与することができる。他の薬剤を、本明細書中に開示の化合物と同時または異なる時間で投与することができる。

【００９２】

本教示の化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト）における病的状態または障害の治療、阻害、または予防に有用であり得る。したがって、本教示は、本教示の化合物（またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステル）、あるいは、薬学的に許容可能なキャリアを組み合わせてか伴って、１つまたは複数の本教示の化合物を含む薬学的組成物を哺乳動物へ投与することにより病的状態または障害を治療または阻害する方法を提供する。本教示の化合物を、単独で投与するか、病的状態または障害の治療または阻害のための他の治療に有効な化合物または療法と組み合わせて投与することができる。本明細書中で使用する場合、「治療に有効な」は、望ましい生物活性または生物学的影響を誘発する物質または量をいう。本明細書中で使用する場合、「治療」は、容態の部分的もしくは完全な緩和、阻害、および／または改善をいう。

【００９３】

本教示は、さらに、哺乳動物における病的状態または障害の治療、阻害、または予防のための活性な治療物質としての本明細書中に開示の化合物ならびにその薬学的に許容可能

な塩、水和物、およびエステルの使用を含む。いくつかの実施形態では、病的状態または障害は、セレクチン媒介性細胞内接着に関連し得る。したがって、本教示は、さらに、本明細書中に記載の化合物を使用したこれらの病的状態および障害を治療または予防する方法を提供する。

【００９４】

いくつかの実施形態では、本教示は、有効量の本教示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルを哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるセレクチン媒介性細胞内接着を阻害する方法を提供する。一定の実施形態では、本教示は、治療有効量の本明細書中に開示の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における疾患、障害、容態、または望ましくない過程に関連するセレクチン媒介性細胞内接着を阻害する方法を提供する。

【００９５】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、感染、転移、望ましくない免疫学的過程、望ましくない血栓症過程、または炎症成分を有する疾患もしくは容態（例えば、心血管疾患、糖尿病、または関節リウマチ）であり得る。いくつかの実施形態では、上記疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、アテローム性動脈硬化症、アテローム性血栓症、再狭窄、心筋梗塞、虚血再潅流、レイノー症候群、炎症性腸疾患、骨関節炎、急性呼吸急迫症候群、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、気腫、肺炎症、遅延型過敏反応、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、熱傷、卒中、実験的アレルギー性脳脊髄炎、外傷に続発する多臓器損傷症候群、好中球性皮膚症（スウィート病）、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、壊死性腸炎、サイトカイン誘導性毒性、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、グレーブス病、血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用、顆粒球輸血関連症候群、深静脈血栓症、血栓後症候群、不安定アンギナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患（例えば、末梢動脈疾患）、癌関連転移、鎌状赤血球症候群（鎌状赤血球貧血が含まれるが、これらに限定されない）、臓器拒絶（移植片対宿主）、またはうっ血性心不全であり得る。

【００９６】

いくつかの実施形態では、上記疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、細菌、ウイルス、または寄生虫によって媒介される望ましくない感染過程（例えば、歯肉炎、歯周炎、溶血性尿毒症症候群、または顆粒球輸血関連症候群）であり得る。

【００９７】

いくつかの実施形態では、上記疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、癌関連転移であり得る。さらなる実施形態では、上記疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、望ましくない免疫学的過程に関連する疾患または障害（例えば、乾癬、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患甲状腺炎、多発性硬化症、関節リウマチ、グレーブス病、および血液透析または白血球搬出に関連する治療の免疫関連副作用）であり得る。一定の実施形態では、上記疾患、障害、容態、または望ましくない過程は、望ましくない血栓症過程に関連する容態（例えば、深静脈血栓症、不安定アンギナ、一過性虚血発作、末梢血管疾患、血栓後症候群、静脈血栓塞栓症、またはうっ血性心不全）であり得る。

【００９８】

いくつかの実施形態では、本教示は、移植臓器における望ましくない免疫学的過程（例えば、本教示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはエステルを臓器に投与する工程を含む腎移植）を改善する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本教示は、本教示の化合物を必要とする患者に投与する工程を含む、鎌状赤血球症候群（例えば、鎌状赤血球貧血）の症状を治療または改善する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、セレクチン媒介性細胞内接着に関与する疾患または障害のためのバイオマーカーを有するヒト、哺乳動物、または動物を同定する工程および治療有効量の本明細書中に記載の化合物をヒト、哺乳動物、または動物に投与する工程を含むことができる。いくつかの実施形態では、上記バイオマーカーは、１つまたは複数の可溶性Ｐ－セレ

クチン、ＣＤ４０、ＣＤ４０リガンド、ＭＡＣ－１、ＴＧＦβ、ＩＣＡＭ、ＶＣＡＭ、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＩＬ－８、エオタキシン、ＲＡＮＴＥＳ、ＭＣＰ－１、ＰＩＧＦ、ＣＲＰ、ＳＡＡ、および血小板単球凝集体であり得る。

【００９９】

本教示の化合物を、以下のスキームに概説の手順に従って、市販の出発物質、文献で公知の化合物、または当業者に公知の標準的な合成方法および手順の使用によって容易に調製される中間体から調製することができる。有機分子の調製のための標準的な合成方法および手順ならびに官能基の変換および操作を、関連する化学論文または本分野の標準的なテキストから容易に得ることができる。典型的または好ましい過程の条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他で示さない限り、他の過程条件も使用することができると認識される。至適反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒に応じて変化し得るが、当業者は、かかる条件を日常的な至適化手順で決定することができる。有機合成の当業者は、示した合成工程の性質および順序を本明細書中に記載の化合物の形成を至適化する目的で変化させることができると認識する。

【０１００】

本明細書中に記載の過程を、当該分野で公知の任意の適切な方法にしたがってモニタリングすることができる。例えば、生成物の形成を、分光学的手段（核磁気共鳴分光法（例えば、^{1}Ｈまたは^{13}Ｃ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、ＵＶ－可視）、質量分析など）またはクロマトグラフィ（高速液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）、ガスクロマトグラフィ（ＧＣ）、ゲル浸透クロマトグラフィ（ＧＰＣ）、または薄層クロマトグラフィ（ＴＬＣ）など）によってモニタリングすることができる。

【０１０１】

化合物の調製は、種々の化学基の保護および脱保護を含むことができる。当業者は、保護および脱保護ならびに適切な保護基の選択の必要性を容易に決定することができる。保護基の化学を、例えば、Ｇｒｅｅｎeら、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、２ｄ．Ｅｄ．（Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、１９９１）（その全開示が全ての目的のために本明細書中で参考として援用される）に見出すことができる。

【０１０２】

本明細書中に記載の反応または過程を、適切な溶媒中で行うことができ、有機合成の当業者は、この溶媒を容易に選択することができる。適切な溶媒は、典型的には、反応実施温度（すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度）で、反応物、中間体、および／または生成物と実質的に反応しない。所与の反応を、１種の溶媒または１種を超える溶媒の混合物中で行うことができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適切な溶媒を選択することができる。

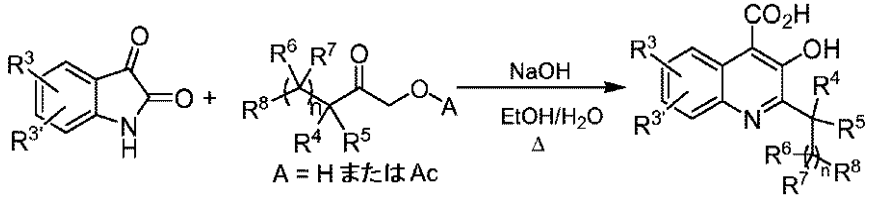
本教示の化合物を、一般に、スキーム１～６にしたがって合成することができる。

【０１０３】

スキーム１

【０１０４】

【化２０】



上記のスキーム１（式中、ｎ、Ｒ^{3}、Ｒ^{3}’、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、本教示の化合物を、塩基（例えば、ＮａＯＨ）の存在下で任意選択的に置換されたインドリン－２，３－ジオンを任意選択的に置換された酢酸２－オキソ－プロピルまたは対応するアルコールと反応させることによっ

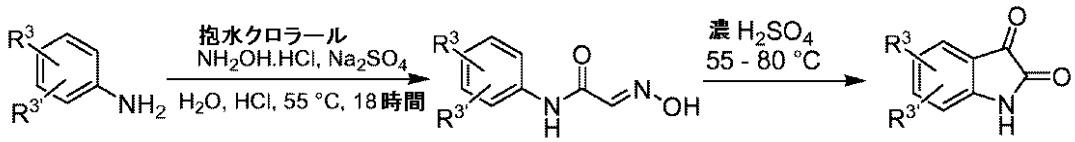
て調製することができる。

【０１０５】

スキーム２

【０１０６】

【化２１】



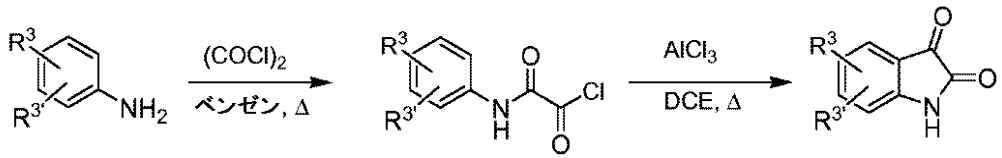
上記のスキーム２（式中、Ｒ^{3}およびＲ^{3}’は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、置換インドリン－２，３－ジオンを、適切に置換したアニリンから調製することができる。

【０１０７】

スキーム３

【０１０８】

【化２２】



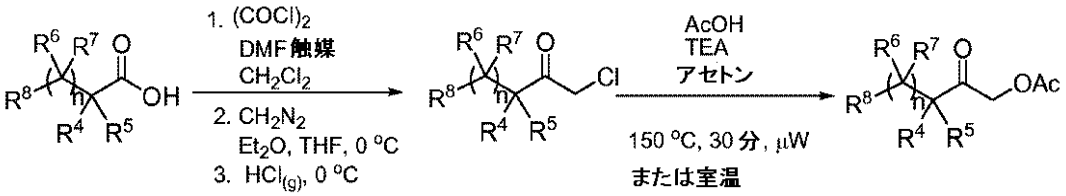
あるいは、上記のスキーム３（式中、Ｒ^{3}およびＲ^{3}’は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、置換インドリン－２，３－ジオンを、適切に置換したアニリンから調製することができる。

【０１０９】

スキーム４

【０１１０】

【化２３】



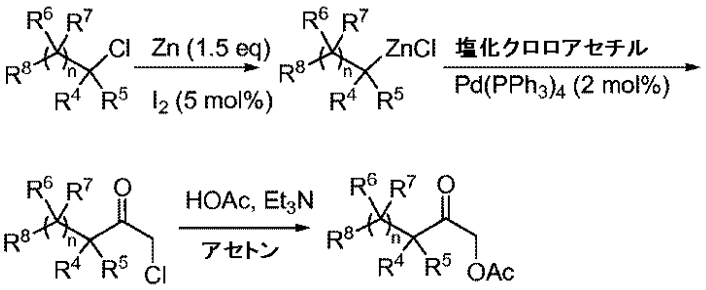
上記のスキーム４（式中、ｎ、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、およびＲ^{8}は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、置換酢酸２－オキソ－プロピルを、適切に置換したカルボン酸から調製することができる。

【０１１１】

スキーム５

【０１１２】

【化２４】



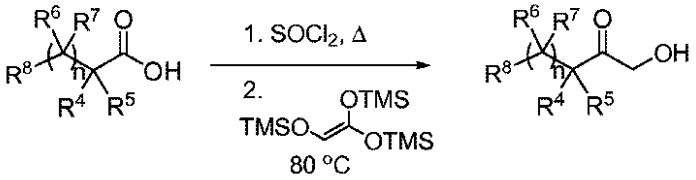
あるいは、上記のスキーム５（式中、ｎ、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、およびＲ[8]は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、置換酢酸２－オキソ－プロピルを、適切に置換したハライドから調製することができる。

【０１１３】

スキーム６

【０１１４】

【化２５】



あるいは、上記のスキーム６（式中、ｎ、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、およびＲ[8]は、本明細書中に定義の通りである）に示すように、置換酢酸２－オキソ－プロピルの対応するアルコールを、適切に置換したカルボン酸から調製することができる。

【実施例】

【０１１５】

以下の制限されない実施例を、本教示を例示することのみのために示す。当業者は、例示されていないが、依然として本教示の一部を形成する多数の等価物および変形形態が存在すると理解するであろう。

【０１１６】

中間体の調製

中間体１：１－クロロ－３－メチル－３－フェニルブタン－２－オンの調製

窒素雰囲気下の２５０ｍＬの丸底フラスコに、２－メチル－２－フェニルプロパン酸（５．０ｇ、３０．９ｍｍｏｌ、１．０当量）および１００ｍＬの塩化メチレンを添加した。得られた撹拌溶液に、塩化オキサリル（３．２ｍＬ、３７．０４ｍｍｏｌ、１．２当量）および３滴のジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）を添加した。ガス発生が終わるまで、混合物を室温で撹拌した。全揮発性物質を真空下で除去して、油性固体を得た。この物質を５０ｍＬの無水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）に再溶解し、１００ｍＬのジアゾメタンのエーテル溶液を０℃で滴下した。得られた溶液を室温にゆっくり加温し、さらに１２時間撹拌した。溶液を０℃に冷却し、塩化水素（ＨＣｌ）ガスを、溶液に５分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、１５分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を５０ｍＬのジエチルエーテルでそれぞれ２回抽出した。合わせた有機層を、１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ３回、１００ｍＬの水でそれぞれ３回、および１００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体１を得た（５．７３ｇ、収率９４％）。[1]ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ[3]）δ１．５５（ｓ，６　Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），６．５７－７．６４（ｍ，５　Ｈ）。

【０１１７】

中間体２：酢酸３－メチル－２－オキソ－３－フェニルブチルの調製
２０ｍＬマイクロ波反応バイアルに、中間体１（１－クロロ－３－メチル－３－フェニルブタン－２－オン、５．７３ｇ、２９．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）および１５ｍＬのアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸（２．２ｍＬ、３７．９ｍｍｏｌ、１．３当量）およびトリエチルアミン（５．３ｍＬ、３７．９ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中で１５０℃に３０分間加熱した。得られた懸濁液を２００ｍＬの水に注ぎ、１００ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出した。合わせた有機層を、２５０ｍＬの水でそれぞれ３回および２５０ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、０～１０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、白色固体として中間体２を得た（４．７５ｇ、収率７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．５５（ｓ，６　Ｈ），２．１０（ｓ，３　Ｈ），４．５６（ｓ，２　Ｈ），６．５８－７．９８（ｍ，５　Ｈ）。

【０１１８】
中間体３：６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール－２，３－ジオンの調製
Ｙａｎｇら（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９６，１１８：９５５７を参照のこと）に記載のイサチン合成を使用した。抱水クロラール（３．２８ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（４．１３ｇ、５９．４ｍｍｏｌ）、および硫酸ナトリウム（２３ｇ、１６５ｍｍｏｌ）を、５００ｍＬの丸底フラスコに入れ、１２０ｍＬの水を添加した。懸濁液をＮ$_{2}$バルーン下で全ての固体が溶解するまで５５℃に加熱し、５，６，７，８－テトラヒドロ－ナフタレン－１－イルアミン（Ａｌｄｒｉｃｈ、２．４３ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を含む２Ｍ塩酸水溶液の乳濁液を添加した。一晩加熱し続けた。１８時間後、反応混合物を室温に冷却した。褐色塊を含む沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、一晩乾燥させて、イソニトロソアセトアニリドを得た（３．４ｇ）。イソニトロソアセトアニリド（３．４ｇ）を、６５℃で少量ずつ１２．４ｍＬの濃硫酸が入った丸底フラスコに撹拌しながら添加した。全てのイソニトロソアセトアニリドを添加した後、紫黒色溶液を８５℃で１０分間撹拌し、ビーカー内の砕いた氷に注いだ。ビーカーの外側に触れて冷たく感じるまでさらなる氷を添加した。橙褐色沈殿を濾過によって回収し、一晩乾燥させてイサチン３を得て、これを抽出によって精製した。中間体３（５．７ｇ）を４００ｍＬの加熱酢酸エチルでそれぞれ３回抽出し、不溶性固体を破棄した。酢酸エチルを蒸発させて、３．８３ｇの純物質を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ジメチルスルホキシド－ｄ$_{6}$（”ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$”））δ１．７４（ｍ，４　Ｈ），２．５０（ｍ，２　Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，２　Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１　Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１　Ｈ），１０．９５（ｓ，１　Ｈ）。

【０１１９】
中間体４：６，７－ジメチル－１Ｈ－インドール－２，３－ジオンの調製
Ｒｅｗｃａｓｔｌｅら（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９１，３４：２１７を参照のこと）に記載のイサチン合成を使用した。抱水クロラール（４５ｇ、０．２７ｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（２０５ｇ、１．２５ｍｏｌ）、および硫酸ナトリウム（２２６．５ｇ、１．６ｍｏｌ）を２Ｌ丸底フラスコに入れ、７５０ｍＬの水を添加した。この懸濁液に、２，３－ジメチルアニリン（２９．０５ｇ、０．２４ｍｏｌ）を含む濃塩酸（ＨＣｌ、２５ｍＬ）を含有する２５０ｍＬの水を添加した。懸濁液をＮ$_{2}$下にて４５℃で９０分間加熱し、次いで、５２℃で４５分間および７５℃で６０分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。沈殿物を濾過によって回収し、水および石油エーテルで洗浄し、減圧デシケーター中で一晩乾燥させて、粗Ｎ－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－ヒドロキシイミノ－アセトアミド　を得た（４０．１ｇ、８７％）。

【０１２０】
Ｎ－（２，３－ジメチル－フェニル）－２－ヒドロキシイミノ－アセトアミド（２０ｇ

、０．１ｍｏｌ）を、撹拌しながら少量ずつ７０℃～８０℃で１時間８０ｍＬのＣＨ$_3$ＳＯ$_3$Ｈに添加した。添加完了後、同一温度で１５分間静置し、ビーカー内の砕いた氷に注いだ。ビーカーの外側に触れて冷たく感じるまでさらなる氷を添加した。沈殿物を回収し、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液に溶解した。酢酸での中和によって不純物が沈殿し、これを濾過によって除去し、濾液を酸性化（ＨＣｌ）して、固体として中間体４を得た（１２．８ｇ、収率７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．０９（ｓ，３　Ｈ），２．２７（ｓ，３　Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ），１１．０２（ｓ，１　Ｈ）。

【０１２１】

中間体５：７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオンの調製

中間体３のために使用した手順にしたがって、中間体５を褐色粉末として調製した（収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ），３．０４（ｓｅｐ，１　Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１　Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），１１．０９（ｓ，１　Ｈ）．ＭＳ（エレクトロスプレー）１８８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０１２２】

中間体７：２－クロロ－１－（１－フェニルシクロプロピル）エタノンの調製

窒素雰囲気下の２５０ｍＬの丸底フラスコに、１－フェニルシクロプロパンカルボン酸（５．０ｇ、３０．９ｍｍｏｌ、１．０当量）および１００ｍＬの塩化メチレンを添加した。得られた撹拌溶液に、塩化オキサリル（３．２ｍＬ、３７．０４ｍｍｏｌ、１．２当量）および３滴のＤＭＦを添加した。ガス発生が終わるまで、混合物を室温で撹拌した。全揮発性物質を真空下で除去して、油性固体を得た。この物質を、５０ｍＬの無水ＴＨＦに溶解し、０℃に冷却した１００ｍＬのジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。得られた溶液を室温にゆっくり加温し、１２時間撹拌した。溶液を再度０℃に冷却し、ＨＣｌガスを溶液に５分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、１５分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を５０ｍＬのジエチルエーテルでそれぞれ２回抽出した。合わせた有機層を、１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ３回、１００ｍＬの水でそれぞれ３回、および１００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体７を得た（３．７１ｇ、収率６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１．２８（ｑ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），１．７３（ｑ，Ｊ＝３．３７Ｈｚ，２　Ｈ），４．１１（ｓ，２　Ｈ），６．５８－７．８０（ｍ，５　Ｈ）。

【０１２３】

中間体８：酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチルの調製

２０ｍＬマイクロ波反応バイアルに、中間体７（２－クロロ－１－（１－フェニルシクロプロピル）エタノン、３．７１ｇ、１９．０７ｍｍｏｌ、１．０当量）および１５ｍＬのアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸（１．４１ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ、１．３当量）およびトリエチルアミン（３．５ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中で１５０℃に３０分間加熱した。得られた懸濁液を２００ｍＬの水に注ぎ、１００ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出した。合わせた有機層を、２５０ｍＬの水でそれぞれ３回および２５０ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得、これをシリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、０～１０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、白色固体として所望の生成物を得た（中間体８、１．５１ｇ、収率３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２４（ｑ，Ｊ＝３．５４Ｈｚ，２　Ｈ），１．６９（ｑ，Ｊ＝３．５４Ｈｚ，２　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），４．５７（ｓ，２　Ｈ），６．３５－８．４７（ｍ，５　Ｈ）。

【０１２４】

中間体９：２－（ヒドロキシイミノ）－Ｎ－（２－ヨードフェニル）アセトアミドの調

製
中間体３についての上記手順にしたがって、２－ヨードアニリン（１０ｇ、４６ｍｍｏｌ）を、抱水クロラール（９．１ｇ、５５ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１１．４ｇ、０．１６５ｍｏｌ）、および硫酸ナトリウム（５２ｇ、０．３６６ｍｏｌ）と反応させて、ベージュ色固体として２－（ヒドロキシイミノ）－Ｎ－（２－ヨードフェニル）アセトアミドを得た（１１．０ｇ、収率８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．９９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１　Ｈ），７．４１（ｔ，１　Ｈ），７．６３（ｓ，１　Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１　Ｈ），９．３８（ｓ，１　Ｈ），１２．４２（ｓ，１　Ｈ）。
【０１２５】
中間体１０：７－ヨードインドリン－２，３－ジオンの調製
中間体３についての上記手順にしたがって、２－（ヒドロキシイミノ）－Ｎ－（２－ヨードフェニル）アセトアミド（１１．０ｇ、３８．０ｍｍｏｌ）を含む３０ｍＬの濃硫酸を加熱して、暗赤色粉末を得た（中間体１０、８．３０ｇ、収率８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．８９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１　Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），１１．０１（ｓ，１　Ｈ）。
【０１２６】
中間体１１：７－フェニルインドリン－２，３－ジオンの調製
Ｌｉｓｏｗｓｋｉら（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２０００，６５：４１９３を参照のこと）に記載の手順にしたがった。還流冷却器を取り付けた１Ｌの３口丸底フラスコに、７－ヨードインドリン－２，３－ジオン（中間体１０、２．０ｇ、７．３３ｍｍｏｌ）およびテトラキス［トリフェニルホスフィン］パラジウム（０．４２４ｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）を添加し、その後に２２５ｍＬの１，２－ジメトキシエタンを添加した。開口して真空にし、次いで窒素で３回陽圧化することによって、反応容器内の大気を不活性にした。フェニルボロン酸（Ａｌｄｒｉｃｈ、０．９８３ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（１．２３ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を含む２２５ｍＬの水溶液を添加し、排気／窒素パージ手順をもう１回繰り返した。薄層クロマトグラフィ（ｔ．ｌ．ｃ．）（１０％酢酸エチルを含むジクロロメタン）が７－ヨードインドリン－２，３－ジオンの完全な消失を示すまで（１～２時間）、反応混合物を還流温度で加熱した。室温に冷却後、１，２－ジメトキシエタンを、減圧下で除去した。残渣を１Ｍ塩酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。酢酸エチルを減圧下で除去して、粗７－フェニルインドリン－２，３－ジオンを得た。
【０１２７】
手順をさらに８回繰り返した。合わせた粗生成物を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（１％酢酸エチルを含むジクロロメタン）によって精製して、橙色針状結晶として純粋な７－フェニルインドリン－２，３－ジオンを得た（１０．９４ｇ、１８ｇの７－ヨードインドリン－２，３－ジオンからの純度７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．１８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），７．４８（ｍ，６　Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ），１０．９１（ｓ，１　Ｈ）。
【０１２８】
中間体１２：２－（ヒドロキシイミノ）－Ｎ－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミドの調製
中間体３のために使用した手順にしたがって、中間体１２を調製した（収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３１（ｍ，１　Ｈ），７．４２（ｍ，２　Ｈ），７．７５（ｓ，１　Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１　Ｈ），９．７１（ｓ，１　Ｈ），１２．３９（ｓ，１　Ｈ）。
【０１２９】
中間体１３：７－（トリフルオロメトキシ）インドリン－２，３－ジオンの調製

Ｍａｒｖｅｌら（Ｏｒｇ．Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｌｌ．Ｖｏｌ．Ｉ、３２７を参照のこと）に記載の手順にしたがった。中間体１２（１１．９ｇ、４８．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ５５℃で３５ｍＬの濃硫酸が入った２５０ｍＬエルレンマイヤーフラスコに添加した。全アセトアミドを添加するまで溶液温度を７０℃未満に維持し、８０℃に１０分間上昇させた。暗色溶液を室温に冷却し、１７５ｍＬの砕いた氷に注いだ。３０分間の静置後、沈殿物を濾過によって回収し、水で３回洗浄し、真空下で乾燥させて、次の工程での使用に十分な純度のインドリン－２，３－ジオンを得た（中間体１３、８．３２ｇ、収率７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．１５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ），１１．７１（ｓ，１　Ｈ）。

【０１３０】

中間体１４：Ｎ－（４－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミドの調製

２５０ｍＬの丸底フラスコに、２－（４－アミノフェニル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（２．０ｇ、７．７２ｍｍｏｌ、１．０当量）、抱水クロラール（１．５３ｇ、９．２７ｍｍｏｌ、１．２当量）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．９ｇ、２７．０２ｍｍｏｌ、３．５当量）、硫酸ナトリウム（１０．９７ｇ、７７．２２ｍｍｏｌ、１０．０当量）、５０ｍＬの水、および１２ｍＬの１．２Ｎ　ＨＣｌを添加した。得られた混合物を５５℃に加熱し、１５時間撹拌した。得られた懸濁液を室温に冷却し、沈殿したオキシム中間体１４を濾過によって得た。

【０１３１】

中間体１５：５－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオンの調製

粗中間体１４を２０ｍＬの濃硫酸に添加し、８０℃に１０分間加熱した。２００ｍＬの砕いた氷をこの赤褐色混合物に添加し、得られた懸濁液を３０分間撹拌した。固体を濾過によって回収し、シリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、２５％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、黄色固体として所望の生成物を得た（中間体１５、１．２５ｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．０８（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ），７．５２－７．７０（ｍ，２　Ｈ），７．７７－７．９３（ｍ，１　Ｈ），８．９３（ｓ，１　Ｈ）。

【０１３２】

中間体１６：７－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオンの調製

５００ｍＬの丸底フラスコに、２－（２－アミノフェニル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（９．０ｇ、３４．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）、抱水クロラール（６．９ｇ、４１．６９ｍｍｏｌ、１．２当量）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（８．４５ｇ、１２２．０ｍｍｏｌ、３．５当量）、硫酸ナトリウム（４９．３４ｇ、３４７．０ｍｍｏｌ、１０．０当量）、２２５ｍＬの水、および５５ｍＬの１．２Ｎ　ＨＣｌを添加した。得られた混合物を５５℃に加熱し、１５時間撹拌した。得られた懸濁液を室温に冷却し、沈殿したオキシム中間体を濾過によって得た。この白色固体を２０ｍＬの濃硫酸に添加し、８０℃に１０分間加熱した。砕いた氷（２００ｍＬ）をこの赤褐色混合物に添加し、得られた懸濁液を３０分間撹拌した。固体を濾過によって回収し、シリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、２５％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、黄色固体として所望の生成物を得た（中間体１６，５．６４ｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．３４，７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝９．３５Ｈｚ，１　Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．３３，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０１３３】

中間体１７：２－クロロ－１－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）エタノンの調製

窒素雰囲気下の２５ｍＬの丸底フラスコに、１－（４－メトキシフェニル）シクロプロパンカルボン酸（０．９６ｇ、５．０ｍｍｏｌ、１．０当量）および５ｍＬの塩化メチレンを添加した。塩化オキサリル（０．６ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ、１．３当量）および１滴のＤＭＦを添加し、全てのガス発生が終わるまで、混合物を撹拌した。全ての揮発物質を真空下で除去し、得られた残渣を５ｍＬのＴＨＦに再溶解した。この溶液を０℃に冷却した２０ｍＬのジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。得られた溶液を室温にゆっくり加温し、１２時間撹拌した。溶液を０℃に冷却し、ＨＣｌガスを３分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、１５分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を５０ｍＬのジエチルエーテルでそれぞれ２回抽出した。合わせた有機層を、１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ３回、１００ｍＬの水でそれぞれ３回、および１００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体１７を得た（０．３２７ｇ、収率３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２０（ｑ，Ｊ＝３．５４Ｈｚ，２　Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝３．３７Ｈｚ，２　Ｈ），３．８２（ｓ，３　Ｈ），４．３２（ｓ，２　Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１３４】

中間体１８：酢酸２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチルの調製

２０ｍＬマイクロ波反応バイアルに、中間体１７（２－クロロ－１－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）エタノン、０．３２７ｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、および５ｍＬのアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸（０．１１ｍＬ、１．９２ｍｍｏｌ、１．３当量）およびトリエチルアミン（０．２７ｍＬ、１．９２ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中にて１５０℃で３０分間加熱した。得られた懸濁液を５０ｍＬの水に注ぎ、２５ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出した。合わせた有機層を、７５ｍＬの水でそれぞれ３回および７５ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、０～１０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、白色固体として所望の生成物を得た（中間体１８、０．１４４ｇ、収率４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２０（ｑ，Ｊ＝３．５４Ｈｚ，２　Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝３．３７Ｈｚ，２　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），３．８２（ｓ，３　Ｈ），４．５８（ｓ，２　Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１３５】

中間体１９：１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製

本化合物を、Ｊｏｎｃｚｙｋら（Ｏｒｇ．Ｐｒｅｐ．Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．，１９９５，２７（３）：３５５－３５９を参照のこと）に記載の手順にしたがって調製した。冷却器を備えた２５ｍＬの丸底フラスコに、２－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトニトリル（０．７５ｇ、４．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（０．５０ｍＬ、６．０８ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０１８ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、０．０２当量）を添加した。得られた混合物を５０℃に加熱し、水酸化ナトリウム（０．９７ｇ、２４．０ｍｍｏｌ、６．０当量、１．０ｍＬの水に溶解）を滴下した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。これを室温に冷却し、５０ｍＬの水に注いだ。この懸濁液を２５ｍＬの塩化メチレンでそれぞれ３回抽出し、合わせた有機層を、５０ｍＬの１．２Ｎ　ＨＣｌ水溶液でそれぞれ３回、５０ｍＬの水でそれぞれ３回、および５０ｍｌの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、１０％酢酸エチル／ヘキサ

ン）によって精製して、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た（中間体１９、０．７４ｇ、収率８６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４１－１．５３（ｍ，２　Ｈ），１．７８－１．８７（ｍ，２　Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１３６】

中間体２０：１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製

冷却器を備えた５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１９（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボニトリル、０．５５ｇ、２．５ｍｍｏｌ、１．０当量）および２０ｍＬの４．０Ｎ　ＬｉＯＨ水溶液を添加した。この懸濁液を還流温度で加熱し、１５時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、２５０ｍＬの１．２Ｎ　ＨＣｌ溶液に注いだ。この懸濁液を７５ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出し、合わせた有機層を、２００ｍＬの水でそれぞれ３回および２００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。白色固体として所望の生成物を得た（中間体２０、０．５６４ｇ、収率９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２９（ｑ，Ｊ＝３．８７Ｈｚ，２　Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝３．８７Ｈｚ，２　Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２　Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１３７】

中間体２１：２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノンの調製

冷却器を備えた５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体２０（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボン酸、０．２７０ｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５ｍＬの塩化チオニルを添加した。この混合物を還流温度で加熱し、４時間撹拌した。これを室温に冷却し、全ての揮発物質を真空下で除去した。得られた黄色オイルに、トリス（トリメチルシリルオキシ）エチレン（０．７５７ｇ、２．５９ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加し、混合物を８０℃に加熱し、１２時間撹拌した。この混合物に、１５ｍＬの１．２Ｎ　ＨＣｌ溶液、１０ｍＬの水、および３５ｍＬのジオキサンの溶液を添加した。この混合物を還流温度で加熱し、１時間撹拌した。冷却の際、混合物を５０ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出し、合わせた有機層を、１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ３回、１００ｍＬの水でそれぞれ３回、および１００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗オイルをシリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、１０～２５％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、無色オイルとして所望の生成物を得た（中間体２１、０．１４９ｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３２（ｑ，Ｊ＝３．９６Ｈｚ，２　Ｈ），１．７９（ｑ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），４．０５（ｓ，２　Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，２　Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１３８】

中間体２２：１－（４－ブロモフェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体２２を、出発物質として２－（４－ブロモフェニル）アセトニトリル（０．７９ｇ、４．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（０．５０ｍＬ、６．０８ｍｍｏｌ、１．５当量）、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０１８ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、０．０２当量）、および水酸化ナトリウム（０．９７ｇ、２４．０ｍｍｏｌ、６．０当量、１．０ｍＬの水に溶解）を使用して、中間体１９のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た（中間体２２，０．５５ｇ、収率６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３３－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．６８－１．７９（ｍ，２　Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１３９】

中間体２３：１－（４－ブロモフェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製
中間体２３を、出発物質として１－（４－ブロモフェニル）シクロプロパンカルボニトリル（０．５４８ｇ、２．５ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た（中間体２３、０．５６ｇ、収率９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２３（ｑ，Ｊ＝３．９６Ｈｚ，２　Ｈ），１．５８－１．７１（ｍ，２　Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ）。
【０１４０】
中間体２４：１－（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）－２－クロロエタノンの調製
冷却器を備えた５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体２３（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロパンカルボン酸、０．２５５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５ｍＬの塩化チオニルを添加した。得られた溶液を還流温度で加熱し、４時間撹拌した。室温に冷却の際、全ての揮発物質を真空下で除去した。得られた褐色オイルを１０ｍＬのＴＨＦに再溶解し、０℃に冷却した１００ｍＬのジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。この混合物を室温にゆっくり加温し、１２時間撹拌した。溶液を０℃に冷却し、ＨＣｌガスを３分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、１５分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を５０ｍＬのジエチルエーテルでそれぞれ２回抽出した。合わせた有機層を、１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ３回、１００ｍＬの水でそれぞれ３回、および１００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色オイルとして中間体２４を得た（０．２８７ｇ、収率１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２５（ｑ，Ｊ＝３．９６Ｈｚ，２　Ｈ），１．７４（ｑ，Ｊ＝３．６２Ｈｚ，２　Ｈ），４．０８（ｓ，２　Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ）。
【０１４１】
中間体２５：酢酸２－（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチルの調製
中間体２５を、出発物質として中間体２４（１－（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）－２－クロロエタノン、０．２８７ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）、酢酸（０．０８ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ、１．３当量）、およびトリエチルアミン（０．３ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ、１．３当量）を使用して、中間体１８のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た（中間体２５、０．０９１ｇ、収率３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２１（ｑ，Ｊ＝３．８７Ｈｚ，２　Ｈ），１．６９（ｑ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），４．５５（ｓ，２　Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ）。
【０１４２】
中間体２６：１－（３－クロロフェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製
中間体２６を、出発物質として２－（３－クロロフェニル）アセトニトリル（１．０ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（０．８２ｍＬ、９．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０３０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０２当量）を使用して、中間体１９のために使用した方法によって合成した。黄色オイルとして所望の生成物を得た（中間体２６、１．２ｇ、収率１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３６－１．４５（ｍ，２　Ｈ），１．６９－１．８１（ｍ，２　Ｈ），６．３８－７．９４（ｍ，５　Ｈ）。
【０１４３】
中間体２７：１－（３－クロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製
中間体２７を、出発物質として中間体２６（１－（３－クロロフェニル）シクロプロパンカルボニトリル、１．２ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０の

ために使用した方法によって合成し、白色固体として得た（０．８１ｇ、収率６２％）。この材料をさらに分析することなく中間体２８に変換した。

【０１４４】

中間体２８：１－（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノンの調製

中間体２８を、出発物質として中間体２７（１－（３－クロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸、０．８１ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩化チオニル（２０ｍＬ、大過剰）、およびトリス（トリメチルシリルオキシ）エチレン（２．６４ｇ、９．０ｍｍｏｌ、２．２当量）を使用して、中間体２１のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（０．３９６ｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３０（ｑ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），１．７４（ｑ，Ｊ＝３．６２Ｈｚ，２　Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝４．６７Ｈｚ，１　Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ，２　Ｈ），５．９７－８．１４（ｍ，４　Ｈ）。

【０１４５】

中間体２９：１－（２－クロロフェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体２９を、出発物質として２－（２－クロロフェニル）アセトニトリル（１．０ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（０．８２ｍＬ、９．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０３０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０２当量）を使用して、中間体１９のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た（１．２ｇ、収率１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３１－１．３８（ｍ，２　Ｈ），１．７１－１．７９（ｍ，２　Ｈ），６．５５－７．７８（ｍ，４　Ｈ）。

【０１４６】

中間体３０：１－（２－クロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体３０を、出発物質として中間体２６（１－（３－クロロフェニル）シクロプロパンカルボニトリル、１．２ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た（１．０４５ｇ、収率９０％）。この材料を、さらに分析することなく中間体３１に変換した。

【０１４７】

中間体３１：２－クロロ－１－（１－（２－クロロフェニル）シクロプロピル）エタノンの調製

中間体３１を、出発物質として中間体３０（１－（２－クロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸、１．０５ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩化チオニル（２０ｍＬ、過剰量）、およびジアゾメタン（１００ｍＬの白色固体、過剰量）を使用して、中間体２４のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た（１．０３ｇ、収率６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３０（ｄ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），４．１１（ｓ，２　Ｈ），６．７８－７．８１（ｍ，４　Ｈ）。

【０１４８】

中間体３２：酢酸２－（１－（２－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチルの調製

中間体３２を、出発物質として中間体３１（２－クロロ－１－（１－（２－クロロフェニル）シクロプロピル）エタノン、１．０３ｇ、４．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、酢酸（０．３４ｍＬ、５．８５ｍｍｏｌ、１．３当量）、およびトリエチルアミン（０．８１ｍＬ、５．８５ｍｍｏｌ、１．３当量）を使用して、中間体２５のために使用した方法によって合成し、黄褐色固体として得た（０．３６ｇ、収率３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２６（ｄ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），４．５９（ｓ，２　Ｈ），７．２８－７．３５（ｍ，２　Ｈ），７．３９－７．５３（ｍ，２　Ｈ）。

【０１４９】

中間体３３：１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体３３を、出発物質として２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトニトリル（１．０ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（０．６２ｍＬ、７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０２３ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、０．０２当量）を使用して、中間体１９のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２２－１．４９（ｍ，２　Ｈ），１．６６－１．８５（ｍ，２　Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，２　Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１５０】

中間体３４：１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体３４を、出発物質として中間体２６（１－（３－クロロフェニル）シクロプロパンカルボニトリル、１．１４ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た（０．８９５ｇ、２工程で収率７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２０－１．３０（ｍ，２　Ｈ），１．５５－１．７７（ｍ，２　Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２　Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１５１】

中間体３５：２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロピル）エタノンの調製

中間体３５を、出発物質として中間体３４（１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロパンカルボン酸、０．８９５ｇ、３．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩化チオニル（２０ｍＬ、大過剰）、およびトリス（トリメチルシリルオキシ）エチレン（２．３４ｇ、８．０ｍｍｏｌ、２．２当量）を使用して、中間体２１のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（０．５２７ｇ、収率５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３０（ｑ，Ｊ＝３．７１Ｈｚ，２　Ｈ），１．７６（ｑ，Ｊ＝３．６２Ｈｚ，２　Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝４．２９Ｈｚ，１　Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝４．２９Ｈｚ，２　Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，２　Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１５２】

中間体３６：１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体３６を、出発物質として２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトニトリル（１．０ｇ、５．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（０．６７ｍＬ、８．１ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０２４ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．０２当量）を使用して、中間体１９のために使用した方法によって合成し、黄色オイルとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４３－１．４９（ｍ，２　Ｈ），１．７７－１．８６（ｍ，２　Ｈ），７．４０－７．６２（ｍ，４　Ｈ）。

【０１５３】

中間体３７：１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体３７を、出発物質として中間体３６（１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボニトリル、１．１５ｇ、５．４ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た（１．０３ｇ、２工程で収率８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２６－１．３２（ｍ，２　Ｈ），１．６４－１．７７（ｍ，２　Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．７

１Ｈｚ，１　Ｈ），７．４９－７．５７（ｍ，２　Ｈ），７．５９（ｓ，１　Ｈ）。
【０１５４】
中間体３８：２－ヒドロキシ－１－（１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノンの調製
中間体３８を、出発物質として中間体３７（１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボン酸、１．０３ｇ、４．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩化チオニル（２０ｍＬ、大過剰）、およびトリス（トリメチルシリルオキシ）エチレン（２．８８ｇ、９．８５ｍｍｏｌ、２．２当量）を使用して、中間体２１のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（０．６８７ｇ、収率６２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３４（ｑ，Ｊ＝３．８７Ｈｚ，２　Ｈ），１．８０（ｑ，Ｊ＝３．６２Ｈｚ，２　Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ，１　Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ，２　Ｈ），７．４０－７．７０（ｍ，４　Ｈ）。
【０１５５】
中間体３９：１－クロロ－３－フェニルブタン－２－オンの調製
中間体３９を、出発物質として２－フェニルプロパン酸（３．２９ｇ、２１．９１ｍｍｏｌ、１．０当量）および塩化オキサリル（２．３ｍＬ、２６．３ｍｍｏｌ、１．２当量）を使用して、中間体１のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（３．８０ｇ、収率９５％）。この材料を、さらに分析することなく中間体４０に変換した。
【０１５６】
中間体４０：酢酸２－オキソ－３－フェニルブチルの調製
中間体４０を、出発物質として中間体３９（１－クロロ－３－フェニルブタン－２－オン、３．８０ｇ、２０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、酢酸（１．６ｍＬ、２７．０ｍｍｏｌ、１．３当量）、およびトリエチルアミン（３．８ｍＬ、２７．０ｍｍｏｌ、１．３当量）を使用して、中間体２のために使用した方法によって合成し、蝋様黄褐色固体として得た（３．４ｇ、収率７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４４（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，３　Ｈ），２．１２（ｓ，３　Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１６．６７Ｈｚ，１　Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１６．６７Ｈｚ，１　Ｈ），７．１７－７．４１（ｍ，５　Ｈ）。
【０１５７】
あるいは、中間体４０を、以下の手順によって合成することができる。火炎乾燥させた１００ｍＬの２口丸底フラスコ中に、不活性雰囲気下で、０．５Ｍの（１－フェニルエチル）亜鉛（ＩＩ）ブロミドを含むＴＨＦ溶液（２５ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ）を入れた。反応混合物を０℃に冷却し、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（０．２８８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、その後にシリンジを介してクロロ塩化アセチル（１．５ｍＬ、１８．８ｍｍｏｌ）を含む６ｍＬのＴＨＦを滴下した。褐色懸濁液を、室温で一晩撹拌した。反応を後処理するために、１２ｍＬの１Ｍ　塩酸を添加し、混合物を１２ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ４回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗材料を、中間体２１の手順にしたがって中間体４０に変換した。
【０１５８】
中間体４１：２－クロロ－１－（１－（４－クロロフェニル）シクロブチル）エタノンの調製
中間体４１を、出発物質として１－（４－クロロフェニル）シクロブタンカルボン酸（２．０ｇ、９．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）および塩化オキサリル（１．０ｍＬ、１１．４０ｍｍｏｌ、１．２当量）を使用して、中間体１のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（２．３０ｇ、収率１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．７０－２．０９（ｍ，２　Ｈ），２．３４－２．５１（ｍ，２　Ｈ），２．６６－３．００（ｍ，２　Ｈ），４．００（ｓ，２　Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ）。
【０１５９】

中間体４２：酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロブチル）－２－オキソエチルの調製
中間体４２を、出発物質として中間体４１（２－クロロ－１－（１－（４－クロロフェニル）シクロブチル）エタノン、２．３ｇ、９．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、酢酸（０．７１ｍＬ、１２．３５ｍｍｏｌ、１．３当量）、およびトリエチルアミン（１．７２ｍＬ、１２．３５ｍｍｏｌ、１．３当量）を使用して、中間体２のために使用した方法によって合成し、蝋様黄褐色固体として得た（１．６９ｇ、収率６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．７４－２．０４（ｍ，２　Ｈ），２．１２（ｓ，３　Ｈ），２．３３－２．４９（ｍ，２　Ｈ），２．６８－２．９７（ｍ，２　Ｈ），４．４７（ｓ，２　Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ）。
【０１６０】
中間体４３：１－（チオフェン－３－イル）シクロプロパンカルボニトリルの調製
中間体４３を、出発物質として２－（チオフェン－３－イル）アセトニトリル（１．０ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（１．０ｍＬ、１２．１８ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０３７ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．０２当量）を使用して、中間体１９のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（０．３４ｇ、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２７－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．６２－１．７４（ｍ，２　Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝３．０３，１．５２Ｈｚ，１　Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，３．０３Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０１６１】
中間体４４：１－（チオフェン－３－イル）シクロプロパンカルボン酸の調製
中間体４４を、出発物質として中間体４３（１－（チオフェン－３－イル）シクロプロパンカルボニトリル、０．３４ｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た（０．３５６ｇ、収率９３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．１７－１．３１（ｍ，２　Ｈ），１．６２－１．７０（ｍ，２　Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，１．０１Ｈｚ，１　Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝３．０３，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ），７．２１－７．２９（ｍ，１　Ｈ）。
【０１６２】
中間体４５：２－ヒドロキシ－１－（１－（チオフェン－３－イル）シクロプロピル）エタノンの調製
中間体４５を、出発物質として中間体４４（１－（チオフェン－３－イル）シクロプロパンカルボン酸、０．３５６ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリス（トリメチルシリルオキシ）エチレン（１．５４ｍＬ、４．６６ｍｍｏｌ、２．２当量）を使用して、中間体２１のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（０．０６２ｇ、収率１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２９（ｑ，Ｊ＝３．５４Ｈｚ，２　Ｈ），１．６９（ｑ，Ｊ＝３．５４Ｈｚ，２　Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ，１　Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ，２　Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝３．０３，１．５２Ｈｚ，１　Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，２．９１Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０１６３】
中間体４６：１－（チオフェン－２－イル）シクロプロパンカルボニトリルの調製
中間体４６を、出発物質として２－（チオフェン－２－イル）アセトニトリル（１．０ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（１．０ｍＬ、１２．１８ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０３７ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．０２当量）を使用して、中間体１９のために使用した方法によって合成した。無色オイルとして所望の生成物を得た（中間体４６、１．２０

ｇ、収率１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３７－１．４９（ｍ，２　Ｈ），１．６７－１．８２（ｍ，２　Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝５．１８，３．６６Ｈｚ，１　Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝３．５４，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０１６４】

中間体４７：１－（チオフェン－２－イル）シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体４７を、出発物質として中間体４６（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロパンカルボニトリル、１．２０ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０のために使用した方法によって合成した。白色固体として所望の生成物を得た（中間体４７、１．１６ｇ、収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４０（ｑ，Ｊ＝３．９６Ｈｚ，２　Ｈ），１．７７（ｑ，Ｊ＝３．８７Ｈｚ，２　Ｈ），６．９０－６．９３（ｍ，１　Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝３．５４，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０１６５】

中間体４８：２－ヒドロキシ－１－（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル）エタノンの調製

中間体４８を、出発物質として中間体４７（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロパンカルボン酸、１．１６ｇ、６．９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリス（トリメチルシリルオキシ）エチレン（５．０ｍＬ、１５．２ｍｍｏｌ、２．２当量）を使用して、中間体２１のために使用した方法によって合成した。無色オイルとして所望の生成物を得た（中間体４８、０．３８７ｇ、収率３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４３（ｑ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），１．８０（ｑ，Ｊ＝３．５４Ｈｚ，２　Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ，１　Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝４．８０Ｈｚ，２　Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．３１，３．５４Ｈｚ，１　Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝３．５４，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝５．３１，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０１６６】

中間体４９：１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製

中間体４９を、出発物質として２－（４－フルオロフェニル）アセトニトリル（２．０ｇ、１４．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（２．４５ｍＬ、２９．６ｍｍｏｌ、２．０当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０６７ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．０２当量）を使用して、反応混合物を５０℃で５日間撹拌したという変更を加えて、中間体１９のために使用した方法によって合成した。無色オイルとして所望の生成物を得た（中間体４９、１．５２ｇ、収率６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２７－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．５６－１．８０（ｍ，２　Ｈ），６．９４－７．１０（ｍ，２　Ｈ），７．１９－７．４０（ｍ，２　Ｈ）。

【０１６７】

中間体５０：１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体５０を、出発物質として中間体４９（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパンカルボニトリル、１．５２ｇ、９．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）を使用して、中間体２０のために使用した方法によって合成し、白色固体として得た（１．６４ｇ、収率９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２３（ｑ，Ｊ＝４．０４Ｈｚ，２　Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝４．０４Ｈｚ，２　Ｈ），６．９１－７．０４（ｍ，２　Ｈ）７．２１－７．３８（ｍ，２　Ｈ）。

【０１６８】

中間体５１：１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノンの調製

中間体５１を、出発物質として中間体５０（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロパンカルボン酸、１．６４ｇ、９．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリス（トリメチ

ルシリルオキシ）エチレン（６．６ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ、２．２当量）を使用して、中間体２１のために使用した方法によって合成し、無色オイルとして得た（０．８２４ｇ、収率４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２８（ｑ，Ｊ＝３．７９Ｈｚ，２　Ｈ），１．７４（ｑ，Ｊ＝３．７１Ｈｚ，２　Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝４．６７Ｈｚ，１　Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝４．５５Ｈｚ，２　Ｈ），６．９３－７．１７（ｍ，２　Ｈ），７．２７－７．４６（ｍ，２　Ｈ）。

【０１６９】

中間体５２：１－クロロ－３－（４－クロロフェニル）ブタン－２－オンの調製

２－（４－クロロフェニル）プロパン酸（２．４ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を含む５０ｍＬのＴＨＦに、塩化オキサリル（１．２３ｍＬ、１４．３ｍｍｏｌ）および２滴のＤＭＦを２５℃で添加した。得られた混合物を１．５時間撹拌し、濃縮して、淡黄色オイルとして酸塩化物を得た。淡黄色オイルを、２０ｍＬのＴＨＦに溶解し、４０ｍＬのジアゾメタンを含むジエチルエーテル（Ｏｒｇ．Ｓｙｎ．Ｃｏｌｌ．、１９４３、２：１６５に記載の方法にしたがって調製）を含む２５０ｍＬエルレンマイヤーフラスコに０℃で滴下した。フラスコをアルミ箔片でゆるく覆った。混合物を、２５℃で一晩穏やかに撹拌した。ＨＣｌガスを、反応混合物に０℃で５分間バブリングした。得られた溶液を０℃で１時間撹拌し、濃縮して油性残基を得、これをシリカゲルをロードしたフィルター付き漏斗に移し、１５０ｍＬの酢酸エチル／ヘキサン（１：４）混合物で溶離した。濾液を濃縮して、淡黄色オイルとして１－クロロ－３－（４－クロロフェニル）ブタン－２－オン（中間体５２）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３　Ｈ），３．６７（ｓ，２　Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．１０－７．５２（ｍ，４　Ｈ）。

【０１７０】

中間体５３：酢酸３－（４－クロロフェニル）－２－オキソブチルの調製

上記オイルを５０ｍＬのアセトンに溶解し、０℃に冷却した。酢酸（０．８９ｍＬ、１５．６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．１７ｍＬ、１５．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５℃に加温し、２日間撹拌した。白色沈殿物を、濾過によって除去した。濾液を濃縮して油性残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン＝１：５）によって精製して、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た（中間体５３、１．７ｇ、収率５４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），２．１２（ｓ，３　Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１　Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２　Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２　Ｈ）。

【０１７１】

中間体５４：７－（チオフェン－３－イル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体１１の合成について記載した手順に従い、７－ヨードインドリン－２，３－ジオン（１０、２．０ｇ、７．３３ｍｍｏｌ）をテトラキス［トリフェニルホスフィン］パラジウム（０．４２４ｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）と反応させ、その後に３－チオフェンボロン酸（Ａｌｄｒｉｃｈ、１．０３ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）と反応させた。粗５４をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（３％酢酸エチルを含むジクロロメタン）によって精製して、鮮赤色結晶物質を得た（収率５４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．１５（ｔ，１　Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．４Ｈｚ，１　Ｈ），７．５０（ｄｔ，Ｊ＝７．３，１．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．７１（ｍ，２　Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．９，１．４Ｈｚ，１　Ｈ），１０．８６（ｓ，１　Ｈ）。

【０１７２】

中間体５５：酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチルの調製

中間体５５を、中間体４０のために使用した手順にしたがって合成した。１－（４－ク

ロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸（２．４ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（１．１５ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ）と反応させて２－クロロ－１－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）エタノンを得、これを酢酸（１．７８ｍＬ、３１．２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４．３４ｍＬ、３１．２ｍｍｏｌ）と反応させて、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た（１．４ｇ、収率４６％）。

【０１７３】

２－クロロ－１－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）エタノン。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２６（ｄｄ，Ｊ＝７．１，３．４Ｈｚ，２ Ｈ），１．７４（ｄｄ，Ｊ＝７．１，３．４Ｈｚ，２ Ｈ），４．０８（ｓ，２ Ｈ），７．３４－７．３６（ｍ，４ Ｈ）。

【０１７４】

酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル（中間体５５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２１（ｄｄ，Ｊ＝６．６，３．４Ｈｚ，２ Ｈ），１．７０（ｄｄ，Ｊ＝６．６，３．４Ｈｚ，２ Ｈ），２．１１（ｓ，３ Ｈ），４．５４（ｓ，２ Ｈ），７．３３－７．４０（ｍ，４ Ｈ）。

【０１７５】

中間体５６：酢酸３－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソブチルの調製

中間体５６を、中間体４０のために使用した手順にしたがって合成した。２－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロパン酸（５．９ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）を塩化オキサリル（２．６ｍＬ、３２．８ｍｍｏｌ）と反応させて、１－クロロ－３－（４－クロロフェニル）－３－メチルブタン－２－オンを得、これを酢酸（２．６７ｍＬ、４６．８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（６．５１ｍＬ、４６．８ｍｍｏｌ）と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た（０．７ｇ、収率９．２％）。

【０１７６】

１－クロロ－３－（４－クロロフェニル）－３－メチルブタン－２－オン。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．５４（ｓ，６ Ｈ），４．０２（ｓ，２ Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２ Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２ Ｈ）。

【０１７７】

酢酸３－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソブチル（中間体５６）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．５３（ｓ，６ Ｈ），２．１１（ｓ，３ Ｈ），４．５６（ｓ，２ Ｈ），７．２０－７．３７（ｍ，４ Ｈ）。

【０１７８】

中間体５７：１－ヒドロキシ－３－フェニルペンタン－２－オンの調製

２－フェニルブタン酸（２．０ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）および７ｍＬの塩化チオニルを含む１５ｍＬのトルエンの混合物を、１１５℃で１６時間加熱した。反応混合物の濃縮により、油性残渣を得た。この残渣に１０ｍＬのトルエンを添加し、得られた混合物を濃縮して黄色オイルを得た。１，１，２－トリス（トリメチルシリルオキシ）エタン（８．０ｍＬ、２４．４ｍｍｏｌ）を、黄色オイルに添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で１６時間加熱した。５０℃で、１０ｍＬのジオキサンおよび２ｍＬの１Ｎ ＨＣｌを添加した。得られた混合物を、８０℃で２時間撹拌した。混合物の濃縮により、黄色油性残渣を得た。１０ｍＬの水および１５ｍＬのジエチルエーテルを添加した。有機層を５ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインでそれぞれ洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過によって固体を除去した。濾液の濃縮により、黄色オイルとして所望の生成物を得（中間体５７、１．７４ｇ、収率８０％）、これをさらに精製することなく次の工程のために使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．８５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ），１．７７－１．８８（ｍ，１ Ｈ），２．０９－２．１７（ｍ，１ Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１ Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２ Ｈ），７．１８－７．３７（ｍ，５ Ｈ）。

【０１７９】

中間体５８：１－（１，２－ジヒドロシクロブタベンゼン－１－イル）－２－ヒドロキ

シエタノンの調製
中間体５８を、中間体５７のために使用した手順にしたがって合成した。１－ベンゾシクロブテンカルボン酸（１．０ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）を３．５ｍＬの塩化チオニルおよび１，１，２－トリス（トリメチルシリルオキシ）エタン（４．４ｍＬ、１３．３４ｍｍｏｌ）と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た（０．５５ｇ、収率６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ２．８２－２．９８（ｍ，１　Ｈ），３．０５－３．２０（ｍ，１　Ｈ），３．４６－３．５１（ｍ，１　Ｈ），４．４４－４．４７（ｍ，２　Ｈ），７．０５－７．８１（ｍ，４　Ｈ）。
【０１８０】
中間体５９：１－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタン－２－オンの調製
中間体５９を、中間体５７のために使用した手順にしたがって合成した。３－メチル－２－フェニルブタン酸（１．０ｇ、５．６０ｍｍｏｌ）を３．５ｍＬの塩化チオニルおよび１，１，２－トリス（トリメチルシリルオキシ）エタン（３．７ｍＬ、１１．２ｍｍｏｌ）と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た（０．６５ｇ、収率６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３　Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３　Ｈ），２．４３－２．５５（ｍ，１　Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１　Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１９．２Ｈｚ，１　Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１９．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．２１－７．３４（ｍ，５　Ｈ）。
【０１８１】
中間体６０：１－ヒドロキシ－３－メチル－４－フェニルブタン－２－オンの調製
中間体６０を、中間体５７のために使用した手順にしたがって合成した。２－メチル－３－フェニルプロパン酸（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）を３．５ｍＬの塩化チオニルおよび１，１，２－トリス（トリメチルシリルオキシ）エタン（４．０ｍＬ、１２．２ｍｍｏｌ）と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た（０．７０ｇ、収率６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．１６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３　Ｈ），２．６８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，７．０Ｈｚ，１　Ｈ），２．７６－２．８９（ｍ，１　Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，７．６Ｈｚ，１　Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝１９．３，４．２Ｈｚ，１　Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１９．３，４．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．１８－７．３２（ｍ，５　Ｈ）。
【０１８２】
中間体６１：ヒドロキシ－４－フェニルペンタン－２－オンの調製
中間体６１を、中間体４４のために使用した手順にしたがって合成した。３－フェニルブタン酸（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）を３．５ｍＬの塩化チオニルおよび１，１，２－トリス（トリメチルシリルオキシ）エタン（４．０ｍＬ、１２．２ｍｍｏｌ）と反応させて、無色オイルとして所望の生成物を得た（０．８０ｇ、収率７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３　Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，　７．１Ｈｚ，１　Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，　７．１Ｈｚ，１　Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１　Ｈ），３．３０－３．４２（ｍ，１　Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，　４．４Ｈｚ，１　Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，　４．４Ｈｚ，１　Ｈ），７．１７－７．３４（ｍ，５　Ｈ）。
【０１８３】
中間体６２：Ｎ－（２－エチルフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミドの調製
中間体３の第１の工程についての上記手順にしたがって、２－エチルアニリン（２．０ｍＬ、２．０ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を抱水クロラール（３．２８ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（４．１３ｇ、５９．４ｍｍｏｌ）、および硫酸ナトリウム（２３ｇ、１６５ｍｍｏｌ）と反応させて、塊の多い褐色沈殿を得た。
【０１８４】
中間体６３：７－エチルインドリン－２，３－ジオンの調製
Ｙａｎｇら（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、１９９６、１１８：９５５７を参照のこ

と）に記載の手順にしたがった。中間体６２を粉砕し、少量ずつ撹拌しながら９０℃に加熱した１５ｍＬの濃硫酸を含む５０ｍＬエルレンマイヤーフラスコに添加した。アセトアミドをゆっくり添加して、反応混合物の温度を１０５℃未満に保持した。添加完了後、紫黒色溶液を９０℃で１５分間撹拌し、６０℃に冷却し、ビーカー内の１５ｇの砕いた氷に注いだ。ビーカーの外側に触れて冷たく感じるまでさらなる氷を添加した。橙褐色沈殿を濾過によって回収し、真空下で一晩乾燥させてインドリン－２，３－ジオンを得た。これは、次の工程で使用するのに十分に純粋であった（中間体６３、０．７７ｇ、収率２７％）。中間体６３をエタノールから再結晶して、橙赤色針として純粋な生成物を得ることもできる。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），２．５６（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），１１．１１（ｓ，１　Ｈ）。

【０１８５】

中間体６４：Ｎ－（２－ｓｅｃ－ブチルフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミドの調製

中間体３の第１の工程についての上記手順にしたがって、２－ｓｅｃ－ブチルアニリン（１０．４ｍＬ、１０ｇ、６７ｍｍｏｌ）を抱水クロラール（１３．３ｇ、８０．４ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１６．８ｇ、０．２４１ｍｏｌ）、および硫酸ナトリウム（７６ｇ、０．５４ｍｏｌ）と反応させた。固体形態で生成物は沈殿しなかったので、冷却した反応混合物を酢酸エチルで３回に分けて抽出し、酢酸エチル溶液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、環化工程で使用するのに十分に純粋な粘着性の暗褐色オイルとして中間体６４を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．７５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３　Ｈ），１．５１（ｍ，２　Ｈ），２．８６（ｍ，１　Ｈ），７．２４（ｍ，４　Ｈ），７．６８（ｓ，１　Ｈ），９．５７（ｓ，１　Ｈ），１２．１６（ｓ，１　Ｈ）。

【０１８６】

中間体６５：７－ｓｅｃ－ブチルインドリン－２，３－ジオンの調製

環化を行うために、５０ｍＬの濃硫酸を、中間体６４を含む丸底フラスコに添加し、混合物を換気して撹拌しながら８０℃に３０分間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、２５０ｍＬの砕いた氷に注ぎ、３０分間静置した。沈殿物を濾過によって回収し、水で３回洗浄し、真空下で乾燥させて、次の工程で使用するのに十分な純度のインドリン－２，３－ジオンを得た（中間体６５、７．０３ｇ、２－ｓｅｃ－ブチルアニリン由来の収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．８１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３　Ｈ），１．５５（ｍ，２　Ｈ），２．８３（ｍ，１　Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝　７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），１１．０９（ｓ，１　Ｈ）。

【０１８７】

中間体６６：Ｎ－（２－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミドの調製

中間体３の第１の工程についての上記手順にしたがって、２－ｔｅｒｔ－ブチルアニリン（１０．４ｍＬ、１０．０ｇ、６７．０ｍｍｏｌ）を抱水クロラール（１３．３ｇ、８０．４ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１６．８ｇ、０．２４１ｍｏｌ）、および硫酸ナトリウム（１１４ｇ、０．８０４ｍｏｌ）と反応させた。冷却反応混合物の酢酸エチル抽出により、蒸発後に次の工程で使用するのに十分な純度の粗アセトアミドを得た（中間体６６、１３．６ｇ、収率９２％）。

【０１８８】

中間体６７：７－ｔｅｒｔ－ブチルインドリン－２，３－ジオンの調製

中間体６５についての上記手順にしたがって、中間体６６を４５ｍＬの濃硫酸と共に加

熱した。次の工程で使用するのに十分な純度のインドリン－２，３－ジオンを得た（中間体６７、６．９２ｇ、収率５５％）。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３２（ｓ，９　Ｈ），７．０４（ｔ，１　Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１
Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１　Ｈ），１０．７６（ｓ，１　Ｈ）。

【０１８９】

中間体６８：Ｎ－（２－フルオロフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミドの調製

中間体３の第１の工程についての上記手順にしたがって、２－フルオロアニリン（８．７ｍＬ、１０ｇ、９０ｍｍｏｌ）を抱水クロラール（１７．９ｇ、０．１０８ｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（２２．５ｇ、０．３２４ｍｏｌ）と硫酸ナトリウム（１２８ｇ、０．９００ｍｏｌ）の存在下で反応させた。純粋な中間体６８を濾過によって回収し、真空下で乾燥させた（１１．７ｇ、収率７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．２０（ｍ，２　Ｈ），７．２９（ｍ，１　Ｈ），７．７４（ｓ，１　Ｈ），７．８６（ｍ，１　Ｈ），９．８１（ｓ，１　Ｈ），１２．３０（ｓ，１　Ｈ）。

【０１９０】

中間体６９：７－フルオロインドリン－２，３－ジオンの調製

中間体６３についての上記手順にしたがって、中間体６８（１１．７ｇ）を６０ｍＬの濃硫酸中で加熱した。得られたインドリン－２，３－ジオンは、次の工程で直接使用するのに十分な純度であった（中間体６９、６．８７ｇ、収率６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．０８（ｄｄｄ，１　Ｈ），７．３８（ｄｔ，Ｊ＝７．５，０．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．３，１．０Ｈｚ，１　Ｈ），１１．５６（ｓ，１　Ｈ）。

【０１９１】

中間体７０：Ｎ－（２－ブロモフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミドの調製

中間体３の第１の工程についての上記手順にしたがって、２－ブロモアニリン（１０ｇ、５８ｍｍｏｌ）を抱水クロラール（１１．５ｇ、６９．７ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（１４．５ｇ、０．２０９ｍｏｌ）と硫酸ナトリウム（９９ｇ、０．７０ｍｏｌ）の存在下で反応させた。塊の多い褐色沈殿を濾過によって回収し、真空下で乾燥させた（中間体７０、１１．９８ｇ、収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．１６（ｔ，１　Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１　Ｈ），７．６９（ｍ，２　Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ），９．４６（ｓ，１　Ｈ），１２．４５（ｓ，１　Ｈ）。

【０１９２】

中間体７１：７－ブロモインドリン－２，３－ジオンの調製

中間体１３についての上記手順にしたがって、中間体７０（３．１１ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）を１０ｍＬの濃硫酸中で加熱して、赤褐色粉末を得た（中間体７１、２．２２ｇ、収率７７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．０２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１　Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ），１１．３２（ｓ，１　Ｈ）。

【０１９３】

中間体７２：２－（ヒドロキシイミノ）－Ｎ－（２－メチルフェニル）アセトアミドの調製

中間体３の第１の工程についての上記手順にしたがって、ｏ－トルイジン（１０ｍＬ、１０ｇ、９３ｍｍｏｌ）を抱水クロラール（１９ｇ、０．１１ｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（２３ｇ、０．３４ｍｏｌ）と硫酸ナトリウム（１３３ｇ、０．９３３ｍｏｌ）の存在下で反応させて、フワフワしたオフホワイト粉末として中間体７２を得た（

１０．９ｇ、収率６５％）。
【０１９４】
中間体７３：７－メチルインドリン－２，３－ジオンの調製
中間体１３についての上記手順にしたがって、中間体７２を４５ｍＬの濃硫酸中で加熱して、橙色粉末を得た（中間体７３、５．９６ｇ、収率６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．１９（ｓ，３　Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１
Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１　Ｈ）。
【０１９５】
中間体７４：２－（ヒドロキシイミノ）－Ｎ－（３－メチルフェニル）アセトアミドの調製
中間体３の第１の工程についての上記手順にしたがって、ｍ－トルイジン（１０ｍＬ、１０ｇ、９３ｍｍｏｌ）を抱水クロラール（１９ｇ、０．１１ｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（２３ｇ、０．３４ｍｏｌ）と硫酸ナトリウム（１３３ｇ、０．９３３ｍｏｌ）の存在下で反応させて、中間体７４を得た（１４．４ｇ、収率８７％）。
【０１９６】
中間体７５および７６：６－メチルインドリン－２，３－ジオン／４－メチルインドリン－２，３－ジオンの調製
中間体１３についての上記手順にしたがって、中間体７４を６０ｍＬの濃硫酸中で加熱して、６－メチルイサチンと４－メチルイサチンとの分離不可能な混合物（橙色粉末）を得た（中間体７５および７６、３．４４ｇ、収率２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．３５（ｓ，１．５　Ｈ），２．４４（ｓ，１．５　Ｈ），６．７１（ｍ，１　Ｈ），６．８７（ｔ，１　Ｈ），７．４２（ｍ，１　Ｈ），１０．９９（ｓ，１　Ｈ）。
【０１９７】
中間体７７：２－ヒドロキシ－１－（１－ｐ－トリル－シクロプロピル）－エタノンの調製
中間体７７を、出発物質として１－ｐ－トリル－シクロプロパンカルボン酸を使用して、中間体５１の手順にしたがって調製した。粗混合物を次の工程に進めた。
【０１９８】
中間体７８：１－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノンの調製
１Ｌ丸底フラスコ中に、１－（４－クロロフェニル）シクロプロパンカルボン酸（２０ｇ、０．１０ｍｏｌ）を、１７５ｍＬのトルエン中に溶解した。塩化チオニル（７５ｍＬ、１２２ｇ、１．０ｍｏｌ）を添加し、溶液を還流温度にて窒素下で一晩加熱した。冷却後、トルエンおよび過剰量の塩化チオニルを蒸発によって除去し、１００ｍＬのトルエンとさらに３回共沸した。酸塩化物を、窒素下にてトリス（トリメチルシロキシ）エチレン（６７ｍＬ、５９ｇ、０．２０ｍｏｌ）と共に１００℃で一晩加熱した。反応混合物を、その後、５０℃に冷却し、１００ｍＬの１，４－ジオキサンおよび２０ｍＬの１Ｍ塩酸で希釈した。得られた混合物を、８０℃で２時間加熱した。有機溶媒を減圧下で除去し、残存する混合物を１５０ｍＬの水で希釈し、ジエチルエーテルでそれぞれ３回抽出した。合わせた有機層を５％炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色オイルを得た（中間体７８、１７．９ｇ、収率８３％）。これを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（６～５０％酢酸エチルを含むヘキサン）によってさらに精製することができる。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２８（ｑ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２　Ｈ），１．７４（ｑ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１　Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．３２（ｍ，２　Ｈ），７．３３－７．３７（ｍ，２　Ｈ）。
【０１９９】

中間体７９：ヨード－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製
Ｃ．Ｌａｍａｓ，Ｊ．Ｂａｒｌｕｅｎｇａら（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９６，６１：５８０４を参照のこと）に記載のヨウ素化方法にしたがった。中間体６（８．７９ｇ、４０．９ｍｍｏｌ）を、５００ｍＬの丸底フラスコ内の１０５ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解した。ビス（ピリジン）ヨードニウム（Ｉ）テトラフルオロボラート（２３ｇ、６１ｍｍｏｌ）を添加し、その後にトリフルオロメタンスルホン酸（１０．８ｍＬ、１８．４ｇ、０．１２３ｍｏｌ）を添加した。ＬＣ－ＭＳ分析によって出発物質の完全な消失が示されるまで、混合物を室温で４０分間撹拌した。溶液を１０５ｍＬの水で処理し、４５ｍＬのジクロロメタンでそれぞれ２回抽出した。合わせた有機層を５％チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して純粋な生成物を得た（中間体７９、１２．０ｇ、収率８７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．０３（ｓ，１　Ｈ），８．１１（ｓ，１　Ｈ），１１．５５（ｓ，１　Ｈ）。

【０２００】

中間体８０：５－メチル－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製
Ｌｉｓｏｗｓｋｉら（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２０００，６５：４１９３を参照のこと）に記載の手順にしたがった。中間体７９（１．１２ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を、５００ｍＬの丸底フラスコ内の１００ｍＬのエチレングリコールジメチルエーテルに溶解した。この溶液を真空にすることによって３回パージし、その後に窒素で埋め戻した。メチルボロン酸（３９０ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）を添加し、その後に重炭酸ナトリウム（０．５５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の１００ｍＬ水溶液を添加し、排気／窒素埋め戻し手順をもう一度繰り返した。混合物を還流温度で加熱し、ＬＣ－ＭＳ分析によって生成物の出現／出発物質の消失についてモニタリングした。１．５時間後、さらなる１９０ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ）のパラジウム触媒を添加し、反応物を還流温度で一晩加熱した。有機溶媒を除去し、残存する水性混合物を、１００ｍＬの各２Ｍ塩酸および酢酸エチルの間で分配した。水層をさらなる酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（０～６％酢酸エチルを含むジクロロメタン）によって精製して、十分な純度の中間体８０（生成物は、約２０％の脱ヨウ素化副生成物（７－（トリフルオロメチル）イサチン）を含んでいた）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．３３（ｓ，３　Ｈ），７．６２（ｓ，１　Ｈ），７．６８（ｓ，１　Ｈ），１１．３５（ｓ，１　Ｈ）。

【０２０１】

中間体８１：Ｎ－（４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミドの調製
Ｌ．Ｋｕｙｐｅｒら（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００１、４４：４３３９を参照のこと）で報告された方法を使用した。１Ｌ丸底フラスコ中に、無水硫酸ナトリウム（８５ｇ）を撹拌しながら２３０ｍＬの熱湯に溶解した。４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）アニリン（６．５ｇ、３３ｍｍｏｌ）を含む５０ｍＬの１Ｍ塩酸、２ｍＬの濃塩酸、および３０ｍＬのエタノールの加熱溶液を添加した。さらなる６０ｍＬのエタノールを添加した。抱水クロラール（６．６ｇ、４０ｍｍｏｌ）を添加し、その後にヒドロキシルアミン塩酸塩（７．６ｇ、０．１１ｍｏｌ）を含む３０ｍＬの水を添加した。混合物を還流温度で加熱し、アニリンが再度溶解するまでエタノールを添加した。３時間加熱し続けた。フラスコを大気に開放して、反応混合物を還流温度で一晩加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、オフホワイトの沈殿物を濾過によって回収した。大量の硫酸ナトリウムを含んでいたこの沈殿物を３００ｍＬの水に溶解し、室温で１時間撹拌し、濾過し、２００ｍＬの水に溶解し、３０分間撹拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの粉末を得た（中間体８１、２．６５ｇ、収率３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$

）δ７．６６（ｓ，１　Ｈ），７．７６－７．８６（ｍ，３　Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ），１２．４４（ｓ，１　Ｈ）。

【０２０２】

中間体８２：５－クロロ－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

Ｍ．Ｋｏｌｌｍａｒら（Ｏｒｇ．Ｓｙｎｔｈ．、“２－Ａｍｉｎｏ－３－ｆｌｕｏｒｏｂｅｎｚｏｉｃ　ａｃｉｄ”を参照のこと）の手順にしたがった。５０ｍＬエルレンマイヤーフラスコ中に、４ｍＬの濃硫酸を撹拌しながら７０℃に加熱した。９０℃未満に保持しながら中間体８１を段階的に添加した。反応混合物を、９０℃でさらに１時間加熱した。これを急速に２０℃に冷却し、３５ｍＬの氷水および７ｍＬの酢酸エチルの強く撹拌した混合物に注いだ。一旦氷が溶けると、層は分離し、水層をさらなる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して茶黒色固体を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（０～６％酢酸エチルを含むジクロロメタン）によって精製して、十分な純度の中間体８２を得た（０．６３３ｇ、収率４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），１１．５８（ｓ，１　Ｈ）。

【０２０３】

中間体８３：５－フェニル－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体８０の合成についての上記手順にしたがって、中間体７７（２．０ｇ、５．９ｍｍｏｌ）をフェニルボロン酸（０．７９ｇ、６．５ｍｍｏｌ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３３９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（０．９８ｇ、１２ｍｍｏｌ）の存在下で反応させた。ＬＣ－ＭＳ分析は、１時間後に出発物質の完全な消失を示した。２時間後、反応混合物を室温に冷却し、上記のように後処理して、純粋な生成物を得た（中間体８３、０．９８ｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，２．２，１．９Ｈｚ，２

Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２　Ｈ），１１．５６（ｓ，１　Ｈ）。

【０２０４】

中間体８４：ｔｅｒｔ－ブチル－４－（トリフルオロメチル）フェニルカルバメートの調製

２５０ｍＬの丸底フラスコ中に、４－（トリフルオロメチル）アニリン（７．７ｍＬ、１０ｇ、６２ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１３．６ｇ、６２．１ｍｍｏｌ）を６０ｍＬの無水テトラヒドロフランに溶解し、還流温度で一晩加熱した。室温に冷却後、溶媒を除去し、残渣を２５０ｍＬの酢酸エチルに溶解した。この溶液を１２５ｍＬの０．５Ｍクエン酸でそれぞれ３回および１２５ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物（白色固体）をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（２～２０％酢酸エチルを含むヘキサン）によって精製して、フワフワした白色固体を得た（中間体８４、１４．４ｇ、収率８９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４９（ｓ，９　Ｈ），７．５９－７．６３（ｍ，２　Ｈ），７．６４－７．６８（ｍ，２　Ｈ），９．７９（ｓ，１　Ｈ）。

【０２０５】

中間体８５：２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－オキソ酢酸エチルの調製

Ｈｅｗａｗａｓａｍら（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．１９９４、３５：７３０３を参照のこと）に記載の手順にしたがった。中間体８４（９．６２ｇ、３６．８ｍｍｏｌ）を５００ｍＬの丸底フラスコに入れ、ヘキサンと共沸し、真空下で一晩乾燥させた。次いで、窒素雰囲気下で、５５ｍＬの無水テトラヒドロフランをシリンジによって添加し

、溶液を－７８℃（ドライアイス／アセトン）に冷却した。ｓｅｃ－ブチルリチウムを含むシクロヘキサン（１．４Ｍ、６３ｍＬ、８８ｍｍｏｌ）の溶液を、シリンジによって迅速に滴下した。反応混合物を－４０℃（ドライアイス／アセトニトリル）で２時間加温した。得られた混合物を－７８℃に冷却した後、シュウ酸ジエチル（６．０ｍＬ、６．５ｇ、４９ｍｍｏｌ）をシリンジによって一度に迅速に添加した。反応混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、１５ｍＬの１Ｍ塩酸で反応を停止させた。混合物が酸性を示すまでさらなる塩酸を添加し、得られた混合物をジエチルエーテルで２回抽出した。合わせたエーテル層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（１～１０％酢酸エチルを含むヘキサン）によって精製して、粘性淡黄色オイルを得た（中間体８５、４．４６ｇ、収率３４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ），１．４４（ｓ，９ Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１ Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．９２－７．９６（ｍ，１ Ｈ），１０．１８（ｓ，１ Ｈ）。

【０２０６】

中間体８６：５－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

Ｈｅｗａｗａｓａｍら（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．、１９９４、３５：７３０３を参照のこと）に記載の手順にしたがった。中間体８５を各９０ｍＬのテトラヒドロフランおよび３Ｍ塩酸に溶解し、ＬＣ－ＭＳおよびｔ．ｌ．ｃ．分析（５％酢酸エチルを含むジクロロメタン）が生成物への完全な変換を示すまで、溶液を還流温度で一晩加熱した。有機溶媒の除去の際、溶液から生成物が沈殿した。固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、フワフワした鮮黄色結晶を得た（中間体８６、２．２２ｇ、収率８５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１ Ｈ），７．８１（ｓ，１ Ｈ），７．９０－７．９５（ｍ，１ Ｈ），１１．３９（ｓ，１ Ｈ）。

【０２０７】

中間体８７：７－ヨード－５－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体７７についての上記手順にしたがって、中間体８６（２．２２ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）をビス（ピリジン）ヨードニウム（Ｉ）テトラフルオロボラート（５．７５ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）とトリフルオロメタンスルホン酸（２．７ｍＬ、４．６ｇ、３１ｍｍｏｌ）の存在下で反応させて、鮮黄色粉末として生成物を得た（中間体８７、３．２７ｇ、収率９３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８０（ｓ，１ Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝１．８，０．８Ｈｚ，１ Ｈ），１１．３８（ｓ，１ Ｈ）。

【０２０８】

中間体８８：７－メチル－５－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体８０についての上記手順にしたがって、中間体８７（０．７４６ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）をメチルボロン酸（０．２６ｇ、４．４ｍｍｏｌ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１２７ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（０．３７ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の存在下で反応させた。反応混合物を還流温度で一晩加熱した後、パラジウム触媒（１２７ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）のさらなるアリコートを添加し、反応混合物を還流温度でさらに５時間加熱した。これを上記のように後処理および精製して、十分な純度の生成物を得た（中間体８８、０．２５９ｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．２７（ｓ，３ Ｈ），７．６３（ｓ，１
Ｈ），７．８２（ｓ，１ Ｈ），１１．４４（ｓ，１ Ｈ）。

【０２０９】

中間体８９：５－エチル－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体８０についての上記手順にしたがって、中間体７７（１．４７ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）をトリエチルボランを含むテトラヒドロフラン（１．０Ｍ、８．６ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ）の溶液とジクロロ［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）ジクロロメタン付加物（１７６ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４．２０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）の存在下で反応させた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（０～６％酢酸エチルを含むジクロロメタン）により、十分な純度の生成物を得た（中間体８９、０．４１７ｇ、収率４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３　Ｈ），２．６５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．６６（ｓ，１　Ｈ），７．６９（ｓ，１　Ｈ），１１．３５（ｓ，１　Ｈ）。

【０２１０】

中間体９０：７－エチル－５－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体８０についての上記手順にしたがって、中間体８７（１．６０ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）をトリエチルボランを含むテトラヒドロフラン（１．０Ｍ、９．４ｍＬ、９．４ｍｍｏｌ）の溶液とジクロロ［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）ジクロロメタン付加物（１９２ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４．５８ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の存在下で反応させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（１～１０％酢酸エチルを含むジクロロメタン）によって精製して、黄橙色固体を得た（中間体９０、０．４３９ｇ、収率３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．６５（ｓ，１　Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１　Ｈ），１１．４５（ｓ，１　Ｈ）。

【０２１１】

中間体９１：８－フェニル－５－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体８０についての上記手順にしたがって、中間体８７（１．６０ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）をフェニルボロン酸（０．６３ｇ、５．２ｍｍｏｌ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２７２ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（０．７９ｇ、９．４ｍｍｏｌ）の存在下で反応させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（０～６％酢酸エチルを含むジクロロメタン）によって精製して、黄橙色固体を得た（０．５８５ｇ、収率４３％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．４５－７．５５（ｍ，５　Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，１．４Ｈｚ，２　Ｈ），１１．２８（ｓ，１　Ｈ）。

【０２１２】

中間体９２：１－（１－フェニルシクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノンの調製

中間体７８についての上記手順にしたがって、１－フェニルシクロプロパンカルボン酸（２０ｇ、０．１２ｍｏｌ）を連続的に塩化チオニル（９０ｍＬ、１５０ｇ、１．２ｍｏｌ）およびトリス（トリメチルシロキシ）エチレン（７０ｍＬ、６２ｇ、０．２１ｍｏｌ）と反応させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（２～２０％酢酸エチルを含むヘキサン）によって精製して、ほぼ無色のオイルを得た（中間体９２、９．４４ｇ、収率４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３１（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２　Ｈ），１．７４（ｑ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２　Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１　Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２　Ｈ），７．３３－７．３８（ｍ，５　Ｈ）。

【０２１３】

中間体９３：５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体６（４．５６ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）を４５ｍＬの酢酸を含む２５０ｍＬの丸底フラスコ中で溶解し、臭素（５．４ｍＬ、１７ｇ、０．１１ｍｏｌ）を添加した。溶液を

室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳ分析は、生成物に完全に変換していなかったことを示した。さらなる臭素を添加し（１．１ｍＬ、３．４ｇ、２１ｍｍｏｌ）、得られた混合物をさらに５時間撹拌した。反応混合物を砕いた氷に注ぎ、氷が溶けるまで静置した。沈殿物を濾過によって回収し、水で繰り返し洗浄し、真空下で乾燥させて、細かい鮮橙色結晶を得た（中間体９３、５．１２ｇ、収率８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），１１．５９（ｓ，１　Ｈ）。

【０２１４】

中間体９４：ｔｅｒｔ－ブチル２，４－ビス（トリフルオロメチル）フェニルカルバメートの調製

冷却器を取り付けた１００ｍＬの２口丸底フラスコ中で、２，４－ビス（トリフルオロメチル）アニリン（５．３３ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）を２５ｍＬの無水テトラヒドロフランに溶解した。溶液を０℃に冷却し、水素化ナトリウムを含む鉱物油を添加した（１．０３ｇ、６０ｗｔ％、０．６１５ｇ　ＮａＨ、２５．６ｍｍｏｌ）。混合物を０℃で３０分間撹拌し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１０．２ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、還流温度で一晩加熱した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（０～４％酢酸エチルを含むヘキサン）により、純物質を得た（中間体９４、３．１４ｇ、収率４１％）。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４６（ｓ，９　Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１　Ｈ），７．９９（ｓ，１　Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．９８（ｓ，１　Ｈ）。

【０２１５】

中間体９５：２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）－２－オキソ酢酸エチルの調製

中間体８５のための上記手順にしたがって、中間体９４（３．１４ｇ、９．５４ｍｍｏｌ）をｓｅｃ－ブチルリチウムを含むシクロヘキサン（１．４Ｍ、１６．３ｍＬ、２２．９ｍｍｏｌ）およびシュウ酸ジエチル（１．６ｍＬ、１．７ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液と反応させた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ（２～２０％酢酸エチルを含むヘキサン）により、純粋な生成物を得た（中間体９５、１．９１ｇ、収率４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３　Ｈ），１．４０（ｓ，９　Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），８．２６（ｓ，１　Ｈ），８．４３（ｓ，１　Ｈ），９．６９（ｓ，１　Ｈ）。

【０２１６】

中間体９６：５，７－ビス（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオンの調製

中間体８６のための上記手順にしたがった：中間体９５（１．８３ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の加水分解により、鮮黄色粉末を得た（中間体９６、０．９３１ｇ、収率７７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１１（ｓ，１　Ｈ），８．１６（ｓ，１　Ｈ），１１．８６（ｓ，１　Ｈ）。

【０２１７】

中間体９７：（１－フェニル－シクロプロピル）－酢酸の調製

中間体９７を、Ｗｉｌｔら（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９６６、３１：３０１８を参照のこと）に記載の手順にしたがって調製した。

【０２１８】

中間体９８：１－ヒドロキシ－３－（１－フェニル－シクロプロピル）－プロパン－２－オンの調製

中間体９８を、中間体５１のための手順にしたがって合成した。（１－フェニル－シクロプロピル）－酢酸（中間体９７、０．３ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を３ｍＬの塩化チオニルおよび１，１，２－トリス（トリメチルシリルオキシ）エタン（１．２ｍＬ、３．４０ｍｍｏｌ）と反応させて、無色のオイルとして所望の生成物を得た（０．２ｇ、収率６２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．９１－０．９７（ｍ，２　Ｈ）

，１．２１－１．２８（ｍ，２　Ｈ），２．６３（ｓ，２　Ｈ），４．４２（ｓ，２　Ｈ），７．２３－７．３９（ｍ，５　Ｈ）。

【０２１９】

中間体９９：１－ベンジル－シクロプロパンカルボン酸の調製

中間体９９を、Ｂａｒｔｈａら（Ｒｅｖｕｅ　Ｒｏｍａｉｎｅ　ｄｅ　Ｃｈｉｍｉｅ、１９８６、３１：５１９を参照のこと）に記載の手順にしたがって調製した。亜鉛粉（５．６７ｇ、８６．６ｍｍｏｌ）および塩化第一銅（８．６ｇ、８６．６ｍｍｏｌ）の混合物を含む１００ｍＬのジエチルエーテルを撹拌し、窒素下にて還流温度で３０分間加熱した。２－ベンジル－アクリル酸メチルエステル（３．８５ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）およびジヨードメタン（２．３ｍＬ、２８．１ｍｍｏｌ、１００ｍｇヨウ素を溶解した）を迅速に添加した。反応混合物を、還流温度で６時間撹拌した。室温で、飽和塩化アンモニウム（３０ｍＬ）を添加した。固体を濾過によって除去した。有機層を分離し、水層を３０ｍＬのジエチルエーテルでそれぞれ２回抽出した。合わせた有機層を濃縮して淡黄色オイルを得、これを水酸化カリウムを含むメタノールで鹸化した。中間体９９をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン＝１：５）によって精製した。淡黄色オイルとして中間体９９（０．９ｇ、収率２３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．８５－０．９０（ｍ，２　Ｈ），１．３３－１．３７（ｍ，２　Ｈ），３．６２（ｓ，２　Ｈ），７．１４－７．３４（ｍ，５　Ｈ）。

【０２２０】

中間体１００：１－（１－ベンジル－シクロプロピル）－２－ヒドロキシ－エタノンの調製

中間体１００を、中間体５１のための手順にしたがって合成した。１－ベンジル－シクロプロパンカルボン酸（中間体９９、０．９ｇ、５．１ｍｍｏｌ）を５ｍＬの塩化チオニルおよび１，１，２－トリス（トリメチルシリルオキシ）エタン（３．７ｍＬ、１０．２ｍｍｏｌ）と反応させて、無色のオイルとして所望の生成物を得た（０．８ｇ、収率８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．８７－０．９０（ｍ，２　Ｈ），１．３４－１．３８（ｍ，２　Ｈ），３．５５（ｓ，２　Ｈ），３．７０－３．７１（ｓ，２　Ｈ），７．１５－７．３１（ｍ，５　Ｈ）。

【０２２１】

中間体１０１：１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボニトリルの調製

本化合物を、Ｊｏｎｃｚｙｋら（Ｏｒｇ．Ｐｒｅｐ．Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．、１９９５、２７（３）：３５５－３５９を参照のこと）に記載の手順にしたがって調製した。冷却器を備えた２５ｍＬの丸底フラスコに、２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトニトリル（１．０ｇ、５．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－２－クロロエタン（０．６７ｍＬ、８．１ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびトリエチルベンジルアンモニウムクロリド（０．０２４ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．０２当量）を添加した。得られた混合物を５０℃に加熱し、水酸化ナトリウム（１．３ｇ、３２．４ｍｍｏｌ、６．０当量、１．０ｍＬの水に溶解）を滴下した。混合物を５０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、５０ｍＬの水に注いだ。懸濁液を２５ｍＬの塩化メチレンでそれぞれ３回抽出し、合わせた有機層を、５０ｍＬの１．２Ｎ　ＨＣｌ溶液でそれぞれ３回、５０ｍＬの水でそれぞれ３回、および５０ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、１０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、淡黄色オイルとして所望の生成物を得た（中間体１０１、０．９２ｇ、収率８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３０－１．５２（ｍ，２　Ｈ），１．６５－１．８６（ｍ，２　Ｈ），７．４２－７．５２（ｍ，１　Ｈ），７．５３－７．６０（ｍ，２　Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２２２】

中間体１０２：１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボン

酸の調製
冷却器を備えた５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１０１（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパンカルボニトリル、０．９２ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．０当量）および２０ｍＬの４．０Ｎ　ＬｉＯＨ溶液を添加した。この懸濁液を還流温度で加熱し、３日間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、２５０ｍＬの１．２Ｎ　ＨＣｌに注いだ。この懸濁液を７５ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出し、合わせた有機層を、２００ｍＬの水でそれぞれ３回および２００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。白色固体として所望の生成物を得た（中間体１０２、０．８７ｇ、収率８６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．１８－１．４５（ｍ，２　Ｈ），１．５８－１．９４（ｍ，Ｊ＝８１．０９Ｈｚ，２　Ｈ），７．３１－７．４２（ｍ，１　Ｈ），７．４３－７．５４（ｍ，２　Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２２３】
中間体１０３：２－クロロ－１－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノンの調製
冷却器を備えた５０ｍＬの丸底フラスコに、中間体１０２（１－（２－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸、０．８３ｇ、３．６１ｍｍｏｌ、１．０当量）および２５ｍＬの塩化チオニルを添加した。得られた溶液を還流温度で加熱し、４時間撹拌した。室温に冷却の際、全ての揮発物質を真空下で除去した。得られた褐色オイルを１０ｍＬのＴＨＦに再溶解し、０℃に冷却した１００ｍＬのジアゾメタンのエーテル溶液に滴下した。この混合物を室温にゆっくり加温し、１２時間撹拌した。溶液を０℃に戻し、ＨＣｌガスを３分間バブリングした。砕いた氷を混合物に添加し、１５分間撹拌し続けた。層を分離し、水層を５０ｍＬのジエチルエーテルでそれぞれ２回抽出した。合わせた有機層を、１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液でそれぞれ３回、１００ｍＬの水でそれぞれ３回、および１００ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、無色のオイルとして中間体１０３を得た（０．３３９ｇ、収率３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．８５－１．８３（ｍ，４　Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝６．３２Ｈｚ，２　Ｈ），７．４２－７．５５（ｍ，１　Ｈ），７．５６－７．６５（ｍ，２　Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２２４】
中間体１０４：酢酸２－オキソ－２－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エチルの調製
５ｍＬマイクロ波反応バイアルに、中間体１０３（２－クロロ－１－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．３３９ｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１．０当量）および２ｍＬのアセトンを添加した。得られた溶液に、酢酸（０．１ｍＬ、１．７６ｍｍｏｌ、１．３当量）およびトリエチルアミン（０．２５ｍＬ、１．７６ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波反応器中で１５０℃に３０分間加熱した。得られた懸濁液を５０ｍＬの水に注ぎ、２５ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出した。合わせた有機層を、７５ｍＬの水でそれぞれ３回および７５ｍＬの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して褐色オイルを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｆｌａｓｈ　４０、０～１０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、白色固体として所望の生成物を得た（中間体１０４、０．２３５ｇ、収率６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３０－１．４２（ｍ，Ｊ＝１２．８８Ｈｚ，２　Ｈ），１．４４－１．６３（ｍ，２　Ｈ），２．１０（ｓ，３　Ｈ），４．２３－４．４２（ｍ，１　Ｈ），４．５３－４．７２（ｍ，１　Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１　Ｈ），７．５６－７．６７（ｍ，２　Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）
中間体１０５：５－イソプロピルインドリン－２，３－ジオンの調製
中間体１０５を、出発物質として４－イソプロピルアニリンを使用して、中間体６３の

ために使用した方法によって収率７５％で合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ），２．８１－２．９３（ｍ，１　Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１　Ｈ），１０．９４（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）。

【０２２５】

例示化合物の調製

化合物１：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸

中間体１３（１．００ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）を、１ｍＬのエタノールおよび３．４ｍＬの１０Ｍ水酸化ナトリウムに溶解し、得られた混合物を還流温度で２０分間加熱した。中間体５５を含む７ｍＬのエタノール溶液をシリンジを介して滴下し、得られた混合物を一晩加熱した。これを室温に冷却し、エタノールを減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、１Ｍ塩酸をゆっくり添加することによってｐＨ１に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を濃縮して暗色物質を得、これを分取ＨＰＬＣ（０．１％トリエチルアミンを含む水／アセトニトリル）によって精製した。精製したトリエチルアンモニウム塩を２０％アセトニトリルを含む水に溶解し、濃塩酸で酸性化した。オフホワイト粉末として溶液から沈殿した純粋な生成物を回収して、化合物１を得た（８３ｍｇ、収率４．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３５－１．３９（ｍ，２　Ｈ），１．４９－１．５４（ｍ，２　Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．５７（ｄ，１　Ｈ），７．６２（ｔ，１　Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２２６】

化合物２：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－エチル－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１の調製のために記載された手順にしたがって、中間体６３（０．３８ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を、中間体５５（０．７１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）と反応させた。精製された生成物の酸性化によって固体沈殿が得られず、水性アセトニトリル混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を濃縮し、凍結乾燥させて、フワフワした鮮黄色固体を得た（化合物２、１４０ｍｇ、収率１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．３６－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．５０－１．６１（ｍ，２　Ｈ），３．２３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．１９（ｄ，２　Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４５（ｄ，１　Ｈ），７．５１（ｔ，１　Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２２７】

化合物３：８－ｓｅｃ－ブチル－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物３を、出発物質として中間体６５（０．４４ｇ、２．２ｍｍｏｌ）および中間体５５（０．７１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を使用して、化合物２の調製のために記載した手順にしたがって調製し、フワフワした鮮黄色固体を得た（８１ｍｇ、収率９．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．８２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３　Ｈ），１．３５－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．４６－１．６０（ｍ，２　Ｈ），１．６３－１．８５（ｍ，２　Ｈ），４．１０（ｑ，１　Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．５５（ｔ，１　Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２２８】

化合物４：８－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物４を、出発物質として中間体６７（０．４４ｇ、２．２ｍｍｏｌ）および中間体

５５（０．７１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を使用して、化合物２の調製のために記載した手順にしたがって調製し、フワフワした淡褐色固体を得た（５９ｍｇ、収率３．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３６－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５４（ｍ，２　Ｈ），１．６５（ｓ，９　Ｈ），７．２２（ｄ，２　Ｈ），７．３０（ｄ，２　Ｈ），７．４５－７．５４（ｍ，２　Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．２Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２２９】

化合物５：８－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物５を、出発物質として７－クロロインドリン－２，３－ジオン（Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、０．３９ｇ、２．２ｍｍｏｌ）および中間体５５（０．７１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を使用して、化合物２の調製のために記載した手順にしたがって調製し、フワフワした鮮黄色固体を得た（９３ｍｇ、収率１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２－１．３８（ｍ，２　Ｈ），１．５１－１．５８（ｍ，２　Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．４７（ｔ，１　Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２３０】

化合物６：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニルキノリン－４－カルボン酸

化合物６を、出発物質として中間体１１（７－フェニルインドリン－２，３－ジオン、０．４８ｇ、２．２ｍｍｏｌ）および中間体５５（０．７１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を使用して、化合物１の調製のために記載された手順にしたがって調製した。冷却した反応混合物を濾過してＳｕｚｕｋｉカップリング工程から余剰Ｐｄブラックを除去し、１Ｍ塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物を上記のように分取ＨＰＬＣによって精製し、精製トリエチルアンモニウム塩のアセトニトリル水溶液の酸性化によって鮮黄色粉末を得、これを濾過によって回収し、真空下で乾燥させて、化合物５を得た（２４９ｍｇ、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２６－１．３１（ｍ，２　Ｈ），１．４６－１．５２（ｍ，２　Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．５８－７．７０（ｍ，４　Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２３１】

化合物７：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－フルオロ－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物７を、出発物質として中間体６９（４９５ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）および中間体５５（０．９９ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を使用して、化合物１の調製のために記載された手順にしたがって調製した。冷却した反応混合物を２Ｍ塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（０．１％トリエチルアミンを含む水／アセトニトリル）によって精製した。化合物７を含む画分を合わせ、濃縮してアセトニトリルを除去し、氷水浴中で冷却し、濃塩酸で酸性化した。白色沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて化合物７を得た（３００ｍｇ、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３５－１．４５（ｍ，２　Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，２　Ｈ），７．１６（ｄｔ，Ｊ＝９．０，２．８Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄｔ，Ｊ＝９．１，２．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．３９（ｄｄｄ，１　Ｈ），７．５７（ｄｔ，Ｊ＝８．２，５．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２３２】

化合物８：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１の調製のために記載された手順にしたがって、インドリン－２，３－ジオン（

Ａｌｄｒｉｃｈ、４４１ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、中間体５５（０．９９ｇ、３．９ｍｍｏｌ）と反応させた。濃塩酸での冷却した反応混合物の酸性化によって鮮黄色沈殿が得られ、これを濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、アセトニトリル／エタノールから再結晶した。細かい鮮黄色結晶物質として化合物８を得た（２７２ｍｇ、収率２７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３７－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．５０－１．５７（ｍ，２　Ｈ），７．１９（ｄｔ，２　Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝９．１，２．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．５６－７．６７（ｍ，２　Ｈ），７．９９－８．０４（ｍ，１　Ｈ），８．７２（ｓ，１　Ｈ）。

【０２３３】

化合物９：８－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１の調製のために記載された手順にしたがって、中間体７１（６７８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、中間体５５（０．９９ｇ、３．９ｍｍｏｌ）と反応させた。冷却した反応混合物を氷酢酸でｐＨ４に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（０．１％トリエチルアミンを含む水／アセトニトリル）によって精製した。化合物９を含む画分を合わせ、濃縮してアセトニトリルを除去し、濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を凍結乾燥させて鮮黄色粉末を得た（化合物９、３０３ｍｇ、収率２４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３６－１．４７（ｍ，２　Ｈ），１．５４－１．６５（ｍ，２　Ｈ），７．１７（ｄｔ，Ｊ＝９．０，２．８Ｈｚ，２　Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝９．１，２．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２３４】

化合物１０：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸

化合物１の調製のために記載された手順にしたがって、５，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ、５２６ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、中間体５５（０．９９ｇ、３．９ｍｍｏｌ）と反応させた。冷却した反応混合物の濃塩酸での酸性化によって鮮黄色沈殿が得られ、これを濾過によって回収し、真空下で乾燥させ、分取ＨＰＬＣ（０．１％トリエチルアミンを含む水／アセトニトリル）によって精製した。化合物１０を含む画分を濃縮してアセトニトリルを除去し、濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を凍結乾燥させて鮮黄色粉末を得た（化合物１０、２９８ｍｇ、収率２７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４７－１．５７（ｍ，２　Ｈ），２．４４（ｓ，３　Ｈ），２．６９（ｓ，３　Ｈ），７．１５（ｄｔ，Ｊ＝９．０，２．８Ｈｚ，２　Ｈ），７．２７（ｄｔ，Ｊ＝９．１，２．７７Ｈｚ，２　Ｈ），７．３０（ｓ，１　Ｈ），８．１３（ｓ，１　Ｈ）。

【０２３５】

化合物１１：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸

化合物１１を、出発物質として中間体７３（７－メチルインドリン－２，３－ジオン、３１３ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）および中間体５５（０．６４ｇ、２．５ｍｍｏｌ）を使用して、化合物１０の調製について記載した手順にしたがって調製し、黄色粉末として得た（２４７ｍｇ、収率３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３６－１．４３（ｍ，２　Ｈ），１．５０－１．５８（ｍ，２　Ｈ），２．７４（ｓ，３　Ｈ），７．１６（ｄｔ，Ｊ＝９．０，２．８Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄｔ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．４３－７．５１（ｍ，２　Ｈ），８．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２３６】

化合物１２：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－７－エチル－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１２を、出発物質として４－エチルインドリン－２，３－ジオン（Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、９２４ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）および中間体５５を使用して、化合物１０のための手順にしたがって調製し、フワフワした黄色固体として得た（５．３ｍｇ、収率０．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３　Ｈ），１．３５－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５４（ｍ，２　Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．２０（ｄ，２　Ｈ），７．２８（ｄ，２　Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１　Ｈ），７．８０（ｓ，１　Ｈ），８．７３（ｓ，１　Ｈ）。
【０２３７】
化合物１３：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７－メチルキノリン－４－カルボン酸
化合物１の調製のために記載された手順にしたがって、中間体７５および７６との混合物（３．３４、２０．１ｍｍｏｌ）を、中間体５５（６．８０ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）と反応させた。冷却した反応混合物の１Ｍ塩酸での酸性化によって鮮黄色沈殿が得られ、これを濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、加熱アセトニトリル／エタノールで粉砕して、化合物１４を得た（１．６４ｇ、収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３６－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４９－１．５４（ｍ，２　Ｈ），２．４８（ｓ，３　Ｈ），７．１６－７．２３（ｍ，２　Ｈ），７．２６－７．３２（ｍ，２　Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１　Ｈ），７．８０（ｓ，１　Ｈ），８．６９（ｓ，１　Ｈ）。
【０２３８】
化合物１４：８－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
中間体６３（０．３８ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を含むエタノールを、１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（９．０当量）で処理し、混合物を還流温度で加熱した。この溶液に、中間体８（０．６ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を含むエタノール溶液を６０分間にわたって添加した。得られた混合物を、還流温度でさらに３時間撹拌した。室温に冷却の際、エタノールを、減圧下で除去した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ１に酸性化し、水に注いだ。得られた粗固体を、逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％トリエチルアミン）によって精製した。化合物１４を含む画分を合わせ、凍結乾燥させて所望の生成物を得た（０．１４６ｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．３４－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．４６－１．５４（ｍ，２　Ｈ），３．２３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．０９－７．２９（ｍ，５　Ｈ），７．３９－７．５５（ｍ，２　Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．３９Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２３９】
化合物１５：８－ｓｅｃ－ブチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６５（０．３７３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を中間体８（０．５ｇ、２．３ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物１５を得た（０．１１６ｇ、収率１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．８２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３　Ｈ），１．３４－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．４２－１．５５（ｍ，２　Ｈ），１．６１－１．９０（ｍ，２　Ｈ），３．０６　－　３．１３（ｍ，１　Ｈ），７．０７－７．２７（ｍ，５　Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．４７－７．６０（ｍ，１　Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２４０】
化合物１６：７－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－

ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、６－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．１８２ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物１６を得た（０．０６ｇ、収率１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．４４－１．５８（ｍ，２　Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２４１】
化合物１７：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－６－フルオロ－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－フルオロインドリン－２，３－ジオン（０．１６５ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物１７を得た（０．１ｇ、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３０－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．４３－１．５５（ｍ，２　Ｈ），７．１４－７．２１（ｍ，２　Ｈ），７．２３－７．３１（ｍ，２　Ｈ），７．３７－７．５０（ｍ，１　Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，６．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２４２】
化合物１８：６－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－ブロモインドリン－２，３－ジオン（０．２２６ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物１８を得た（０．１２ｇ、収率２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２９－１．３８（ｍ，２　Ｈ），１．４３－１．５４（ｍ，２　Ｈ），７．１１－７．２２（ｍ，２　Ｈ），７．２２－７．３２（ｍ，２　Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，２．２７Ｈｚ，１　Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），９．１７（ｄ，Ｊ＝２．０２Ｈｚ，１　Ｈ）
化合物１９：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メチルキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－メチルインドリン－２，３－ジオン（０．１６１ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物１９を得た（０．１０ｇ、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３４－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．４６－１．６１（ｍ，２　Ｈ），２．５０（ｓ，３　Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．２４－７．３４（ｍ，２　Ｈ），７．３４－７．４８（ｍ，１　Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．５７（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）。
【０２４３】
化合物２０：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メトキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－メトキシインドリン－２，３－ジオン（０．１７７ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２０を得た（０．０７ｇ、収率１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３９（ｓ，２　Ｈ），１．４３－１．５７（ｍ，２　Ｈ），３．８７（ｓ，３　Ｈ），７．０６－７．３７（ｍ，５　Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．３５（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）。
【０２４４】
化合物２１：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－（トリフルオロメトキシ）

インドリン－２，３－ジオン（０．２３１ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２２を得た（０．１４８ｇ、収率３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．４１－１．６０（ｍ，２　Ｈ），７．０９－７．２２（ｍ，２　Ｈ），７．２２－７．３４（ｍ，２　Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１　Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．９９（ｓ，１　Ｈ）。

【０２４５】

化合物２２：６－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．１８２ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２２を得た（０．１０１ｇ、収率２７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３０－１．４３（ｍ，２　Ｈ），１．４３－１．５８（ｍ，２　Ｈ），７．０７－７．２２（ｍ，２　Ｈ），７．２３－７．３７（ｍ，２　Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２４６】

化合物２３：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３，６－ジヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－ヒドロキシインドリン－２，３－ジオン（０．１６３ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２３を得た（０．０９ｇ、収率２５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４０（ｓ，２　Ｈ），１．４７－１．５６（ｍ，２　Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．７Ｈｚ，１　Ｈ），７．１６－７．２５（ｍ，２　Ｈ），７．２５－７．３３（ｍ，２　Ｈ），７．８４－７．９２（ｍ，１　Ｈ），８．２４（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），１０．２０（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）。

【０２４７】

化合物２４：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン（０．２１５ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２４を得た（０．０４１ｇ、収率１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．４５（ｍ，２　Ｈ），１．４７－１．６７（ｍ，２　Ｈ），７．１０－７．２３（ｍ，２　Ｈ），７．２４－７．３８（ｍ，２　Ｈ），７．７９（ｓ，１　Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ），９．２６（ｓ，１　Ｈ）。

【０２４８】

化合物２５：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１０５（５－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン、０．１８９ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体５５（０．３１６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２５を得た（０．０６ｇ、収率１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．４０（ｓ，２　Ｈ），１．４６－１．５８（ｍ，２　Ｈ），２．８６－３．１７（ｍ，１　Ｈ），７．１１－７．２２（ｍ，２　Ｈ），７．２２－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．７７Ｈｚ，１　Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．６２（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）。

【０２４９】

化合物２６：７－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、６－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．１５６ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を中間体８（０．２３４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２６を得た（０．０７ｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３１－１．４３（ｍ，２　Ｈ），１．４４－１．５５（ｍ，２　Ｈ），６．９９－７．３２（ｍ，５　Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．２Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１　Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２５０】

化合物２７：６－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－エチルインドリン－２，３－ジオン（０．１ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を中間体８（０．１５６ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２７を得た（０．０６６ｇ、収率１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３　Ｈ），１．５０（ｓ，２　Ｈ），２．６６－２．９３（ｍ，２　Ｈ），７．０６－７．３３（ｍ，５　Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．５２Ｈｚ，１　Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．５８（ｓ，１　Ｈ）。

【０２５１】

化合物２８：７－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、６－エチルインドリン－２，３－ジオン（０．１７５ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体８（０．２７３ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２８を得た（０．０７ｇ、収率２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．３５－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．４７－１．５３（ｍ，２　Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．０７－７．３１（ｍ，５　Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．８３（ｓ，１　Ｈ），８．６９（ｓ，１　Ｈ）。

【０２５２】

化合物２９：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－（トリフルオロメトキシ）インドリン－２，３－ジオン（０．２３１ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体８（０．２７３ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物２９を得た（０．１１ｇ、収率２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２７－１．４３（ｍ，２　Ｈ），１．４２－１．５４（ｍ，２　Ｈ），７．０１－７．３１（ｍ，５　Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．９５（ｓ，１　Ｈ）。

【０２５３】

化合物３０：６－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．１８２ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体８（０．２７３ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物３０を得た（０．０９ｇ、収率２７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２５－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．４３－１．５８（ｍ，２　Ｈ），６．９８－７．３２（ｍ，５　Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．８６（ｓ，１　Ｈ）。

【０２５４】

化合物３１：３－ヒドロキシ－８－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体７３（７－メチルインド

リン－２，３－ジオン、０．１６１ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体８（０．２７３ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物３１を得た（０．０６４ｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ１．３２－１．３７（ｍ，２　Ｈ），１．４９－１．６１（ｍ，２　Ｈ），２．７８（ｓ，３　Ｈ），７．０４－７．１６（ｍ，１　Ｈ），７．１５－７．３１（ｍ，４　Ｈ），７．３１－７．４８（ｍ，２　Ｈ），８．７４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２５５】

化合物３２：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン（０．２１５ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体８（０．２７３ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物３２を得た（０．０４１ｇ、収率１１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２５－１．３６（ｍ，２　Ｈ），１．３８－１．５３（ｍ，２　Ｈ），６．９４－７．３２（ｍ，４　Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．８７（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），９．７２（ｓ，１　Ｈ）。

【０２５６】

化合物３３：３－ヒドロキシ－６－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－メチルインドリン－２，３－ジオン（０．１６１ｇ、１ｍｍｏｌ）を中間体８（０．２７３ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）と反応させて、化合物３３を得た（０．１３ｇ、収率４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３９－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５２（ｍ，２　Ｈ），２．５０（ｓ，３　Ｈ），７．０７－７．３６（ｍ，５　Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．６０（ｓ，１　Ｈ）。

【０２５７】

化合物３４：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－トリフルオロメチル－１Ｈ－インドール－２，３－ジオン、０．４０ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．４５ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）と反応させて、淡黄色固体として化合物３４を得た（０．２０ｇ、収率２９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－Ｄ$_{4}$）δ１．６８（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．５１－７．５９（ｍ，２　Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．５Ｈｚ，１　Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１　Ｈ），９．９１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２５８】

化合物３５：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５４（７－（チオフェン－３－イル）インドリン－２，３－ジオン、０．３０ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．３１ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）と反応させて、淡黄色固体として化合物３５を得た（０．１２ｇ、収率２４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－Ｄ$_{4}$）δ１．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．０Ｈｚ，２　Ｈ），１．７３－１．７８（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．０Ｈｚ，２　Ｈ），７．２５－７．３４（ｍ，１　Ｈ），７．３５－７．４３（ｍ，１　Ｈ），７．４３－７．５０（ｍ，１　Ｈ），７．６２－７．７２（ｍ，２　Ｈ），７．８３－７．８７（ｍ，２　Ｈ），７．８８－７．９３（ｍ，２　Ｈ），８．１３－８．１８（ｍ，１　Ｈ），９

．４１－９．４７（ｍ，１　Ｈ）。
【０２５９】
化合物３６：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３（０．１６ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を中間体５５（酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．２２ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）と反応させて、黄色固体として化合物３６を得た（３３．３ｍｇ、収率１０．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２２－１．３２（ｍ，２　Ｈ），１．４０－１．４８（ｍ，２　Ｈ），１．７２－１．９１（ｍ，４　Ｈ），２．７５－２．８７（ｍ，２　Ｈ），３．１７－３．２６（ｍ，２　Ｈ），７．１３－７．１８（ｍ，３　Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２　Ｈ），７．３７－７．４８（ｍ，１　Ｈ），８．８５－９．０８（ｍ，２　Ｈ）。
【０２６０】
化合物３７：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５４（０．１９ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を中間体５５（酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．２３ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）と反応させて、黄色固体として化合物３７を得た（１１０ｍｇ、収率３１．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．７Ｈｚ，２　Ｈ），２．３８－２．６５（ｍ，２　Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２　Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２　Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝３．１，１．２Ｈｚ，１　Ｈ），９．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．５Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２６１】
化合物３８：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．４１ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を中間体５５（酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．５３ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）と反応させて、黄色固体として化合物３８を得た（１９０ｍｇ、収率２４．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－Ｄ$_{4}$）δ１．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．６Ｈｚ，２　Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，７．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），９．２９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２６２】
化合物３９：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン、０．１６ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を中間体５５（酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．１９ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）と反応させて、黄色固体として化合物３９を得た（１３４ｍｇ、収率４２．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．６Ｈｚ，２　Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６　Ｈ），１．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．６Ｈｚ，２　Ｈ），４．３７（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１　Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３

Ｈｚ，１　Ｈ），９．００（ｄｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２６３】
化合物４０：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン、７０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を中間体５５（酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、１０８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）と反応させて、黄色固体として化合物４０を得た（４２．５ｍｇ、収率２９．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３４（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．０Ｈｚ，２　Ｈ），１．６２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．０Ｈｚ，２　Ｈ），２．４３－２．４７（ｓ，３　Ｈ），２．７４－２．７８（ｓ，３　Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２６４】
化合物４１：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１６（７－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン、２４０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を中間体５５（酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、２１２ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）と反応させて、白色固体として化合物４１を得た（２８．５ｍｇ、収率７．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－Ｄ$_{4}$）δ１．６７－１．７４（ｍ，４　Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，８．４Ｈｚ，１　Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１　Ｈ），９．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２６５】
化合物４２：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３（６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール－２，３－ジオン、１．３４ｇ、５．４ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、１．５１ｇ、６．９３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５．０ｍＬ、４８．６ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４２を得た（０．２７９９ｇ、収率１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２９－１．３９（ｍ，２　Ｈ），１．４４－１．５６（ｍ，２　Ｈ），１．７４－１．９１（ｍ，４　Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．４３Ｈｚ，２　Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝６．０６Ｈｚ，２　Ｈ），７．１０－７．１７（ｍ，３　Ｈ），７．１８－７．２３（ｍ，２　Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝９．３５Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２６６】
化合物４３：３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、１．６５ｇ、７．４ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン、１．０ｇ、５．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５．１ｍＬ、５１．４ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４３を得た（０．７３２ｇ、収率３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２９－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．４６－１．６２（ｍ，２　Ｈ），２．４２（ｓ，３　Ｈ），２．７

１（ｓ，３　Ｈ），７．１０－７．１６（ｍ，３　Ｈ），７．１８－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２６７】

化合物４４：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．８０ｇ、３．６ｍｍｏｌ、０．７当量）を中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン、１．０ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４．８ｍＬ、４７．６ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４４を得た（０．７２４ｇ、収率４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３５（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，６　Ｈ），１．３６－１．４０（ｍ，２　Ｈ），１．４３－１．５３（ｍ，２　Ｈ），３．５３－５．０７（ｈ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ），７．００－７．３０（ｍ，５　Ｈ），７．４０－７．４８（ｍ，１　Ｈ），７．４８－７．５９（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２６８】

化合物４５：３－ヒドロキシ－８－フェニル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．１３３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体１１（７－フェニルインドリン－２，３－ジオン、０．１０５ｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．４７ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４５を得た（０．０３２ｇ、収率１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２２－１．３２（ｍ，２　Ｈ），１．３７－１．５０（ｍ，２　Ｈ），６．９８－７．０６（ｍ，１　Ｈ），７．０７－７．１３（ｍ，１　Ｈ），７．１４－７．２４（ｍ，２　Ｈ），７．３３－７．４２（ｍ，１　Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，２　Ｈ），７．５３－７．５９（ｍ，１　Ｈ），７．６０－７．７０（ｍ，４　Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２６９】

化合物４６：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．３６８ｇ、１．６９ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体１３（７－（トリフルオロメトキシ）インドリン－２，３－ジオン、０．３００ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．１７ｍＬ、１１．６８ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４６を得た（０．０７６ｇ、収率１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３０－１．３９（ｍ，２　Ｈ），１．４２－１．５３（ｍ，２　Ｈ），６．９９－７．１８（ｍ，３　Ｈ），７．１８－７．２７（ｍ，２　Ｈ），７．４６－７．７３（ｍ，２　Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７０】

化合物４７：８－クロロ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．７８０ｇ、３．５８ｍｍｏｌ、１．３当量）を７－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．５００ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２．４８ｍＬ、２４．７８ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４７を得た（０．３０８ｇ、収

率３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．４０（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５９（ｍ，２　Ｈ），６．８８－７．３６（ｍ，５　Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝７．４５，１．１４Ｈｚ，１　Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７１】

化合物４８：６－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１５（５－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン、０．５０ｇ、１．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．３８３ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１．１当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．４ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４８を得た（０．１０３ｇ、収率１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３５－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４６－１．５４（ｍ，２　Ｈ），７．０１－７．３０（ｍ，５　Ｈ），７．７３－７．８６（ｍ，１　Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），８．９１（ｓ，１　Ｈ），９．３４（ｓ，１　Ｈ）。

【０２７２】

化合物４９：８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１６（７－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン、５．６４ｇ、１８．０２ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、５．１１ｇ、２３．４２ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１６．２２ｍＬ、１６２．０ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物４９を得た（２．５２ｇ、収率３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．４０（ｍ，２　Ｈ），１．４０－１．４９（ｍ，２　Ｈ），７．１３－７．３０（ｍ，５　Ｈ），７．６５－７．７１（ｍ，１　Ｈ），７．７２－７．７９（ｍ，１　Ｈ），９．０６（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７３】

化合物５０：３－ヒドロキシ－２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．１００ｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体１８（酢酸２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．１４４ｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５０を得た（０．０４１ｇ、収率１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１８－１．３２（ｍ，２　Ｈ），１．３７－１．５０（ｍ，２　Ｈ），３．６８（ｓ，３　Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝９．０９Ｈｚ，２　Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．５９，６．８２Ｈｚ，２　Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ，１　Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７４】

化合物５１：３－ヒドロキシ－２－（１－（４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１８（酢酸２－（１－（

４－メトキシフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．５００ｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体３（６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール－２，３－ジオン、０．３９６ｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．４ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５１を得た（０．０５７ｇ、収率９．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１９－１．３０（ｍ，２　Ｈ），１．３９－１．４７（ｍ，４　Ｈ），１．７５－１．９６（ｍ，４　Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．９４Ｈｚ，２　Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝６．０６Ｈｚ，２　Ｈ），３．６８（ｓ，３　Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７５】

化合物５２：３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．１４９ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．１０１ｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．４ｍＬ、４．２３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５２を得た（０．０８６ｇ、収率３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．３９－１．５１（ｍ，２　Ｈ），１．５７－１．６５（ｍ，２　Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２　Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２　Ｈ），７．６５－７．７８（ｍ，１　Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７６】

化合物５３：２－（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体２５（酢酸２－（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．０９１ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．０５１ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２ｍＬ、２．１３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５３を得た（０．０３３ｇ、収率２４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．３８（ｍ，２　Ｈ），１．４５－１．５４（ｍ，２　Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７７】

化合物５４：２－（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体２８（１－（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２５５ｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．８４ｍＬ、８．４ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５４を得た（０．０５８ｇ、収率１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４４－１．５４（ｍ，２　Ｈ），６．９５－７．３７（ｍ，４　Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．９６Ｈｚ，１　Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），９．１９（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２７８】
化合物５５：２－（１－（２－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３２（酢酸２－（１－（２－クロロフェニル）シクロプロピル）－２－オキソエチル、０．３０６ｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．８４ｍＬ、８．４ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５５を得た（０．０２９ｇ、収率８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１４－１．２３（ｍ，２　Ｈ），１．７７－１．８９（ｍ，２　Ｈ），７．１４－７．２２（ｍ，１　Ｈ），７．２３－７．３３（ｍ，２　Ｈ），７．３８－７．５０（ｍ，１　Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝７．７１，１．６４Ｈｚ，１　Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２７９】
化合物５６：３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３５（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．３１５ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．２００ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．８４ｍＬ、８．４ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５６を得た（０．１４２ｇ、収率３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．４４（ｍ，２　Ｈ），１．４７－１．５８（ｍ，２　Ｈ），７．１９－７．２５（ｍ，２　Ｈ），７．２５－７．３１（ｍ，２　Ｈ），７．６０－７．７６（ｍ，１　Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ），９．０３（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２８０】
化合物５７：３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３８（２－ヒドロキシ－１－（１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．６８７ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．４６６ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．９ｍＬ、１９．５ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５７を得た（０．３６９ｇ、収率３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３９－１．４８（ｍ，２　Ｈ），１．５２－１．６２（ｍ，２　Ｈ），７．３７－７．５８（ｍ，４　Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０２８１】
化合物５８：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロブチル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４２（酢酸２－（１－（４－クロロフェニル）シクロブチル）－２－オキソエチル、０．４７６ｇ、１．８０ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．３００ｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム（１．３ｍＬ、１２．６ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５８を得た（０．２９３ｇ、収率５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７３－２．０６（ｍ，２　Ｈ），２．５５－２．７８（ｍ，２　Ｈ），２．

９５－３．２５（ｍ，２　Ｈ），７．３５（ｑ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，４　Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．９６Ｈｚ，１　Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２８２】

化合物５９：３－ヒドロキシ－２－（１－（チオフェン－３－イル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４５（２－ヒドロキシ－１－（１－（チオフェン－３－イル）シクロプロピル）エタノン、０．０６２ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．０５６ｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム（０．２４ｍＬ、２．３６ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物５９を得た（０．０３３ｇ、収率２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２７－１．３６（ｍ，２　Ｈ），１．３９－１．５５（ｍ，２　Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，１．３９Ｈｚ，１　Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝２．９１，１．３９Ｈｚ，１　Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，３．０３Ｈｚ，１　Ｈ），７．５８－７．６９（ｍ，１　Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），９．１５（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２８３】

化合物６０：３－ヒドロキシ－２－（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４８（２－ヒドロキシ－１－（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル）エタノン、０．３８７ｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．３５２ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム（１．５ｍＬ、１４．７２ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６０を得た（０．２５１ｇ、収率３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．４３（ｍ，２　Ｈ），１．４９－１．６３（ｍ，２　Ｈ），６．８２－６．８５（ｍ，１　Ｈ），６．８６－６．８９（ｍ，１　Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，１．２６Ｈｚ，１　Ｈ），７．６１－７．７４（ｍ，１　Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２８４】

化合物６１：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．５９０ｇ、３．０５ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．５０４ｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム（２．１ｍＬ、２１．１ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６１を得た（０．１３２ｇ、収率１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２４－１．３５（ｍ，２　Ｈ），１．４０－１．５１（ｍ，２　Ｈ），６．９３－７．１２（ｍ，２　Ｈ），７．１７－７．３４（ｍ，２　Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１　Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），９．１７（ｄ，Ｊ＝９．６０Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２８５】

化合物６２：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２２３ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．３当量）を中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン、

０．１６７ｇ、０．８８ｍｍｏｌ、１．０当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム（０．８ｍＬ、７．９５ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６２を得た（０．１２６ｇ、収率３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．３９（ｍ，８　Ｈ），１．４３－１．５３（ｍ，２　Ｈ），４．１５－４．３４（ｍ，１　Ｈ），６．９４－７．１２（ｍ，２　Ｈ），７．１９－７．２９（ｍ，２　Ｈ），７．４１－７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，　１　Ｈ），７．４８－７．５６（ｔ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１　Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２８６】

化合物６３：３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）－２－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、０．１３６ｇ、０．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体１０４（酢酸２－オキソ－２－（１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エチル、０．２３５ｇ、０．８２ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５．６ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６３を得た（０．０４３ｇ、収率１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２－１．４５（ｍ，２　Ｈ），１．９２－２．０６（ｍ，２　Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．７１Ｈｚ，１　Ｈ），７．５１－７．６８（ｍ，３　Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１　Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）

化合物６４：３－ヒドロキシ－６，８－ジメチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン（０．５０ｇ、２．８６ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニルシクロプロピル）エチル、０．８１ｇ、３．７１ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２．５ｍＬ、２５．７ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６４を得た（０．４９２ｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．３９（ｍ，２　Ｈ），１．４５－１．５９（ｍ，２　Ｈ），２．４４（ｓ，３　Ｈ），２．６９（ｓ，３　Ｈ），７．０５－７．１７（ｍ，３　Ｈ），７．１７－７．２５（ｍ，２　Ｈ），７．２９（ｓ，１　Ｈ），８．１７（ｓ，１　Ｈ）。

【０２８７】

化合物６５：８－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６３（７－エチルインドリン－２，３－ジオン、０．１３９ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６５を得た（０．０５５ｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２４－１．３８（ｍ，５　Ｈ），１．４２－１．５４（ｍ，２　Ｈ），３．２２（ｑ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，２　Ｈ），６．９２－７．１２（ｍ，２　Ｈ），７．１９－７．３１（ｍ，２　Ｈ），７．３９－７．４２（ｍ，１　Ｈ），７．４４－７．５０（ｍ，１　Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２８８】

化合物６６：７－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、６－エチルインドリン－２，３－ジオン（０．１３９ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４

－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６６を得た（０．０５０ｇ、収率１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，３　Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝５．０５Ｈｚ，２　Ｈ），１．４３－１．５４（ｍ，２　Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．６６Ｈｚ，２　Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．３４，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），７．７９（ｓ，１　Ｈ），８．８０（ｓ，１　Ｈ）。

【０２８９】

化合物６７：６－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．１４５ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６７を得た（０．１３０ｇ、収率４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，４　Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，４　Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，２．５３Ｈｚ，１　Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），９．０１（ｓ，１　Ｈ）。

【０２９０】

化合物６８：７－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、６－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．１４５ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６８を得た（０．１０９ｇ、収率３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），６．９７－７．１０（ｍ，２　Ｈ），７．１５－７．３４（ｍ，２　Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．０９，２．２７Ｈｚ，１　Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝２．５３Ｈｚ，１　Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝９．０９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２９１】

化合物６９：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン（０．１４０ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物６９を得た（０．１４７ｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），２．４３（ｓ，３　Ｈ），２．６９（ｓ，３　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，２　Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．５９，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｓ，１　Ｈ），８．１８（ｓ，１　Ｈ）。

【０２９２】

化合物７０：６－エチル－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－エチルインドリン－２，３－ジオン（０．１００ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．８当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７０を得た（０．０９９ｇ、収率４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２５（ｔ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，３　Ｈ），１．３３－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．４４－１．５４（ｍ，２　Ｈ），２．７８（ｑ，Ｊ＝７．４９Ｈｚ，２　Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．２１，５．６８Ｈｚ，２　Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．７２，１．６４Ｈｚ，１　Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ），８．６５（ｓ，１　Ｈ）。

【０２９３】
化合物７１：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５４（７－（チオフェン－３－イル）インドリン－２，３－ジオン、０．１８３ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７１を得た（０．１５７ｇ、収率４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．５２（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），７．５７－７．６６（ｍ，２　Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝５．０５Ｈｚ，１　Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，１　Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝２．２７Ｈｚ，１　Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２９４】
化合物７２：６－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－ブロモインドリン－２，３－ジオン（０．１８１ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７２を得た（０．１４５ｇ、収率４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．７２，５．４３Ｈｚ，２　Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，２．０２Ｈｚ，１　Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝１．２６Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２９５】
化合物７３：８－クロロ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、７－クロロインドリン－２，３－ジオン（０．１４５ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７３を得た（０．０４５ｇ、収率１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３４

（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．９７Ｈｚ，２　Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．７２，５．４３Ｈｚ，２　Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．２１Ｈｚ，１　Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１　Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２９６】

化合物７４：７－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、６－ブロモインドリン－２，３－ジオン（０．１８１ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７４を得た（０．１４２ｇ、収率４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．９７Ｈｚ，２　Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝９．３５，２．２７Ｈｚ，１　Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．２７Ｈｚ，１　Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝９．３５Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２９７】

化合物７５：８－ブロモ－２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体７１（７－ブロモインドリン－２，３－ジオン、０．１８１ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７５を得た（０．１６０ｇ、収率５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，４　Ｈ），１．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．７２Ｈｚ，２　Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．５９，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１　Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝７．４５，１．１４Ｈｚ，１　Ｈ），８．８６（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２９８】

化合物７６：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１６（７－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン、０．２５０ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７６を得た（０．１５２ｇ、収率３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３９（ｄ，Ｊ＝４．２９Ｈｚ，４　Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．７２Ｈｚ，２　Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．５９，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１　Ｈ），７．７０－７．８０（ｍ，１　Ｈ），９．１１（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０２９９】

化合物７７：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ

－８－フェニルキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１１（７－フェニルインドリン－２，３－ジオン、０．１７８ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７７を得た（０．１３２ｇ、収率４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．９７Ｈｚ，２　Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．７２，５．４３Ｈｚ，２　Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，２　Ｈ），７．５５－７．６１（ｍ，１　Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．７１Ｈｚ，３　Ｈ），８．５８（ｄｄ，Ｊ＝８．４６，１．１４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３００】
化合物７８：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体７３（７－メチルインドリン－２，３－ジオン、０．１２９ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７８を得た（０．１２２ｇ、収率４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，３２　Ｈ），１．５１（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），２．７３（ｓ，３　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．９７Ｈｚ，２　Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．７２，５．４３Ｈｚ，２　Ｈ），７．３５－７．６６（ｍ，２　Ｈ），８．４１（ｓ，１　Ｈ）。

【０３０１】
化合物７９：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メトキシキノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－メトキシインドリン－２，３－ジオン（０．１４２ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物７９を得た（０．０５３ｇ、収率１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３６（ｓ，２　Ｈ），１．４７（ｓ，２　Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．２２，２．６５Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．３３，５．０５Ｈｚ，１　Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．０９Ｈｚ，１　Ｈ），８．４２（ｓ，１　Ｈ）。

【０３０２】
化合物８０：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３（６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール－２，３－ジオン、０．２０２ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８０を得た（０．０３４ｇ、収率１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４８（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．７３－１

．９２（ｍ，４　Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．６８Ｈｚ，２　Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．６８Ｈｚ，２　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．７２，５．４３Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３０３】

化合物８１：２－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン、０．１４０ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体５１（１－（１－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８１を得た（０．１０５ｇ、収率３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．５１（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），２．４２（ｓ，３　Ｈ），２．７０（ｓ，３　Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．５９，５．５６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３０４】

化合物８２：８－エチル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６３（７－エチルインドリン－２，３－ジオン、０．１４０ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体７７（１－（１－（４－メチルフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２９７ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量、純度６６％）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８２を得た（０．１２９ｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２３－１．３６（ｍ，５　Ｈ），１．４０－１．６０（ｍ，２　Ｈ），２．２２（ｓ，３　Ｈ），３．２３（ｑ，Ｊ＝７．４９Ｈｚ，２　Ｈ），６．８９－７．１４（ｍ，４　Ｈ），７．４０－７．４４（ｍ，１　Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１　Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３０５】

化合物８３：８－メチル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体７３（７－メチルインドリン－２，３－ジオン、０．１２９ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体７７（１－（１－（４－メチルフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２９７ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量、純度６６％）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８３を得た（０．１３８ｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），２．２２（ｓ，３　Ｈ），２．７３（ｓ，３　Ｈ），６．８５－７．１３（ｍ，４　Ｈ），７．３５－７．５３（ｍ，２　Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３０６】

化合物８４：３－ヒドロキシ－６，８－ジメチル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン（０．１４０ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体７７（１－（１－（４－メチルフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２９７ｇ、

１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量、純度６６％）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８４を得た（０．１５４ｇ、収率５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２９（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝４．００，２．００Ｈｚ，２　Ｈ），２．２２（ｓ，３　Ｈ），２．４３（ｓ，３　Ｈ），２．６９（ｓ，３　Ｈ），６．８３－７．０９（ｍ，４　Ｈ），７．２７（ｓ，１　Ｈ），８．２０（ｓ，１　Ｈ）

化合物８５：８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１６（７－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン、０．２５０ｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体７７（１－（１－（４－メチルフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２９７ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量、純度６６％）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８５を得た（０．１１８ｇ、収率３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，２　Ｈ），２．２２（ｓ，３　Ｈ），６．９６－７．０８（ｍ，２　Ｈ），７．０９－７．１５（ｍ，２　Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１　Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１　Ｈ），９．１５（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３０７】

化合物８６：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－ｐ－トリルシクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン、０．１７８７ｇ、０．９４６ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体７７（１－（１－（４－メチルフェニル）シクロプロピル）－２－ヒドロキシエタノン、０．２９７ｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．３当量、純度６６％）と１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．９３ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８６を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，６　Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．００，４．００Ｈｚ，２　Ｈ），２．２２（ｓ，３　Ｈ），４．１２－４．３５（ｍ，１　Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝７．９０Ｈｚ，２　Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝７．９０Ｈｚ，２　Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝６．３２Ｈｚ，１　Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１　Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３０８】

化合物８７：８－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６３（７－エチルインドリン－２，３－ジオン、０．２００ｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．３６２４ｇ、１．４８４ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０２６ｍＬ、１０．２６ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８７を得た（０．０６１３ｇ、収率１３．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１．１８－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，３Ｈ），１．４０－１．４７（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．３３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，４Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝８．４５　Ｈｚ　１Ｈ）。

【０３０９】

化合物８８：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５、（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン、０．１７８７ｇ、０．９４６ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．３００ｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．８５ｍＬ、８．５ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８８を得た（０．０３２０ｇ、収率８．１４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １．３４（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，６Ｈ），１．４４－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．６４（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．３１（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，２Ｈ），７．５２－７．６２（ｍ，３Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３１０】

化合物８９：７－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、６－エチルインドリン－２，３－ジオン（０．１７５２ｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．３１７５ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．９０ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物８９を得た（０．０３１４ｇ、収率７．８２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １．２８（ｔ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．６２（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝７．４９Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，１．５２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，１Ｈ）。

【０３１１】

化合物９０：３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、５－（トリフルオロメトキシ）インドリン－２，３－ジオン（０．１８９３ｇ、０．８１９ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．２６０ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．９０ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物９０を得た（０．０６３７ｇ、収率１７．０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １．４３－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．６４（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．６２（ｍ，３Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．０９Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝１．５２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３１２】

化合物９１：３－ヒドロキシ－８－（チオフェン－３－イル）－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５４（７－（チオフェン－３－イル）インドリン－２，３－ジオン、０．１８７７５ｇ、０．８１９ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．２６０ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．９０ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物９１を得た（０．０８３５ｇ、収率２２．３８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １．４０－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．６７（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，２Ｈ），７

．６０－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝５．０５，１．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝７．３３，１．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝３．０３，１．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄ，２Ｈ）。

【０３１３】

化合物９２：３－ヒドロキシ－８－フェニル－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１１（７－フェニルインドリン－２，３－ジオン、０．０３３ｇ、０．１４２ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．０４５ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．１３ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物９２を得た（０．０１６ｇ、収率２５．０７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１．３２－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．５９（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｔ，１Ｈ），７．５１－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３１４】

化合物９３：３－ヒドロキシ－２－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３（６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール－２，３－ジオン、０．２２６９ｇ、１．１２７ｍｍｏｌ、１．０当量）を中間体２１（２－ヒドロキシ－１－（１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）エタノン、０．３５８ｇ、１．４６６ｍｍｏｌ、１．３当量）と１０．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０１ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ、９．０当量）の存在下で反応させた。黄色粉末として化合物９３を得た（０．０１４ｇ、収率５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１．１８－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．９０（ｍ，４Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．７６（ｍ，２Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝９．３５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３１５】

化合物９４：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－メチル－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８０を中間体７８と水酸化ナトリウム溶液の存在下で反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物９４を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３５－１．３９（ｍ，２　Ｈ），１．５０－１．５４（ｍ，２　Ｈ），２．５５（ｓ，３　Ｈ），７．１８（ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．８３（ｓ，１　Ｈ），８．６０（ｓ，１　Ｈ）。

【０３１６】

化合物９５：６－クロロ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８２（０．６３ｇ、２．５ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．７０ｇ、３．３ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物９５を得た（２８ｍｇ、収率２．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．３７（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５２（ｍ，２　Ｈ），７．１８（ｄｄｄ，２　Ｈ），７．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，２．５，

２．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１　Ｈ），９．２０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３１７】

化合物９６：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－６－フェニル－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８３（０．８９ｇ、３．１ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．８４ｇ、４．０ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした鮮黄色固体として化合物９６を得た（９５ｍｇ、収率６．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３７－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．５３－１．５７（ｍ，２　Ｈ），７．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，２．７，２．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８－７．３２（ｍ，２　Ｈ），７．４５－７．５０（ｍ，１　Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．７７－７．８１（ｍ，２　Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），９．２０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３１８】

化合物９７：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－メチル－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８８（０．２５９ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．３１ｇ、１．５ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物９７を得た（３１．６ｍｇ、収率６．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３６－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．５５－１．５９（ｍ，２　Ｈ），２．８０（ｓ，３　Ｈ），７．１５－７．２０（ｍ，２　Ｈ），７．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，２．５，２．２Ｈｚ，２　Ｈ），７．６９（ｓ，１　Ｈ），８．９９（ｓ，１　Ｈ）。

【０３１９】

化合物９８：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル－６－エチル－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８９（０．２７１ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．３１ｇ、１．５ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物９８を得た（６６ｍｇ、収率１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３　Ｈ），１．３３－１．３９（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５４（ｍ，２　Ｈ），２．８５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２　Ｈ），７．１４－７．２０（ｍ，２　Ｈ），７．２５－７．３２（ｍ，２　Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１　Ｈ），８．６７（ｓ，１　Ｈ）。

【０３２０】

化合物９９：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－８－エチル－３－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９０（０．３７７ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．３９ｇ、１．９ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物９９を得た（１０６ｍｇ、収率１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．３６－１．４１（ｍ，２　Ｈ），１．５２－１．５７（ｍ，２　Ｈ），３．２８（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２　Ｈ），７．１７－７．２２（ｍ，２　Ｈ），７．２６－７．３１（ｍ，２　Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），９．０３（ｓ，１　Ｈ）。

【０３２１】

化合物１００：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－フェニル－６－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９１（０．５２１ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．４５ｇ、２．２ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物１００を得た（１９６ｍｇ、収率２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．３３（ｍ，２　Ｈ），１．４９－１．５

５（ｍ，２　Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ），９．１４（ｓ，１　Ｈ）。

【０３２２】

化合物１０１：３－ヒドロキシ－６－メチル－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８０（０．４１５ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を中間体９２（０．４２ｇ、２．４ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物１０１を得た（７０ｍｇ、収率１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．３９（ｍ，２　Ｈ），１．４５－１．５２（ｍ，２　Ｈ），２．５５（ｓ，３　Ｈ），７．１１－７．２０（ｍ，３　Ｈ），７．２１－７．２７（ｍ，２　Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．６１（ｓ，１　Ｈ）。

【０３２３】

化合物１０２：３－ヒドロキシ－６－フェニル－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８３（０．５０４ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を中間体９２（０．４０ｇ、２．３ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした鮮黄色固体として化合物１０２を得た（７５ｍｇ、収率９．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３６－１．４２（ｍ，２　Ｈ），１．５０－１．５５（ｍ，２　Ｈ），７．１３－７．２１（ｍ，３　Ｈ），７．２２－７．２８（ｍ，２　Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ），９．２０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３２４】

化合物１０３：６－ブロモ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９３（０．４３８ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．４１ｇ、１．９ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物１０３を得た（２６ｍｇ、収率３．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２－１．３７（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５２（ｍ，２　Ｈ），７．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，２．５，２．２Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４，２．２Ｈｚ，２　Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），９．４１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３２５】

化合物１０４：６－エチル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体８９（０．４１７ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を中間体９２（０．３９ｇ、２．２ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした黄色固体として化合物１０４を得た（２６ｍｇ、収率３．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．３２－１．３８（ｍ，２　Ｈ），１．４６－１．５１（ｍ，２　Ｈ），２．８５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．１１－７．１８（ｍ，３　Ｈ），７．２０－７．２６（ｍ，２　Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．６７（ｓ，１　Ｈ）。

【０３２６】

化合物１０５：３－ヒドロキシ－２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－６，８－ビス（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９６（０．４３１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．３４９ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）と反応させた。フワ

フワした黄色固体として化合物１０５を得た（１３ｍｇ、収率１．９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３３－１．３８（ｍ，２　Ｈ），１．４７－１．５２（ｍ，２　Ｈ），７．１１－７．１７（ｍ，１　Ｈ），７．１７－７．２６（ｍ，４　Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ），９．７７（ｓ，１　Ｈ）。

【０３２７】

化合物１０６：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル－３－ヒドロキシ－６，８－ビス－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９６（０．４３１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を中間体９２（０．４１７ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物１０６を得た（６．５ｍｇ、収率０．９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２－１．３６（ｍ，２　Ｈ），１．４９－１．５３（ｍ，２　Ｈ），７．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，２．７，２．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５，２．４Ｈｚ，２　Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１　Ｈ），９．９１（ｓ，１　Ｈ）。

【０３２８】

化合物１０７：６－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルシクロプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９３（０．４００ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を中間体９２（０．３１ｇ、１．８ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物１０７を得た（５．５ｍｇ、収率０．９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．３３（ｍ，２　Ｈ），１．４２－１．４６（ｍ，２　Ｈ），７．０９－７．１５（ｍ，１　Ｈ），７．１５－７．２４（ｍ，４　Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１　Ｈ），９．６３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３２９】

化合物１０８：２－（１－（４－クロロフェニル）シクロプロピル）－３－ヒドロキシキノリン－４，８－ジカルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、２，３－ジオキソインドリン－７－カルボン酸（０．５０２ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を中間体７８（０．７２ｇ、３．４ｍｍｏｌ）と反応させた。フワフワした淡黄色固体として化合物１０８を得た（８．４ｍｇ、収率０．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４１－１．４７（ｍ，２　Ｈ），１．５１－１．５６（ｍ，２　Ｈ），７．２３－７．２８（ｍ，２　Ｈ），７．２８－７．３４（ｍ，２　Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．４Ｈｚ，１　Ｈ），９．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３３０】

化合物１０９：２－［１－（４－クロロ－フェニル）－シクロプロピル］－８－シクロプロピル－３－ヒドロキシ－キノリン－４－カルボン酸

化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９４（７－シクロプロピル－１Ｈ－インドール－２，３－ジオン、１００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を中間体５５（酢酸２－［１－（４－クロロ－フェニル）－シクロプロピル］－２－オキソ－エチルエステル、１３０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）と反応させた。黄色固体として化合物１０９を得た（３０ｍｇ、収率１５．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．８１－０．８６（ｍ，２　Ｈ），１．０７－１．１４（ｍ，２　Ｈ），１．３４－１．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．５７，４．５５Ｈｚ，２　Ｈ），１．５３－１．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．５７，４．０４Ｈｚ，２　Ｈ），３．２２－３．３０（ｍ，１　Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，２　Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．３３，７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３３１】

化合物１１０：８－シクロプロピル－３－ヒドロキシ－２－（１－フェニル－シクロプロピル）－キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体９４（７－シクロプロピル－１Ｈ－インドール－２，３－ジオン、１００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を中間体８（酢酸２－オキソ－２－（１－フェニル－シクロプロピル）－エチルエステル、１１６ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）と反応させた。黄色固体として化合物１１０を得た（１３．０ｍｇ、収率７．１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．８２－０．８７（ｍ，２　Ｈ），１．０８－１．１４（ｍ，２　Ｈ），１．３６（ｄｄ，Ｊ＝６．８２，４．５５Ｈｚ，２　Ｈ），１．５３（ｄｄ，Ｊ＝６．８２，５．０５Ｈｚ，２　Ｈ），３．２２－３．３０（ｍ，１　Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ），７．１２－７．１７（ｍ，２　Ｈ），７．１９－７．２６（ｍ，３　Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．３４，７．０７Ｈｚ，１　Ｈ），８．３２－８．３９（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３３２】
化合物１１１：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニル－シクロプロピルメチル）－８－トリフルオロメチル－キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、３５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を中間体９８（１－ヒドロキシ－３－（１－フェニル－シクロプロピル）－プロパン－２－オン、３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）と反応させた。ベージュ色の固体として化合物１１１を得た（５．０ｍｇ、収率８．０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ０．７７（ｄｄ，Ｊ＝６．０６，４．２９Ｈｚ，２　Ｈ），０．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，４．２９Ｈｚ，２　Ｈ），３．３２（ｓ，２　Ｈ），６．９１－７．０４（ｍ，３　Ｈ），７．１０－７．１４（ｍ，２　Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．８４，７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３３３】
化合物１１２：２－（１－ベンジル－シクロプロピル）－３－ヒドロキシ－８－トリフルオロメチル－キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン、３１０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を中間体１００（１－（１－ベンジル－シクロプロピル）－２－ヒドロキシ－エタノン、２７３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）と反応させた。黄色固体として化合物１１２を得た（１９．０ｍｇ、収率３．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ１．１４－１．１８（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５３（ｍ，２　Ｈ），２．２４（ｓ，２　Ｈ），７．２１－７．２５（ｍ，１　Ｈ），７．２６－７．３３（ｍ，２　Ｈ），７．４２－７．４７（ｍ，２　Ｈ），７．７６－７．８２（ｍ，１　Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），９．２４（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３３４】
化合物１１３：３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－ｐ－トリル－シクロプロピル）－キノリン－４－カルボン酸
化合物１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチル－１Ｈ－インドール－２，３－ジオン、２６３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を中間体７７（２－ヒドロキシ－１－（１－ｐ－トリル－シクロプロピル）－エタノン、３５７ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）と反応させた。黄色固体として化合物１１３を得た（１６５ｍｇ、収率３１．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ１．１４－１．１８（ｍ，２　Ｈ），１．４８－１．５３（ｍ，２　Ｈ），２．２４（ｓ，２　Ｈ），７．２１－７．２５（ｍ，１　Ｈ），７．２６－７．３３（ｍ，２　Ｈ），７．４２－７．４７（ｍ，２　Ｈ），７．７６－７．８２（ｍ，１　Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１　Ｈ），９．２４（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３３５】
ｐ－セレクチンなどのセレクチンのインヒビターとして作用することができる他の化合物を、以下の手順にしたがって合成することができる。
【０３３６】
化合物１１４：３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸
冷却器を備えた１００ｍＬ丸底フラスコに、中間体３（６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール－２，３－ジオン）（１．７６ｇ、７．０ｍｍｏｌ、１．０当量）および４０ｍＬエタノールを添加した。この溶液に１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（６．３ｍＬ、６３．０ｍｍｏｌ、９．０当量）を添加し、混合物を油浴中で加熱還流した。還流時に３０分間撹拌し続け、その時点で、中間体２（酢酸３－メチル－２－オキソ－３－フェニルブチル）（２．０ｇ、９．０９ｍｍｏｌ、１．３当量）を含む１０ｍＬエタノール溶液を２０分間にわたって滴下した。得られた混合物を、還流時にさらに１２時間撹拌した。室温に冷却の際、混合物を過剰な氷酢酸で酸性化し、２００ｍＬ水に注いだ。懸濁液を１００ｍＬの酢酸エチルでそれぞれ３回抽出し、合わせた有機層を、２００ｍＬの水でそれぞれ３回および２５０ｍＬ飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、暗黄色オイルを得た。これを逆相ＨＰＬＣ（Ｂａｓｅ　Ｍｅｔｈｏｄ　３）によって精製し、凍結乾燥させて、黄色凍結乾燥粉末として所望の生成物を得た（０．０３１５ｇ、１．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１．７９（ｓ，６　Ｈ）１．８１－１．９８（ｍ，４　Ｈ）２．７４－２．９４（ｍ，２　Ｈ）３．２２－３．４６（ｍ，２　Ｈ）７．０８－７．１６（ｍ，３　Ｈ）７．１８－７．２６（ｍ，２　Ｈ）７．２９（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）８．３６（ｄ，Ｊ＝９．０９Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３３７】
化合物１１５：３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体２（酢酸３－メチル－２－オキソ－３－フェニルブチル）（１．６５ｇ、７．４　ｍｍｏｌ、１．３当量）を、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン）（１．０ｇ、５．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）および１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５．１ｍＬ、５１．４ｍｍｏｌ、９．０当量）で処理した。所望の生成物を、黄色凍結乾燥粉末として単離した（０．１９０ｇ、１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１．８１（ｓ，６　Ｈ）２．４４（ｓ，３　Ｈ）２．７５（ｓ，３　Ｈ）７．０９－７．１６（ｍ，３　Ｈ）７．１９－７．２７（ｍ，２　Ｈ）７．４１（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）８．３６（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３３８】
化合物１１６：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体２（酢酸３－メチル－２－オキソ－３－フェニルブチル）（０．８０ｇ、３．６ｍｍｏｌ、０．７当量）を、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン）（１．０ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）および１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４．８ｍＬ、４７．６ｍｍｏｌ、９．０当量）で処理した。所望の生成物を、黄色凍結乾燥粉末として単離した（０．０６８ｇ、４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１．３９（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，６　Ｈ）１．８１（ｓ，６　Ｈ）３．５６－４．８７（ｈ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ）７．０４－７．１８（ｍ，３　Ｈ）７．１９－７．２８（ｍ，２　Ｈ）７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３４　１　Ｈ）７．５３（ｔ，Ｊ＝８．３４　１　Ｈ）８．４１（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３３９】
化合物１１７：３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロパン－２－イル）－８－（ト

リフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体２（酢酸３－メチル－２－オキソ－３－フェニルブチル）（２．０１ｇ、９．０７ｍｍｏｌ、１．３当量）を、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン）（１．５ｇ、６．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）および１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（６．２ｍＬ、６２．８ｍｍｏｌ、９．０当量）で処理した。所望の生成物を、黄色凍結乾燥粉末として単離した（０．４８６ｇ、１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１．７８（ｓ，６　Ｈ）６．９６－７．１９（ｍ，３　Ｈ）７．１９－７．３０（ｍ，２　Ｈ）７．６９（ｔ，Ｊ＝８．０８　１　Ｈ）７．９５（ｄ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ，１　Ｈ）８．９８（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３４０】
化合物１１８：２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－８－イソプロピルキノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン）（７４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を、酢酸３－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソブチル（中間体５６、９９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（９．８ｍｇ、６．６％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．６３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６　Ｈ），２．０４－２．１０（ｓ，６　Ｈ），４．６１（ｓｅｐｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．６６－７．７６（ｍ，２　Ｈ），８．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．５Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３４１】
化合物１１９：２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン）（８５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を、酢酸３－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソブチル（中間体５６、９９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（１５．０ｍｇ、９．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　２．０１－２．１０（ｓ，６　Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２　Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２　Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，７．７Ｈｚ，１　Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１　Ｈ），９．２５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３４２】
化合物１２０：２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体３（８０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を、酢酸３－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソブチル（中間体５６、９９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（６．２ｍｇ、４．０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　２．０３－２．０７（ｓ，６　Ｈ），２．０８－２．２４（ｍ，４　Ｈ），３．０９－３．１７（ｍ，２　Ｈ），３．５７－３．６２（ｍ，２　Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２　Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２　Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３４３】
化合物１２１：２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－３－ヒドロキシ－７，８－ジメチルキノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン）（７０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を、酢酸３－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソブチル（中間体５６、９９ｍｇ、０．３９ｍｍｏ

１）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（１１．９ｍｇ、８．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　２．０４－２．０９（ｓ，６　Ｈ），２．６６－２．７２（ｓ，３　Ｈ），２．９８－３．０５（ｓ，３　Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１　Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３４４】

化合物１２２：２－（２－（４－クロロフェニル）プロパン－２－イル）－８－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体１６（７－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）インドリン－２，３－ジオン）（１３０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を、酢酸３－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソブチル（中間体５６、９９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（１４．０ｍｇ、７．１％）。Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　２．０４－２．１０（ｍ，３　Ｈ，）２．２４－２．２９（ｍ，３　Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２　Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，８．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ），９．１９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３４５】

化合物１２３：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルエチル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４０（酢酸２－オキソ－３－フェニルブチル）（０．９２２ｇ、４．４７ｍｍｏｌ、１．３当量）を、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン）（０．７４０ｇ、３．４４ｍｍｏｌ、１．０当量）および１０．０Ｎ水酸化ナトリウム（２．８　ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ、８．０当量）で処理して、橙色凍結乾燥粉末として所望の生成物を得た（０．４５０ｇ、３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１．６８（ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，３　Ｈ）４．８７（ｑ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，１　Ｈ）６．９０－７．４１（ｍ，５　Ｈ）７．６９（ｔ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ，１　Ｈ）７．９７（ｄ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ，１　Ｈ）８．８４（ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３４６】

化合物１２４：２－（１－（４－クロロフェニル）エチル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸

Ｃｒａｇｏｅら（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９５３、１８、５６１）に記載の手順にしたがって、１００℃の中間体３（０．１６ｇ、０．８ｍｍｏｌ）を含む０．５ｍＬ　ＥｔＯＨおよび１ｍＬ　６Ｍ　ＫＯＨ水溶液の混合物に、加温した酢酸３－（４－クロロフェニル）－２－オキソブチル（中間体５３、０．２１ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を含む０．５ｍＬ　ＥｔＯＨを０．５時間にわたって少量ずつ添加した。添加の完了後、ＬＣ／ＭＳが反応の完了を示すまで、反応混合物をさらに還流した。溶媒の除去後、得られた黄色ゴムを１ｍＬ　ＤＭＳＯに溶解した。塩基性条件下（トリエチルアミン）での得られたＤＭＳＯ溶液のＨＰＬＣにより、トリエチルアンモニウム塩として所望の生成物を得た。次いで、塩を１ｍＬアセトニトリルに溶解し、０℃にて濃塩酸でｐＨ約１に酸性化した。水（２０ｍＬ）を添加し、得られた懸濁液を０℃で１時間強く撹拌した。黄色固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を得た（１７ｍｇ、５．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．６９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３　Ｈ），１．８０－１．９７（ｍ，４　Ｈ），２．７９－２．８８（ｍ，２　Ｈ），３．２５－３．３５（ｍ，２　Ｈ），４．８１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１　Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２　Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２　Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３４７】

化合物１２５：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルエチル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸
冷却器を備えた２５ｍＬ丸底フラスコに、中間体３、６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｇ］インドール－２，３－ジオン（０．１７６ｇ、０．７ｍｍｏｌ、１．０当量）および４ｍＬエタノールを添加した。この溶液に、１０．０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．６３ｍＬ、６．３ｍｍｏｌ、９．０当量）を添加し、混合物を油浴中で加熱還流した。この溶液に、中間体４０（酢酸２－オキソ－３－フェニルブチル）（０．１８７ｇ、０．９１ｍｍｏｌ、１．３当量）を含む１．０ｍＬエタノール溶液を６０分間にわたって添加した。得られた混合物を、還流温度でさらに３時間撹拌した。室温に冷却の際、減圧下でエタノールを除去した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ１に酸性化し、水に注いだ。得られた粗固体を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル／０．１％　トリエチルアミン）によって精製し、凍結乾燥させて、黄色凍結乾燥粉末として所望の生成物を得た（０．１０２ｇ、４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１．６８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３　Ｈ）１．７５－１．９６（ｍ，４　Ｈ）２．８４（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２　Ｈ）３．３０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ）４．７１－４．９３（ｍ，１　Ｈ）７．１４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１　Ｈ）７．２０－７．２９（ｍ，３　Ｈ）７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ）８．１４－８．３８（ｍ，１　Ｈ）。

【０３４８】
化合物１２６：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン）（２００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－３－フェニルペンタン－２－オン（中間体５７、１８０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）で処理して、淡黄色固体として所望の生成物を得た（１００．７ｍｇ、２８．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），２．３０－２．４２（ｍ，１　Ｈ），２．６４－２．７７（ｍ，１　Ｈ），４．８５（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．３１－７．３８（ｍ，１　Ｈ），７．４０－７．４８（ｍ，２　Ｈ），７．６３（ｄ，２　Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），９．２９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３４９】
化合物１２７：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン）（１２４．７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－３－フェニルペンタン－２－オン（中間体５７、１３０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（３０．８ｍｇ、１３．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．１４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６　Ｈ），２．２８－２．４５（ｍ，１　Ｈ），２．６４－２．８１（ｍ，１　Ｈ），４．５４－４．７０（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１　Ｈ），４．８６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．３２－７．３８（ｍ，１　Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．７，６．７Ｈｚ，２　Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．６４－７．７７（ｍ，２　Ｈ），８．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３５０】
化合物１２８：３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン）（１３０．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－３－フェニルペンタン－２－オン（中間体５７、１３０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）で

処理して、白色固体として所望の生成物を得た（３９．０ｍｇ、１５．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ １．１４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，３ Ｈ），２．３１－２．４７（ｍ，１ Ｈ），２．６３－２．７８（ｍ，１ Ｈ），２．６８（ｓ，３ Ｈ），３．００（ｓ，３ Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１ Ｈ），７．３１－７．３３（ｍ，１ Ｈ），７．４２－７．４４（ｍ，２ Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１ Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２ Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１ Ｈ）。

【０３５１】

化合物１２９：３－ヒドロキシ－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン）（１５０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタン－２－オン（中間体５９、１４７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理して、白色固体として所望の生成物を得た（４３．７ｍｇ、１６．０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ １．０４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３ Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３ Ｈ），３．１１－３．２５（ｍ，１ Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１ Ｈ），７．２８－７．３４（ｍ，１ Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．２，７．１Ｈｚ，２ Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１ Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２ Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１ Ｈ），９．７５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１ Ｈ）。

【０３５２】

化合物１３０：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン）（１１９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタン－２－オン（中間体５９、１３０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（８．１ｍｇ、３．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ １．０８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３ Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３ Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３ Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３ Ｈ），３．１５－３．２８（ｍ，１ Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１ Ｈ），４．６０－４．７０（ｍ，１ Ｈ），７．３１－７．３８（ｍ，１ Ｈ），７．４０－７．４７（ｍ，２ Ｈ），７．６４－７．７４（ｍ，４ Ｈ），８．８０－８．８８（ｍ，１ Ｈ）。

【０３５３】

化合物１３１：３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－メチル－１－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン）（１０５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタン－２－オン（中間体５９、１２６ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（１２．５ｍｇ、６．０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ １．０８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３ Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３ Ｈ），２．６９（ｓ，３ Ｈ），３．０４（ｓ，３ Ｈ），３．１５－３．２８（ｍ，１ Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，１ Ｈ），７．４０－７．４６（ｍ，２ Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１ Ｈ），７．６８－７．７４（ｍ，２ Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１ Ｈ）。

【０３５４】

化合物１３２：３－ヒドロキシ－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオ

ロメチル）インドリン－２，３－ジオン）（１５０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－３－メチル－４－フェニルブタン－２－オン（中間体６０、１３６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（５１．６ｍｇ、１９．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．５０（ｓ，３　Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．４Ｈｚ，１　Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．４Ｈｚ，１　Ｈ），４．１０－４．２３（ｍ，１　Ｈ），７．２５－７．４２（ｍ，５　Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，８．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１　Ｈ），９．３５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３５５】

化合物１３３：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン）（１３０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－３－メチル－４－フェニルブタン－２－オン（中間体６０、１３６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（１４．０ｍｇ、５．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．５４－１．６２（ｍ，９　Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．６Ｈｚ，１　Ｈ），３．５４－３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．９Ｈｚ，１　Ｈ），４．１２－４．２２（ｍ，１　Ｈ），４．５２－４．６２（ｍ，１　Ｈ），７．２７－７．３４（ｍ，１　Ｈ），７．３４－７．４３（ｍ，４　Ｈ），７．６２－７．７２（ｍ，２　Ｈ），８．８２（ｄｄ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３５６】

化合物１３４：３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（１－フェニルプロパン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン）（１２６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－３－メチル－４－フェニルブタン－２－オン（中間体６０、１３６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（１３．０ｍｇ、５．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．５５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３　Ｈ），２．６７（ｓ，３　Ｈ），２．９６（ｓ，３　Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．２Ｈｚ，１　Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．２Ｈｚ，１　Ｈ），４．０６－４．２０（ｍ，１　Ｈ），７．２７－７．３５（ｍ，１　Ｈ），７．３５－７．４３（ｍ，４　Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３５７】

化合物１３５：３－ヒドロキシ－２－（２－フェニルプロピル）－８－（トリフルオロメチル）キノリン－４－カルボン酸

化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体６（７－（トリフルオロメチル）インドリン－２，３－ジオン）（１５０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－４－フェニルペンタン－２－オン（中間体６１、１３６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理して、白色固体として所望の生成物を得た（４６．１ｍｇ、１７．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．５６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３　Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，８．４Ｈｚ，１　Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１４．７，６．７Ｈｚ，１　Ｈ），３．８５－３．９６（ｍ，１　Ｈ），７．２８－７．３５（ｍ，１　Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２　Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），９．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１　Ｈ）。

【０３５８】

化合物１３６：３－ヒドロキシ－８－イソプロピル－２－（２－フェニルプロピル）キ

ノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体５（７－イソプロピルインドリン－２，３－ジオン）（１３０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－４－フェニルペンタン－２－オン（中間体６１、１３６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（２２．４ｍｇ、９．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．３２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３　Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３　Ｈ），３．３７－３．４０（ｍ，１　Ｈ），３．４１－３．５０（ｍ，１　Ｈ），３．６３－３．７２（ｍ，１　Ｈ），４．２４－４．３６（ｍ，１　Ｈ），７．１３－７．１９（ｍ，１　Ｈ），７．２２－７．３５（ｍ，４　Ｈ），７．４２－７．５５（ｍ，２　Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ）。
【０３５９】
化合物１３７：３－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－２－（２－フェニルプロピル）キノリン－４－カルボン酸
化合物１１４の調製のために記載した手順にしたがって、中間体４（６，７－ジメチルインドリン－２，３－ジオン）（１２６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を、１－ヒドロキシ－４－フェニルペンタン－２－オン（中間体６１、１３６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理して、黄色固体として所望の生成物を得た（２７．７ｍｇ、１１．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ　１．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），２．６５（ｓ，３　Ｈ），２．８２（ｓ，３　Ｈ），３．５７－３．６６（ｍ，２　Ｈ），３．７６－３．８９（ｍ，１　Ｈ），７．２９－７．３７（ｍ，１　Ｈ），７．４０－７．５０（ｍ，４　Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１　Ｈ），８．８０－８．９５（ｍ，１　Ｈ）。
【０３６０】
化合物１３８：２－（４－クロロベンジル）－３－［（モルホリン－４－イルカルボニル）オキシ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸
２－（４－クロロベンジル）－３－ヒドロキシ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］キノリン－４－カルボン酸（０．１２４ｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００７，５０，４０に記載のように調製）、４－モルホリンカルボニルクロリド（４２μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（５２μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）、および１．０ｍＬＴＨＦ／１．０ｍＬピリジンの混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物の濃縮により、油性残渣を得た。塩基性条件下での残渣のＨＰＬＣ精製によって白色固体が得られ、これを０℃にて１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約１に酸性化した。沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として生成物を得た（１２．５ｍｇ、７．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{6}$）：δ１．８５－１．９８（ｍ，４　Ｈ），２．８７－２．９７（ｍ，２　Ｈ），３．２３－３．３０（ｍ，２　Ｈ），３．４８－３．６７（ｍ，４　Ｈ），３．６９－３．７９（ｍ，４　Ｈ），４．２１－４．２９（ｍ，２　Ｈ），７．１８－７．２８（ｍ，４　Ｈ），７．７１－７．８０（ｍ，２　Ｈ）．　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{25}$ＣｌＮ$_{2}$Ｏ$_{5}$（ＭＨ$^{+}$）について計算したＨＲＭＳ（ＥＳＩ＋）：４８１．１５２４８，実測値４８１．１５２１。
【０３６１】
生物試験
Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｐ－セレクチン／ＰＳＧＬ－１阻害アッセイ
表面プラズモン共鳴アッセイを、Ｂｉａｃｏｒｅ　３０００装置（Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｉｎｃ．Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）にて、２５℃、流速３０μＬ／分で行い、各アッセイは、６０秒間の平衡化、６０μＬサンプル注入（ｋｉｎｊｅｃｔ）、および３００秒間の解離からなる。
【０３６２】
全ての必要なＰ－セレクチン結合決定因子を含む精製した単量体のヒトＰＳＧＬ－１の短縮形態（「１９ｅｋ」）（Ｇｏｅｔｚら、Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．、１９９７、１３

７：５０９－５１９；およびＳａｋｏら、Ｃｅｌｌ、１９９５、８３：３２３－３３１を参照のこと）を、アミン化学（スルホ－ＮＨＳ－ＬＣ－ビオチン、Ｐｅｉｒｃｅ）によって固有のＣ末端リジン残基をビオチン化し（Ｓｏｍｅｒｓら、Ｃｅｌｌ、２０００、１０３：４６７－４７９を参照のこと）、ＨＢＳ－ＥＰ緩衝液（Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｉｎｃ．）および標的６００－７００　ＲＵを使用してＢｉａｃｏｒｅ　ＳＡセンサーチップ（Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｉｎｃ．）上に固定した。コーティングしたチップを、受容体とリガンドとの間のカルシウム依存性相互作用に十分なカルシウムを確保するために１ｍＭ　$CaCl_2$および１ｍＭ　$MgCl_2$（共にＦｉｓｈｅｒ製）を添加したＨＢＳ－Ｐ緩衝液（Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｉｎｃ．）で再平衡化した。

【０３６３】

試験化合物を、１．１×Ｂｉａｃｏｒｅアッセイ緩衝液中で１時間インキュベートした。各溶液を、９６ウェルプレート形式を使用した０．２μｍフィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）によって遠心分離した。試験化合物と並行して、上記と同一様式でグリチルリジン三ナトリウム塩（ＴＣＩ）をポジティブコントロールとして準備した。グリチルリジン（Ｐ－セレクチン（Ｐａｔｔｏｎ，Ｊ．Ｔ．、ＧｌｙｃｏＴｅｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，ｗｒｉｔｔｅｎ　ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ、Ｍａｙ　２０００を参照のこと）の証明されたアンタゴニスト）は、本アッセイにおいて１ｍＭのIC_{50}でＰ－セレクチン／ＰＳＧＬ－１相互作用を阻害することが証明されている。

【０３６４】

ＣＨＯ細胞上で発現するレクチンおよび上皮成長因子様（ＥＧＦ）ドメインから構成されるヒトＰ－セレクチン（Ｐ－ＬＥ）の可溶性組換え短縮形態（Ｓｏｍｅｒｓら、Ｃｅｌｌ，２０００，１０３：４６７－４７９を参照のこと）を、濾過した各試験化合物溶液に添加した。試薬の最終濃度は、５００ｎＭ　Ｐ．ＬＥ、２５０または５００μＭ試験化合物（構造に依存する）または１ｍＭグリチルリジン、１０％ＤＭＳＯ、および１×Ｂｉａｃｏｒｅ緩衝液（１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　$CaCl_2$、および１ｍＭ　$MgCl_2$（試薬は全てＦｉｓｈｅｒ製））（ｐＨ　７．４）であった。２５０μＭで活性な化合物を滴定して、活性をさらに規定した。試験サンプルを、Ｂｉａｃｏｒｅ装置の９６ウェルプレートに供給した。

【０３６５】

Ｂｉａｃｏｒｅの生データファイルを、テキストファイルとしてＥｘｃｅｌスプレッドシートにエクスポートし、ここでサンプルをまとめた緩衝液ブランクを各Ｂｉａｃｏｒｅ装置のフローセル（Ｆｃ）について平均し、非阻害Ｐ．ＬＥサンプルの平均値および全ての他のサンプルから差し引いた。次いで、Ｆｃ１由来の基準シグナル（非コーティング）を各注入についてのその対応する活性（コーティング）シグナルから差し引いた（二重参照（ｄｏｕｂｌｅ　ｒｅｆｅｒｅｎｃｉｎｇ）として公知の過程）（Ｍｙｓｚｋａ，Ｊ　Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．、１９９９、１２（５）：２７９－２８４を参照のこと）。結合阻害率を、基準を差し引いた阻害シグナルを基準を差し引いた非阻害シグナルで割り、この値を１から差し引き、得られた値に１００を掛けることによって計算した。反復した阻害率の値を平均し、平均±標準偏差として示した。Ｂｉａｃｏｒｅアッセイにおける阻害率の計算値の実験間標準偏差は±５であった。

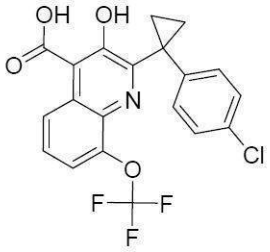
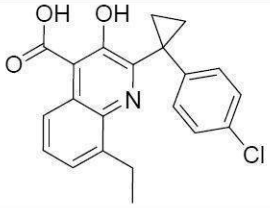
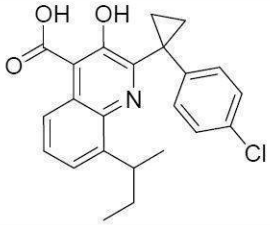
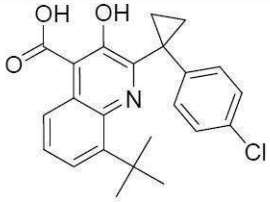
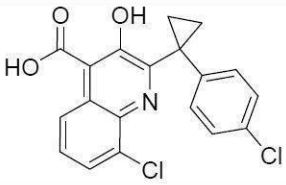
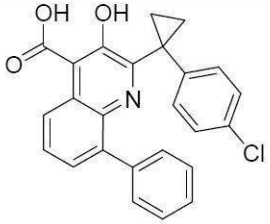
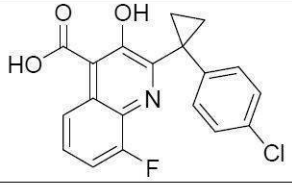
【０３６６】

本発明の各化合物についてのアッセイ結果は、以下の表１に含まれる。

【０３６７】

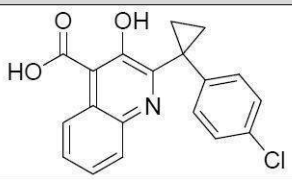
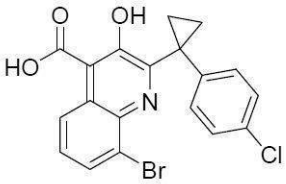
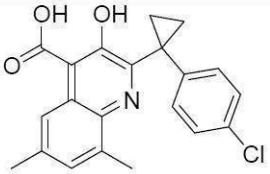
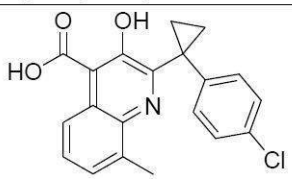
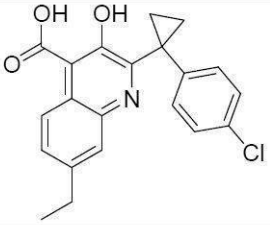
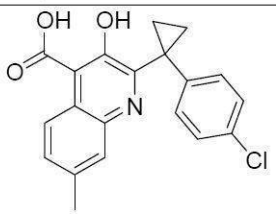
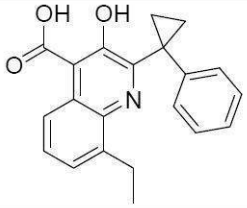
【表１－１】

表1

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
1	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸		37
2	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-エチル-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		67
3	8-*sec*-ブチル-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		18
4	8-*tert*-ブチル-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
5	8-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		93
6	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-フェニルキノリン-4-カルボン酸		98
7	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10

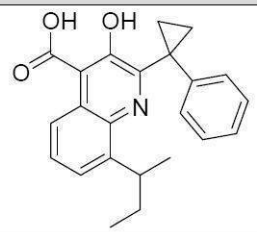
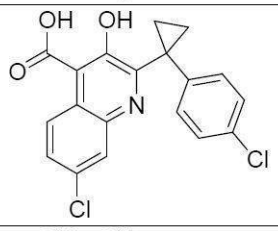
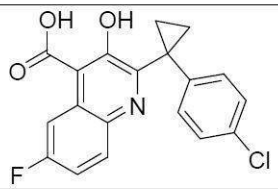
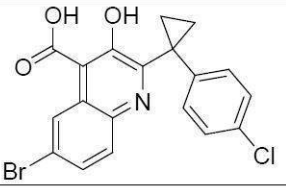
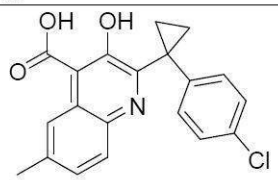
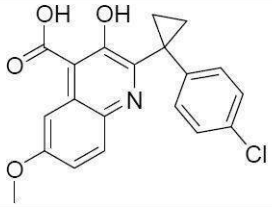
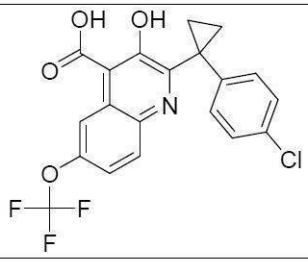
【０３６８】

【表１－２】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
8	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≤10
9	8-ブロモ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		46
10	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸		47
11	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-4-カルボン酸		43
12	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-エチル-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		13
13	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7-メチルキノリン-4-カルボン酸		≤10
14	8-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		23

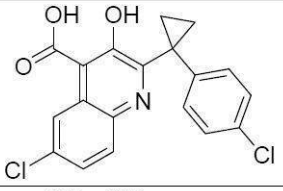
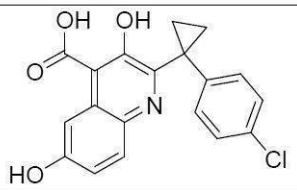
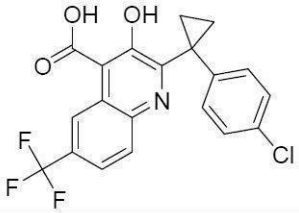
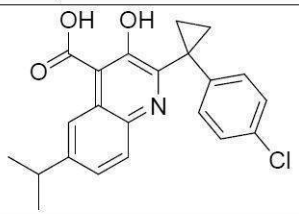
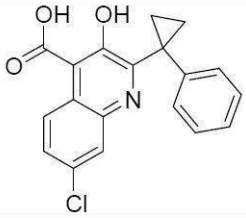
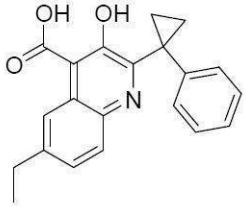
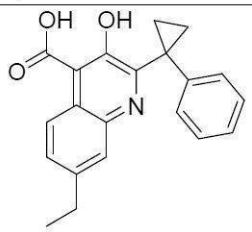
【０３６９】

【表１－３】

化合物	名称	構造	250uMでの阻害率
15	8-sec-ブチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		63
16	7-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		28
17	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-フルオロ-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
18	6-ブロモ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		28
19	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチルキノリン-4-カルボン酸		≦10
20	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
21	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸		28

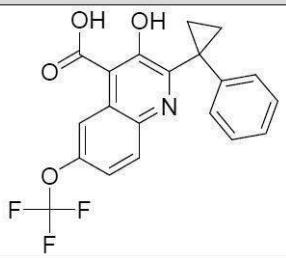
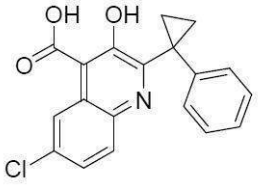
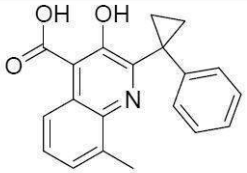
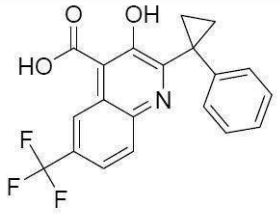
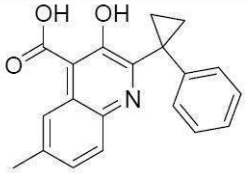
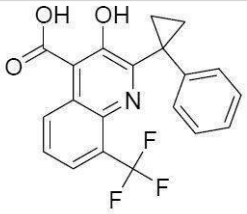
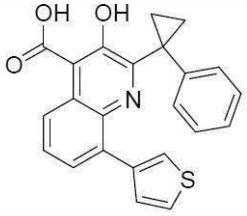
【０３７０】

【表１－４】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
22	6-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		26
23	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,6-ジヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
24	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		34
25	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸		14
26	7-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
27	6-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
28	7-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10

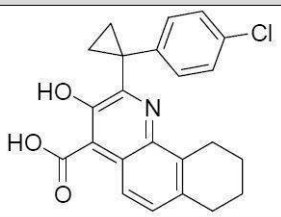
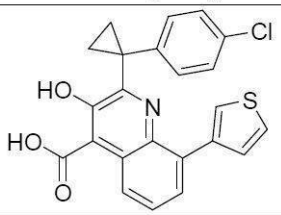
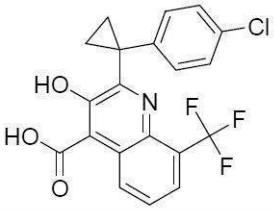
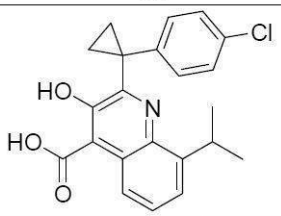
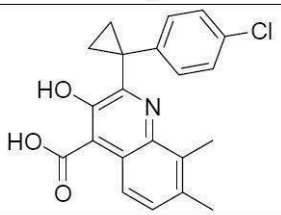
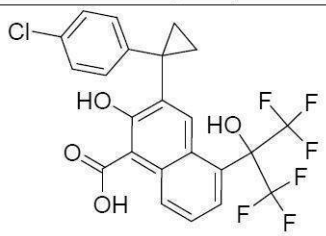
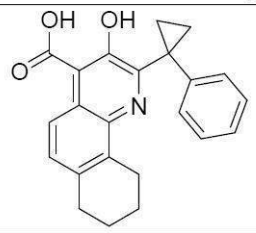
【０３７１】

【表１－５】

化合物	名称	構造	250uMでの阻害率
29	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸		10
30	6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
31	3-ヒドロキシ-8-メチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
32	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
33	3-ヒドロキシ-6-メチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
34	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		44
35	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-カルボン酸		70

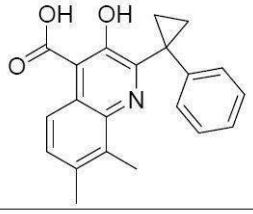
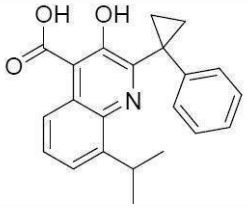
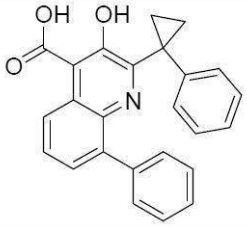
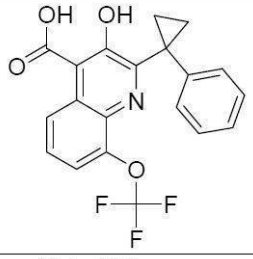
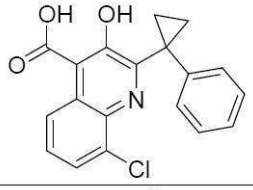
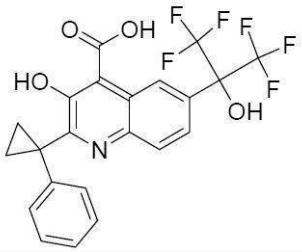
【０３７２】

【表１－６】

化合物	名称	構造	250uMでの阻害率
36	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		67
37	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-カルボン酸		78
38	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		52
39	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸		66
40	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸		53
41	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
42	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		52

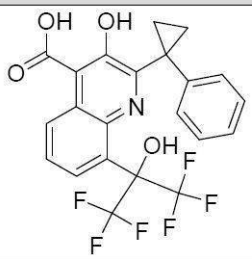
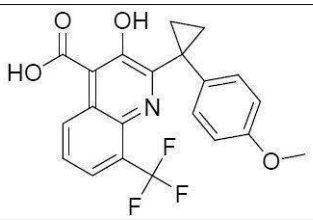
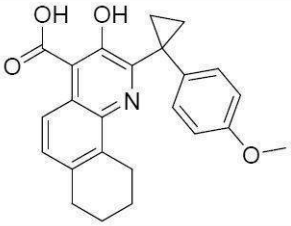
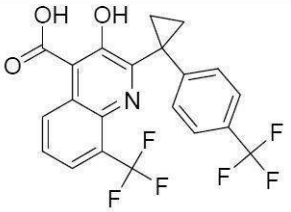
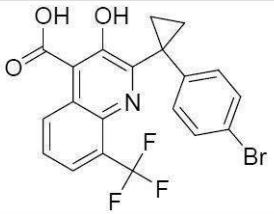
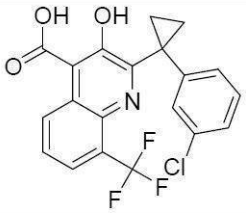
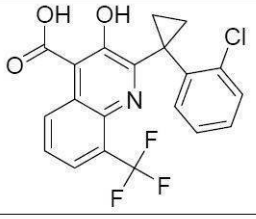
【０３７３】

【表１－７】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
43	3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		18
44	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		63
45	3-ヒドロキシ-8-フェニル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		37
46	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4-カルボン酸		≦10
47	8-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
48	6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10

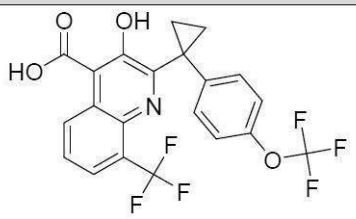
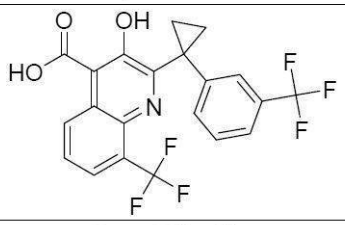
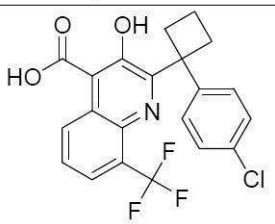
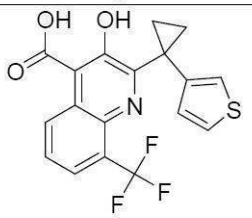
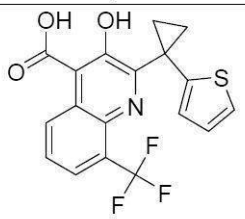
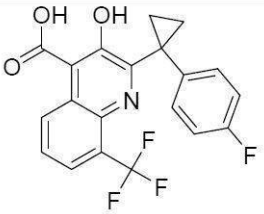
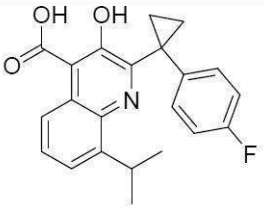
【０３７４】

【表１－８】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
49	8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		58
50	3-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		36
51	3-ヒドロキシ-2-(1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		38
52	3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		47
53	2-(1-(4-ブロモフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		64
54	2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		66
55	2-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		57

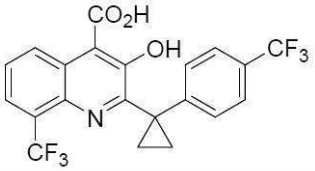
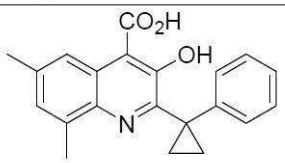
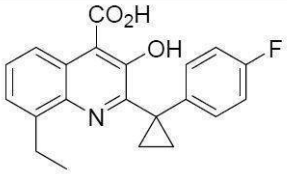
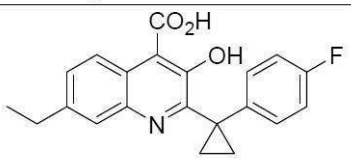
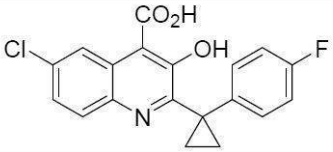
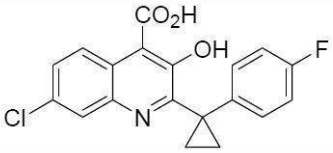
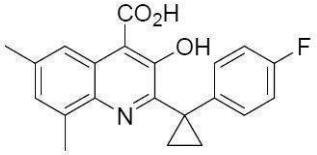
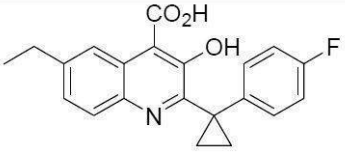
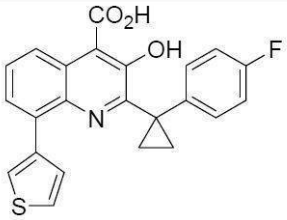
【０３７５】

【表１－９】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
56	3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル) シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		29
57	3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		42
58	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
59	3-ヒドロキシ-2-(1-(チオフェン-3-イル) シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル) キノリン-4-カルボン酸		≦10
60	3-ヒドロキシ-2-(1-(チオフェン-2-イル) シクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル) キノリン-4-カルボン酸		15
61	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル) キノリン-4-カルボン酸		56
62	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸		67

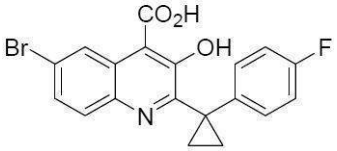
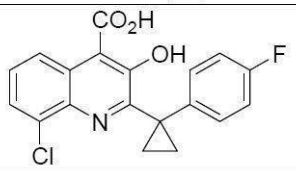
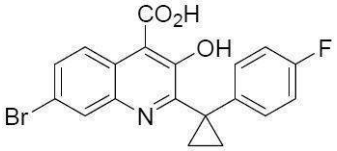
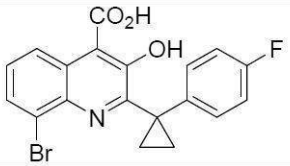
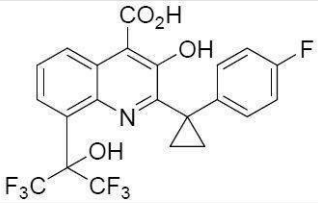
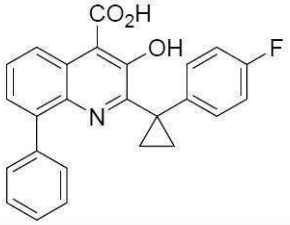
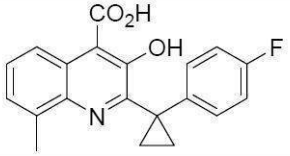
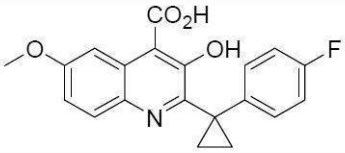
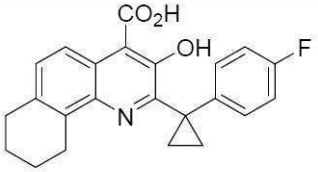
【０３７６】

【表１－１０】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
63	3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		17
64	3-ヒドロキシ-6,8-ジメチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		20
65	8-エチル-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		31
66	7-エチル-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
67	6-クロロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
68	7-クロロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
69	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸		11
70	6-エチル-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		10
71	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-カルボン酸		64

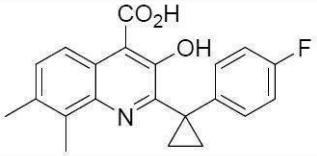
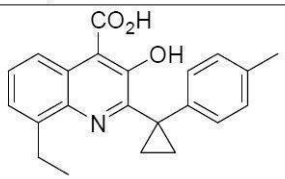
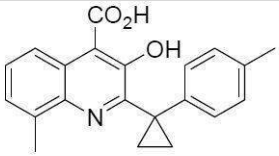
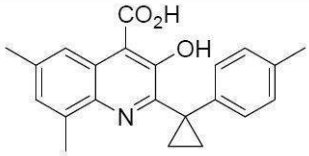
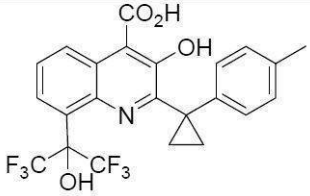
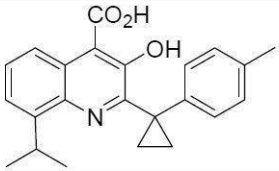
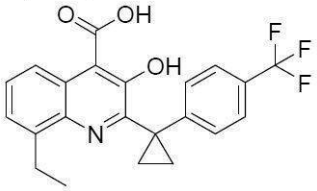
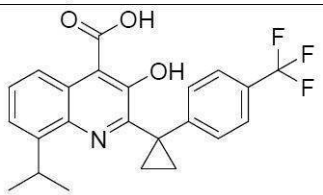
【０３７７】

【表１－１１】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
72	6-ブロモ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		12
73	8-クロロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
74	7-ブロモ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		10
75	8-ブロモ-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
76	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		43
77	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-フェニルキノリン-4-カルボン酸		37
78	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチルキノリン-4-カルボン酸		10
79	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
80	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		59

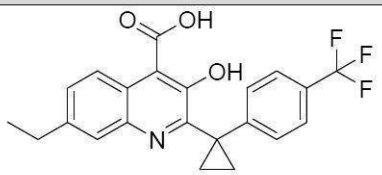
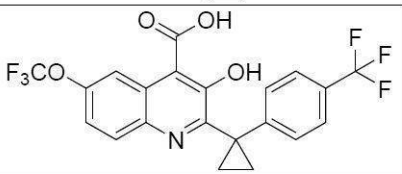
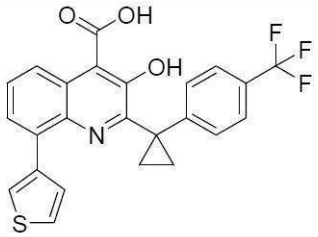
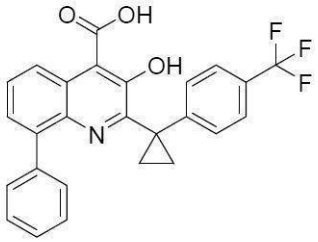
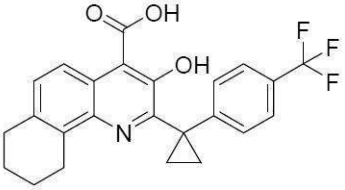
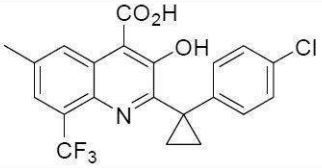
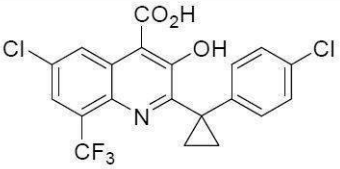
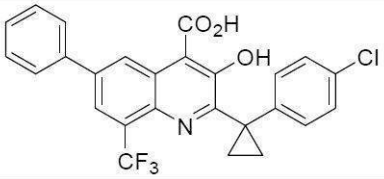
【０３７８】

【表１－１２】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
81	2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-7,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸		23
82	8-エチル-2-(1-トリルシクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		38
83	8-メチル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		12
84	3-ヒドロキシ-6,8-ジメチル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		11
85	8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		59
86	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-p-トリルシクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		54
87	8-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		61
88	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		34

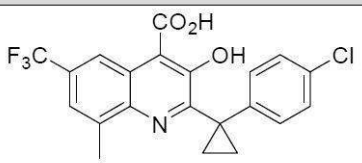
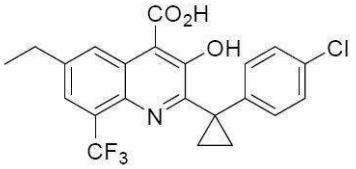
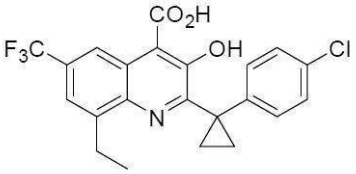
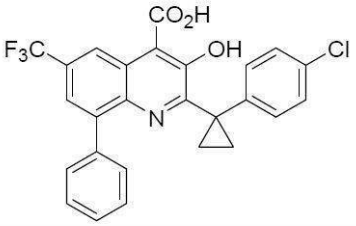
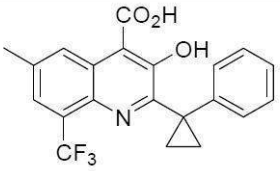
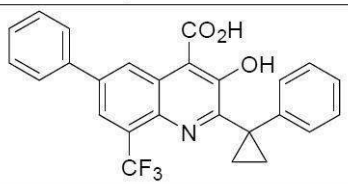
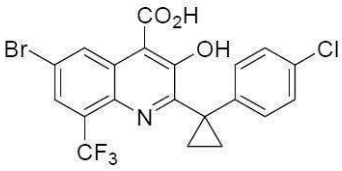
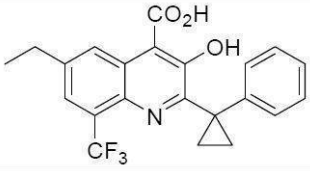
【０３７９】

【表１－１３】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
89	7-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		10
90	3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメトキシ)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		47
91	3-ヒドロキシ-8-(チオフェン-3-イル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
92	3-ヒドロキシ-8-フェニル-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
93	3-ヒドロキシ-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) シクロプロピル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		33
94	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチル-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		65
95	6-クロロ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
96	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-6-フェニル-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10

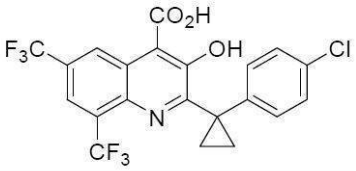
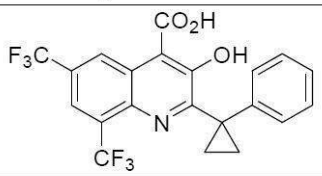
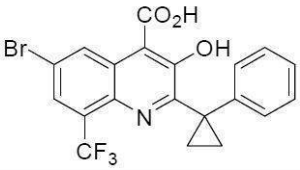
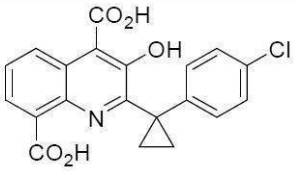
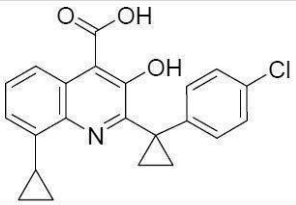
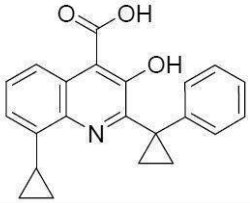
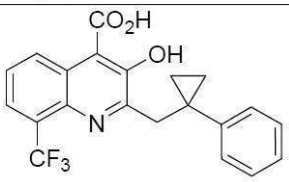
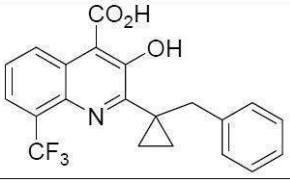
【０３８０】

【表１－１４】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
97	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		40
98	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル-6-エチル-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
99	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-8-エチル-3-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
100	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-フェニル-6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
101	3-ヒドロキシ-6-メチル-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		40
102	3-ヒドロキシ-6-フェニル-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
103	6-ブロモ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
104	6-エチル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		40

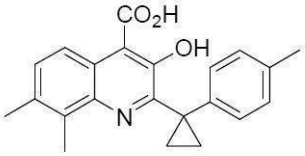
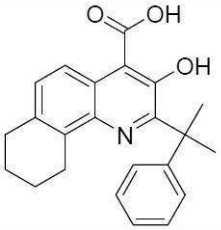
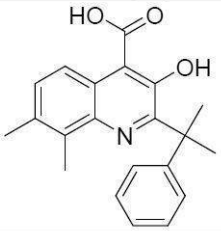
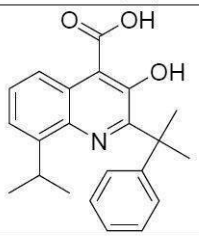
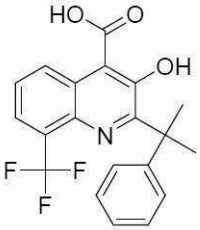
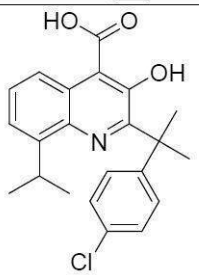
【０３８１】

【表１－１５】

化合物	名称	構造	250uMでの阻害率
105	3-ヒドロキシ-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6,8-ビス(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
106	2-(1-(4-フェニル)シクロプロピル-3-ヒドロキシ-6,8-ビス-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		41
107	6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		41
108	2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-ヒドロキシキノリン-4,8-ジカルボン酸		12
109	2-(1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロピル)-8-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-キノリン-4-カルボン酸		57
110	8-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-2-(1-フェニル-シクロプロピル)-キノリン-4-カルボン酸		13
111	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニル-シクロプロピルメチル)-8-トリフルオロメチル-キノリン-4-カルボン酸		46
112	2-(1-ベンジル-シクロプロピル)-3-ヒドロキシ-8-トリフルオロメチル-キノリン-4-カルボン酸		43

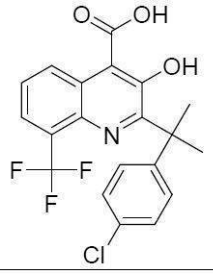
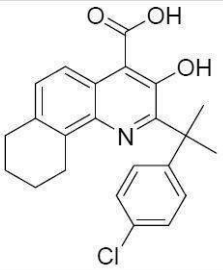
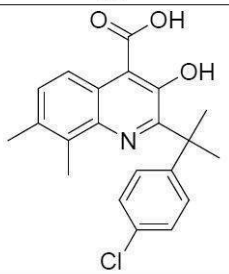
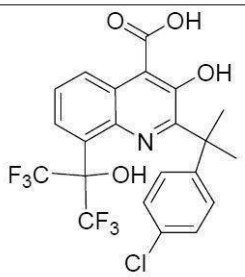
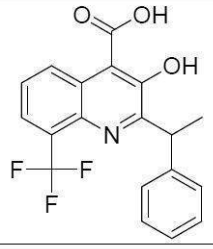
【０３８２】

【表１－１６】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
113	3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-p-トリル-シクロプロピル)-キノリン-4-カルボン酸		24
114	3-ヒドロキシ-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4- カルボン酸		69
115	3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸		60
116	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸		68
117	3-ヒドロキシ-2-(2-フェニルプロパン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		55
118	2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-8-イソプロピルキノリン-4-カルボン酸		≦10

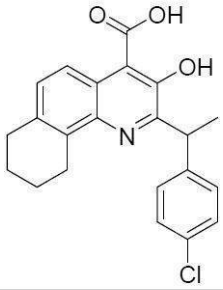
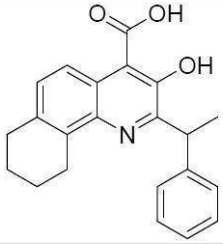
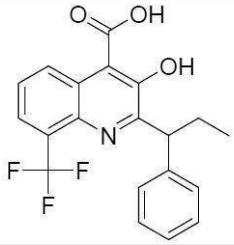
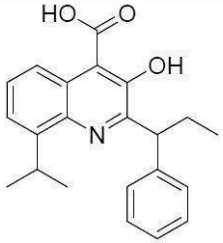
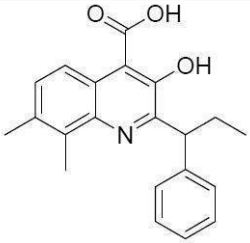
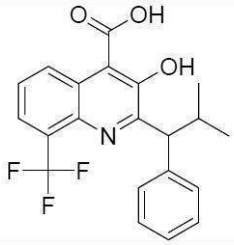
【０３８３】

【表１－１７】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
119	2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		≦10
120	2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		≦10
121	2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-3-ヒドロキシ-7,8-ジメチルキノリン-4-カルボン酸		56
122	2-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル)-8-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸		≦10
123	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルエチル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		49

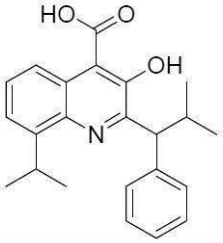
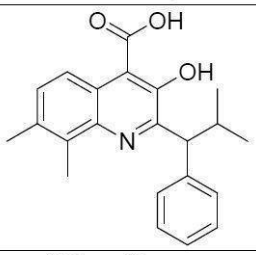
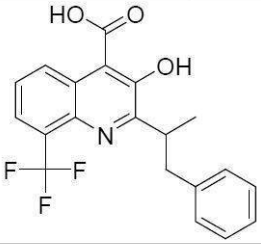
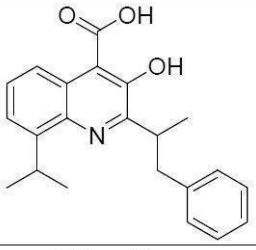
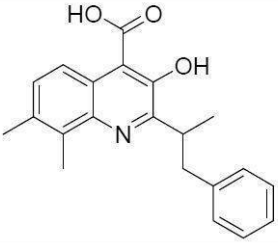
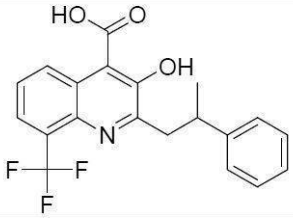
【０３８４】

【表１－１８】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
124	2-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-3-ヒドロキシ-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4- カルボン酸		＜10
125	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルエチル)-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		90
126	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		61
127	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸		65
128	3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸		64
129	3-ヒドロキシ-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		60

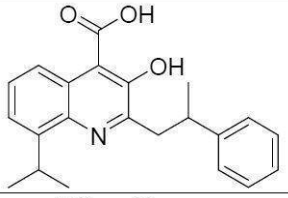
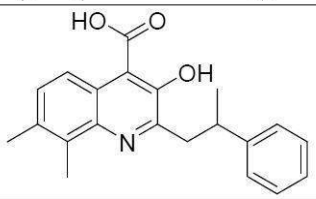
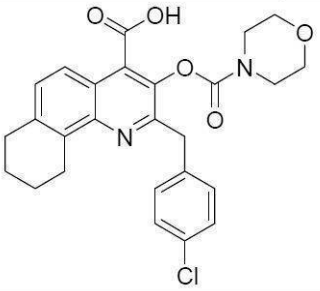
【０３８５】

【表１－１９】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
130	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸		40
131	3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(2-メチル-1-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸		90
132	3-ヒドロキシ-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		49
133	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸		64
134	3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(1-フェニルプロパン-2-イル)キノリン-4-カルボン酸		49
135	3-ヒドロキシ-2-(2-フェニルプロピル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-4-カルボン酸		46

【０３８６】

【表１－２０】

化合物	名称	構造	250uM での阻害率
136	3-ヒドロキシ-8-イソプロピル-2-(2-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸		64
137	3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-2-(2-フェニルプロピル)キノリン-4-カルボン酸		31
138	2-(4-クロロベンジル)-3-[(モルホリン－4－イルカルボニル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キノリン-4-カルボン酸		16

当業者は、本教示の精神から逸脱することなく本教示の上記実施形態に対して多数の変更および修正を加えることができると認識するであろう。全てのかかる変形形態は本教示の範囲内であることが意図される。